



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

LUMINITY 150 microlitres/ml, solution pour suspension injectable ou perfusable

B/1 flacon – CIP 379 253-3

B/4 flacons – CIP 377 450-6

Laboratoire Bristol-Myers Squibb

perflutren

Liste I

Médicament de prescription réservée à certains spécialistes.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 20/09/2006 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités : B/1 - CIP 379 253-3

Inscription Collectivités : B/4– CIP 377 450-6

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chaque ml contient au maximum $6,4 \times 10^9$ microsphères lipidiques contenant du perflutren, de diamètre moyen compris entre 1,1 et 2,5 μm .

La quantité de perflutren est approximativement de 150 μl de gaz perflutren par ml.

Le produit doit être activé à l'aide d'un agitateur mécanique : Vialmix®.

1.2. Indications thérapeutiques

Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

Luminity™ est un agent de contraste pour échographie indiqué chez les patients chez lesquels une échocardiographie sans produit de contraste ne s'est pas révélée optimale (on entend par non-optimale le fait qu'au moins 2 des 6 segments de la paroi ventriculaire n'étaient pas évaluables en coupe 2-ou 4-cavités) et ayant une pathologie coronaire avérée ou suspectée, pour opacifier les cavités cardiaques et améliorer la délimitation de la paroi endocardique ventriculaire gauche, au repos et à l'effort.

1.3. Posologie

Luminity™ doit être administré uniquement par des professionnels de santé spécialisés dans la réalisation et l'interprétation de l'échocardiographie de contraste.

Avant d'administrer Luminity™, le produit doit être activé à l'aide d'un agitateur mécanique, le Vialmix®.

Ce produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

Injection intraveineuse en bolus, utilisant une technique d'imagerie non linéaire avec contraste, au repos et à l'effort:

La dose recommandée est de plusieurs injections de 0,1 ml à 0,4 ml de Luminity™, suivies d'injection en bolus de 3 à 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50mg/ml (5%) pour maintenir un niveau de contraste optimal. La dose maximale est de 1,6 ml.

Injection intraveineuse en bolus utilisant une technique d'imagerie fondamentale, au repos.

La dose recommandée est de 10 microlitres/kg de suspension par injection intraveineuse lente en bolus, suivie d'une injection intraveineuse en bolus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose 50mg/ml (5%). Si nécessaire, une seconde dose de 10 microlitres/kg de suspension, suivie d'une seconde injection en bolus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50 mg/ml (5%), peut être administrée 5 minutes après la première injection pour prolonger le rehaussement du contraste.

Perfusion intraveineuse, utilisant une technique d'imagerie non linéaire avec contraste, (au repos et à l'effort) ou une technique d'imagerie fondamentale (au repos).

La dose recommandée pour la perfusion intraveineuse est de 1,3 ml de Luminity™ dilué dans 50 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 50mg/ml (5%). La vitesse de perfusion doit être débutée à 4,0 ml/min, puis ajustée autant

que nécessaire afin d'obtenir un rehaussement optimal de l'image, sans dépasser 10 ml/minute.

L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été établies, Luminity™ ne doit pas être utilisé avec une technique d'imagerie fondamentale pour l'échocardiographie à l'effort.

Enfant et adolescents

Luminity™ ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, aucune étude n'ayant été menée chez ce groupe de patient.

1.4. Pharmacodynamie

Le produit est constitué de perflutren encapsulé dans de microsphères de lipides. Les microsphères de diamètre compris entre 1 et 10 µm contribuent à l'effet de contraste en générant des échos ultrasonores fortement rehaussés.

Les échos ultrasonores provenant du sang et des tissus biologiques mous, tels que la graisse et les muscles, sont générées aux interfaces, du fait des petites différences de propriétés ultrasoniques des tissus. Les propriétés ultrasoniques du produit sont très différentes de celles des tissus mous et génèrent des échos de forte intensité.

Les microsphères de Luminity™ étant suffisamment stables et petites pour passer la barrière pulmonaire, des signaux échographiques rehaussés du cœur gauche et de la circulation systémique sont obtenus.

