

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2005

SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable
Boîte de 1 flacon

Laboratoires ALTANA Pharma

Microbulles d'hexafluorure de soufre

Liste I

Date de l'AMM : 26 juillet 2001 (cf rectificatif d'AMM du 27 septembre 2004)

Médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement ;
prescription réservée aux spécialistes suivants : angiologues, cardiologues,
neurologues, radiologues, réanimateurs médicaux et anesthésistes réanimateurs »

Motif de la demande : Modification du RCP (contre-indications et mises en
garde)

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Microbulles d'hexafluorure de soufre

1.2. Indications

Ce médicament est réservé au seul usage diagnostique.

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

Examen Doppler des gros vaisseaux

Sonovue augmente la précision dans la détection ou l'exclusion d'anomalies des artères cérébrales et carotides extra-crâniennes 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.

1.3. Posologie

Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés en échographie Doppler.

Les doses recommandées pour Sonovue sont les suivantes :

Echographie en mode B des cavités cardiaques, au repos ou de stress : 2 ml,
Imagerie doppler vasculaire : 2,4 ml.

Au cours d'un même examen, une seconde injection de la dose recommandée peut être faite, lorsque cela est jugé utile par le médecin.

Sujets âgés

Les posologies recommandées s'appliquent également aux sujets âgés.

Enfants

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Sonovue n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans et le produit ne doit donc pas être utilisé chez eux.

Cf RCP

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 4 septembre 2002

L'hexafluorure de soufre (SONOVUE) ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à D-galactose et acide palmitique (LEVOVIST), en l'absence d'étude comparative.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

V	:	Divers
08	:	Produits de contraste
D	:	Produits pour échocardiographie
A	:	Produits pour échographie
04	:	Microsphères de phospholipides

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

D-galactose et acide palmitique - LEVOVIST
Galactose - ECHOVIST (agrées aux collectivités uniquement)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Depuis sa commercialisation, de rares cas d'effets indésirables graves de type allergique et cardiaques ont été rapportés dans les minutes qui ont suivi l'administration de Sonovue®. Les effets indésirables rapportés sont des hypotensions sévères, bradycardies, arrêt cardiaques et infarctus du myocarde. La plupart de ces réactions sont survenues au décours d'une échocardiographie et évoquent une réaction d'hypersensibilité. Chez trois de ces patients, atteints par ailleurs d'une maladie coronarienne sévère, l'évolution a été fatale malgré la mise en œuvre d'une réanimation immédiate. Un cas grave mais d'évolution favorable a été notifié en France.

Au terme de l'analyse des données disponibles, l'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque de Sonovue® dans l'échocardiographie était favorable, sous condition d'un renforcement des contre-indications et des mises en garde (cf tableau).

Ancien RCP	Nouveau RCP du 27 septembre 2004
Contre-indications : SonoVue ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue. L'emploi de SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire. La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez la femme enceinte ou allaitante et, en conséquence, SonoVue ne doit pas être administré au cours de la grossesse ou de l'allaitement.	Contre-indications : SonoVue ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre ou à l'un des autres composants de SonoVue. L'emploi de SonoVue est contre-indiqué chez les patients, ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une 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. SonoVue est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire > 90 mm Hg), d'une hypertension systémique non contrôlée ainsi que chez les patients adultes atteints d'un syndrome de détresse respiratoire. La sécurité d'emploi et l'efficacité de SonoVue n'ont pas été évaluées chez la femme enceinte ou allaitante et, en conséquence, SonoVue ne doit pas être administré au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Ancien RCP	Nouveau RCP du 27 septembre 2004
Mise en garde spéciales et précautions d'emploi : Durant l'examen échocardiographique avec SonoVue et avec l'emploi d'un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine), l'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés. Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque en fonction de la clinique. Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la New York Heart Association) ou chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.	Mise en garde spéciales et précautions d'emploi : Une surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque. Il faut souligner que l'échocardiographie de stress, qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque lié à l'utilisation de SonoVue. En conséquence, 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. L'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine). 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. Un matériel d'urgence et du personnel spécialisé doivent être immédiatement disponibles. Une attention particulière sera apportée lors de l'administration de SonoVue chez les patients porteurs de maladie pulmonaire cliniquement significative, notamment bronchopneumopathie

Le nombre de patients porteurs des pathologies suivantes et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques étant limité la prudence est donc recommandée pour l'administration du produit en cas de : arythmie grave, infarctus du myocarde récent, crise d'angor et/ou angor instable, endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique. SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable.	chronique obstructive sévère. Une surveillance médicale étroite du patient est recommandée au cours de l'administration de SonoVue et au moins pendant les 30 minutes qui suivent cette administration. Le nombre de patients porteurs des pathologies suivantes et ayant reçu SonoVue au cours des essais cliniques étant limité la prudence est donc recommandée pour l'administration du produit en cas de : endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique. SonoVue n'est pas adapté aux patients sous assistance respiratoire ni à ceux souffrant de pathologie neurologique instable. Au cours des études chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.
--	--

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

Dans les trois indications :

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.

Ce produit est à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ce produit dans cette indication est important.

Les contre-indications et mise en garde spéciales récentes ont été prises en compte par la commission de la transparence et ne sont pas de nature à modifier l'avis de la commission de la transparence.

Cette spécialité est un produit de deuxième intention. L'examen avec Sonovue est réalisé après une première échographie sans produit de renforcement du signal n'ayant pas permis de fournir les éléments utiles au diagnostic.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique

SONOVUE est en pratique utilisé dans l'échographie cardiaque de stress et dans l'échographie des artères cérébrales, des carotides extra- crâniennes et des artères périphériques.

5.2.1 Echocardiographie

En pratique, les agents de contraste ultrasonique 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.

SONOVUE est particulièrement adapté à l'échographie de stress dans le dépistage de l'ischémie coronaire et de la viabilité myocardique.

Cette spécialité concerne les patients pour lesquels l'échogénicité n'est pas suffisante pour que l'échographie de stress soit fiable. En effet, SONOVUE permet 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 actuellement largement utilisée, dans de très nombreux centres équipés, dans la recherche de la viabilité myocardique.

Il en résulte que chez un groupe très limité de patients incapables de fournir un effort suffisant ou intolérants au dipyridamole ou pour 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 est probablement une bonne solution.

5.2.2 Examen de doppler des vaisseaux.

En cas de mauvaise échogénicité, l'échographie-doppler vasculaire peut être remplacée par l'angio-IRM, peu dangereuse, sous réserve d'observer les contre-indications habituelles. Pour cette raison, la place de SONOVUE dans ces explorations est actuellement très limitée.

De plus, selon les experts, bien que la majorité des patients candidats à une échographie artères cérébrales, carotides extra-crâniennes ou des artères périphériques ne soient pas habituellement des coronariens instables ou des insuffisants cardiaques sévères, dans le cas particulier de l'exploration de l'artérite symptomatique, étant donné la forte prévalence (de l'ordre de 50%) de la maladie coronarienne, les récentes contre-indications et les précautions d'emploi (monitorage de l'ECG pendant l'examen et surveillance au moins 30 minutes après l'examen) pourraient limiter davantage l'emploi de SONOVUE.

SONOVUE peut être utilisé pour améliorer la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler.

5.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

5.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

5.3.2 Taux de remboursement : 65 %.