Une parfaite relation effet/dose n'a pu être définie, cependant, il a été montré que des doses élevées induisaient un effet de contraste prolongé dans le temps.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

- V : Divers
- 08 : Produits de contraste
- D : Produit de contraste échographique
- A : Produit de contraste échographique
- 04 : Microsphères de phospholipides

2.2. Médicaments de même classe pharmacologique

Les produits de contraste pour échographie qualifiés de produits de seconde génération, sont directement comparables à Luminity™ :

- Optison® (microsphères d'albumine contenant du perflutren), produit inscrit au remboursement et agréé aux collectivités mais non commercialisé à ce jour,
- SonoVue® (microsphères d'hexafluorure de soufre avec une enveloppe phospholipidique).

Deux autres produits de contraste pour échographie appartenant à la même classe pharmacologique sont considérés comme produit de première génération :

- Levovist® (microsphères d'air avec un surfactant galactose/acide palmitique). Arrêt de commercialisation au 01/01/2007.
- Echovist® (granulés et solution pour solution injectable, galactose) : uniquement agréé aux collectivités.

2.3. Médicaments à même visée diagnostique

Il existe des alternatives diagnostiques telles que l'IRM, la ventriculographie isotopique, l'angioscanner ou la coronarographie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

Six études fournies par le laboratoire :

- 2 études de phase III contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles
- 2 études de phase III ouvertes, non randomisées
- 2 études de phase IV ouvertes

3.1. Efficacité diagnostique

Etudes DMP 115-004 et DMP 115-005

Les 2 études de phase III contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, ont été réalisées chez 211 sujets (87 pour DMP115-004 et 124 pour DMP115-005) adressés pour une évaluation de la fonction ventriculaire et ayant des images échocardiographiques sous-optimales.

Méthodologie

Les sujets ont été randomisés pour l'un des trois groupes (placebo, 5 µL/kg Luminity™ ou 10 µL/kg Luminity™) dans un rapport 1:2:2. Chaque sujet a reçu deux doses en bolus IV (une par séance d'imagerie) à au moins 30 minutes d'intervalle. Les images ont été analysées par les investigateurs (lecture investigateur) et par trois cardiologues indépendants en aveugle pour l'identité des sujets et le groupe de dose (lecture aveugle).

Critères d'inclusion

Patients adultes ayant une pathologie coronaire connue ou suspectée après une échocardiographie sans produit de contraste non-optimale (on entend par non-optimale lorsqu'au moins 2 des 6 segments de la paroi ventriculaire n'étaient pas évaluable en coupe 2-ou 4-cavités).

Critères de non inclusion

- Patients ayant des antécédents de pathologies coronariennes aiguës (angor instable, IDM récent,...).
- Patients ayant des antécédents récents (dans les 6 derniers mois) de troubles psychiatriques sévères.
- Patients porteurs d'un shunt ventriculaire droit-gauche.

Critère principal :

Rehaussement de la cavité ventriculaire gauche :

- Pourcentages de sujets ayant obtenu un rehaussement satisfaisant ou complet de la cavité ventriculaire gauche en incidence qualifiante apicale (4 cavités, 69 sujets ; 2 cavités, 54 sujets).
- Durée moyenne de rehaussement de la cavité ventriculaire.
- Durée moyenne de rehaussement de la cavité cliniquement utile (défini comme rehaussement satisfaisant ou complet par les investigateurs).

Critères secondaires :

Délimitation de la paroi endocardique

- Pourcentage de segments avec modification de l'évaluabilité (utilisant le modèle cardiaque 12 segments) avant et après administration de Luminity™.
- Récupération d'examen non diagnostiques.

Résultats :

Seuls les résultats du bras LUMINITY 10µL/mL, posologie retenue par l'AMM, sont présentés.

Caractéristique des patients

	Etude DMP 115-004	Etude DMP 115-005
Nombre total de sujets	87	124
Répartition par sexe		
Hommes	69 (79,3%)	70 (56,5%)
Femmes	18 (20,7%)	54 (43,5%)
Répartition par âge : moyenne (écart-type)	62,5 (12,3)	52,1 (16,3)
Répartition par groupe de dose		
Placebo	18	24
5 µL/kg Luminity™	35	50
10 µL/kg Luminity™	34	50

Résultats sur le critère principal : rehaussement de la cavité ventriculaire gauche

- Pourcentages de sujets ayant obtenu un rehaussement satisfaisant ou complet de la cavité ventriculaire gauche

Le pourcentage de sujets chez lesquels un rehaussement satisfaisant ou complet de la cavité ventriculaire gauche a été plus élevé avec Luminity™ 10 µL/kg (60.6 % et 61.2 % en moyenne selon les études) qu'avec le placebo (0 % dans les 2 groupes placebo).

- Durée moyenne du rehaussement de la cavité ventriculaire

Les résultats combinés ont montré qu'après l'administration de 10 µL/kg de Luminity™, la durée moyenne du rehaussement de la cavité ventriculaire a été d'environ 4 minutes, la durée moyenne du rehaussement de la cavité cliniquement utile a été d'environ 1,5 minute.

Aucun rehaussement n'a été observé sous placebo.

Résultats sur le critère secondaire : délimitation de la paroi endocardique

- Pourcentage net de segments avec modification de l'évaluabilité

Luminity™ a amélioré la délimitation de la paroi endocardique par rapport à l'examen échocardiographique sans rehaussement par produit de contraste pour cinq des six lectures en aveugle. Il n'a pas été amélioré pour un relecteur.

- Récupération d'examens non diagnostiques

Dans les deux études, pour les lectures en aveugle de l'incidence apicale 4 cavités, les valeurs médianes pour le rattrapage ont été de 15,4% et 46,2% chez les sujets recevant 10 µL/kg de Luminity™.

Etudes DMP 115-006 et DMP 115-007

Les études de phase III, ouvertes, non randomisées, ont été réalisées chez des 126 patients ayant des images échocardiographiques sous-optimales.

L'objectif principal de ces études a été de comparer l'exactitude des mesures échocardiographiques de la fraction d'éjection (FE) obtenues avant et après l'administration de Luminity™. La référence utilisée pour la comparaison a été l'IRM.

Trois séances d'imagerie (soit une séance d'IRM, deux séances d'échocardiographie) ont été effectuées le même jour, avec une visite de suivi de tolérance programmée 24±8 heures plus tard. Chaque patient a reçu deux doses de 10 µL/kg en bolus IV à au moins 20 minutes d'intervalle : un bolus non dilué pour la première échocardiographie et un bolus dilué à 2 ml avec une solution saline isotonique pour la seconde échocardiographie. Les images ont été évaluées

par les investigateurs (lecture investigateur) et par six lecteurs indépendants (trois cardiologues, trois échographistes) en aveugle de toute information sur le patient et le type d'image (non rehaussée ou rehaussée par produit de contraste).

Critères d'inclusion

Patients adultes ayant eu une échocardiographie sans produit de contraste non-optimale (on entend par non-optimale lorsqu'au moins 2 des 6 segments de la paroi ventriculaire n'étaient pas évaluables en coupe 2-ou 4-cavités).

Critères de non inclusion

- Patients ayant une contre indication à l'IRM (stimulateur cardiaque, claustrophobie sévère,...).
- Patients ayant des antécédents de pathologies coronariennes aiguës ; angor instable, IDM récent (de moins de 90 jours), ectopie ventriculaire marquée (>10 contractions ventriculaires prématurées par minute), fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire variable.
- Patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA IV) ou une BPCO sévère.

Critère principal

La taille des cavités ventriculaires gauches et la cinétique segmentaire ont été déterminées, sans et avec rehaussement du contraste par Luminity™, pour évaluer par rapport à l'IRM, la différence moyenne de mesure de la FE globale.

Critères secondaires

- délimitation de la paroi endocardique et le nombre de segments devenant évaluables,
- récupération d'examens non diagnostiques,

Les lectures en aveugle ont été effectuées en utilisant 2 modes de présentation des images :

- lecture non appariée = images sans et avec rehaussement de contraste présentées séparément ;
- lecture appariée = images sans et avec rehaussement de contraste présentées simultanément.

Résultats sur le critère principal :

Mesures de la FE globale

Il n'a pas été observé de différence significative de mesure de la FE globale avant et après administration de Luminity™ par rapport à celles obtenues par IRM.

Sur les critères secondaires :

- Délimitation de la paroi endocardique

Après rehaussement du contraste, la longueur de la paroi endocardique délimitée a augmenté significativement par rapport à l'examen par IRM.

Pour les sujets recevant 10 µL/kg de Luminity™, une amélioration statistiquement significative du pourcentage net moyen de segments devenus évaluables après rehaussement de contraste a été observée pour cinq des six lectures appariées en aveugle.

- Récupération d'examens non diagnostiques (lecture en aveugle non appariées et appariées, incidence apicale 4 cavités)

Luminity™ a permis de convertir des examens non diagnostiques, à l'examen de base, en examens échocardiographiques diagnostiques chez 43% à 84% des patients.

Autres études disponibles

Deux études de phase IV, rapportées dans l'EPAR, ont été versées au dossier.

Etude DMP 115-410

Une étude (N=100) de phase IV, ouverte, non publiée dont le rapport d'étude n'est pas disponible, a été présentée par le laboratoire.

L'objectif a été d'évaluer l'exactitude diagnostique de LUMINITY™ lors d'échocardiographie de stress à la dobutamine pour détecter et évaluer l'étendue de la coronaropathie, par rapport à l'imagerie sans produit de contraste. La référence utilisée pour la comparaison a été la coronarographie.

Il n'a pas été observé de différence significative dans la détection de sténose coronaire ($\geq 50\%$ à la coronarographie) entre l'échocardiographie rehaussée par Luminity™ et l'échocardiographie non rehaussée. En revanche, une différence significative a été observée pour détecter une coronaropathie définie par une sténose $\geq 70\%$ à la coronarographie (sensibilité : 80% avec rehaussement versus 75% sans rehaussement, spécificité 55% avec rehaussement versus 51% sans rehaussement).

D'autre part, le rehaussement du contraste par Luminity™ a permis d'améliorer la délimitation de la paroi endocardique, augmentant le pourcentage global moyen de segments correctement visualisés de 72% à 95% en situation basale et de 67% à 96% au pic de stress à la dobutamine. Huit examens non interprétables sont devenus interprétables après rehaussement de contraste.

Etude DMP 115-401

Une étude (N=560) de phase IV, ouverte, randomisée uniquement disponible sous forme d'abstract, a été déposée par le laboratoire¹.

L'objectif principal a été de comparer l'échocardiographie d'effort sans ou avec rehaussement par Luminity™, en déterminant dans les deux cas le nombre de patients nécessitant un examen diagnostique complémentaire, les images échographiques n'ayant pas permis de préciser suffisamment le diagnostic. Cependant, aucun critère principal n'a été défini.

L'échocardiographie de stress rehaussée par Luminity™ a augmenté le degré de confiance de l'investigateur (jugée bon ou excellent par l'investigateur pour 95% des patients ayant eu une échocardiographie avec rehaussement versus 63% des patients ayant eu une échocardiographie sans rehaussement).

Par ailleurs, il a été observé une diminution du nombre d'examens diagnostiques complémentaires nécessaires dans les 3 mois après l'échocardiographie de stress. En effet, 17% des 376 patients ayant reçu Luminity™ ont dû avoir recours à un autre examen diagnostique versus 36% des 184 patients ayant eu une échocardiographie sans rehaussement de contraste.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (total : 2 526 patients) ont été, d'une manière générale, d'intensité légère à modérée. Ils sont apparus dans les minutes qui ont suivi l'administration du produit et ont habituellement disparu sans intervention thérapeutique dans un délai de 15 minutes. Trente trois événements indésirables sévères et huit décès ont été rapportés principalement chez des sujets âgés ou ayant une pathologie cardiaque sévère et/ou un cancer. Aucun d'entre eux n'a été imputé à l'administration du produit LUMINITY.

¹ Weiss et al. An open-label, randomized, multi-center trial to examine the predictive value of Definity® contrast stress echocardiography on patient outcomes, J Am Soc Echocardiography 2005, 18:503, abstract P1-03 (moderated poster)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalée (2,0 %), bouffée vasomotrice (1,0 %), dorsalgie (0,9 %).

A l'instar des autres produits de contraste de la classe, des réactions de type allergique (réactions de type choc anaphylactique, oedème du visage, hypotension) ont été rarement rapportées avec LUMINITY (données post-AMM).

3.3. Conclusion

Etudes DMP 115-004 et DMP 115-005

Luminity™, à la posologie de 10 µL/kg, a permis un rehaussement de la cavité ventriculaire gauche par rapport au placebo (60.6 % et 61.2 % en moyenne selon les études dans le groupe Luminity™ versus 0 % dans les groupes placebo). La durée moyenne du rehaussement de la cavité ventriculaire a été d'environ 4 minutes et la durée moyenne du rehaussement de la cavité cliniquement utile (défini comme rehaussement satisfaisant ou complet par les investigateurs) a été d'environ 1,5 minute.

Les images obtenues avec Luminity™ ont permis d'améliorer la délimitation de la paroi endocardique.

Etudes DMP 115-006 et DMP 115-007

Il n'a pas été observé, après rehaussement du contraste, de différence statistiquement significative sur la mesure de la FE globale.

Autres études

Les études de phase IV présentées sous forme d'abstract ou sans rapport d'étude ne permettent pas, en l'état, de formuler de conclusion. Compte tenu de leurs méthodologies, leurs résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire et doivent donc être interprétés avec prudence.

Au total, LUMINITY améliore la qualité des images en optimisant l'opacification ventriculaire gauche et la délimitation de la paroi endocardique par rapport au placebo. Il n'a pas été observé, après rehaussement du contraste, de différence significative sur la mesure de la FE globale.

La Commission regrette ;

- que les études aient utilisé des techniques d'imagerie fondamentale qui ne sont plus actuellement recommandées²,
- qu'aucune étude n'ait comparé LUMINITY à un autre médicament de la même classe pharmacologique utilisé en échographie de contraste.

LUMINITY semble bien toléré. Cependant, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure à une supériorité de LUMINITY par rapport aux autres produits dit de deuxième génération.

² Contrast Echocardiography: Current and Future Applications, JASE, April 2000

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration. Les pathologies recherchées par l'échographie de contraste utilisant la spécialité LUMINITY™ sont des pathologies graves pouvant engager le pronostic vital et/ou altérant la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un médicament à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

L'échographie de contraste est un examen diagnostique de deuxième intention, réalisé lorsque l'échographie conventionnelle n'a pas permis de fournir des éléments utiles au diagnostic.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Intérêt de Santé Publique

Luminity n'a pas d'impact direct sur la morbi-mortalité. Cette spécialité permet d'améliorer, au même titre que les autres produits de contraste de 2^e génération, les performances de l'échocardiographie chez les patients présentant une pathologie coronaire avérée ou suspectée. L'éventuelle amélioration de l'état de santé de ces patients qui pourrait en résulter n'est a priori pas différente pour Luminity de celle attendue pour les autres produits de contraste de 2^e génération.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Luminity.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'études comparatives, la Commission de la Transparence considère que LUMINITY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux médicaments de comparaison SONOVUE et OPTISON.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

En pratique, les agents de contraste ultrasonique transpulmonaires ont peu d'intérêt dans l'échocardiographie basale ou de repos. En effet, il existe des alternatives pour la mesure de la fonction ventriculaire gauche chez le patient non échogène comme la fraction d'éjection isotopique largement validée dans cette indication ou l'imagerie par résonance magnétique (méthode de référence).

Les produits de seconde génération sont particulièrement adaptés à l'échographie de stress dans le dépistage de l'ischémie coronaire et de la viabilité myocardique.

Ces spécialités concernent les patients pour lesquels l'échogénicité n'est pas suffisante pour que l'échographie de stress soit fiable. En effet, elles permettent de mieux identifier les modifications de la cinétique provoquées par le stress.

Dans cette indication, il existe des alternatives dont la qualité est éprouvée : la scintigraphie myocardique de stress le plus souvent couplée à un effort et/ou à l'injection de dipyridamole intraveineux en particulier pour la détection de l'ischémie et la scintigraphie myocardique avec ré-injection et étude de la redistribution tardive du traceur pour la recherche de la viabilité myocardique.

L'IRM de repos avec étude de la cinétique de fixation des agents de contraste paramagnétique est également une alternative dans la recherche de la viabilité myocardique.

Il en résulte que chez le groupe très limité de patients peu échogènes, intolérants au dipyridamole ou chez lesquels ces alternatives ne sont pas envisageables (patients avec pace-maker, inaccessibilité géographique, délais d'attente trop long...), l'échographie de stress avec agent de contraste constitue une alternative possible.

4.4. Population cible

La population cible correspond aux patients chez lesquels une échocardiographie sans produit de contraste ne s'est pas révélée optimale (on entend par non-optimale le fait qu'au moins 2 des 6 segments de la paroi ventriculaire n'étaient pas évaluables en coupe 2-ou 4-cavités) et ayant une pathologie coronaire avérée ou suspectée, pour opacifier les cavités cardiaques et améliorer la délimitation de la paroi endocardique ventriculaire gauche, au repos et à l'effort.

Les données disponibles ne permettent pas quantifier cette population.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

LUMINITY™ 150 microlitres/ml, solution pour suspension injectable ou perfusable
B/1 flacon – CIP 379 253-3

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

LUMINITY™ 150 microlitres/ml, solution pour suspension injectable ou perfusable
B/4 flacons – CIP 377 450-6

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.