

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 juin 2018

Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018

hexafluorure de soufre (microbulles)**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

Code ATC	V08DA05 (produit de contraste)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>Echographie des voies excrétrices urinaires</u> SONOVUE est indiqué dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral.»

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - les performances diagnostiques de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) avec SONOVUE observées dans 4 études cliniques avec un haut niveau de sensibilité comprise entre 80 et 100 % et une spécificité comprise entre 77 et 86 % par rapport à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM), - les incertitudes sur les performances diagnostiques qui persistent en l'absence de démonstration versus un étalon de vérité, - l'absence de données documentant les conséquences cliniques de prise en charge du patient suite au diagnostic par EVEU avec SONOVUE versus l'UCRM, - l'absence d'exposition des enfants et adolescents aux rayonnements ionisants en cas d'EVEU avec SONOVUE contrairement à l'UCRM, la Commission considère que l'échographie des voies excrétrices urinaires avec SONOVUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les techniques d'urétrocystographie rétrograde avec administration des produits de contraste.
ISP	SONOVUE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'échographie avec SONOVUE est un examen de 2ème intention dans la détection du reflux vésico-urétéral chez l'enfant, qui peut être réalisé en lieu et place de l'UCRM, après une échographie urinaire.
Recommandations	<u>Demande de données :</u> Compte tenu des incertitudes des performances diagnostiques de SONOVUE, actuellement établies par rapport à l'UCRM, sans validation avec un étalon de vérité, la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 5 ans. L'objectif est de préciser la sensibilité et la spécificité propre à SONOVUE dans la détection du reflux vésico-urétéral ainsi que l'impact du diagnostic sur la prise en charge des patients. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment l'étude d'efficacité post-AMM demandé par l'EMA, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 26 mars 2001 En juin 2014 : Modification des contre-indications et mises en garde chez les patients ayant des maladies cardiaques sévères. En août 2017 : Extension d'indication dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral. Une étude d'efficacité post-AMM (PAES) a été demandée par l'EMA pour compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de SONOVUE dans la détection du reflux vésico-urétéral. Le rapport final de l'étude doit être soumis au 2^{ème} trimestre 2020. L'AMM est accompagnée d'un PGR.
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.
Classification ATC	2016 V Divers V08 Produits de contraste V08D Produits pour échographie V08DA Produits pour échographie V08DA05 hexafluorure de soufre

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité SONOVUE « dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral ».

L'administration de SONOVUE est associée à 2 actes :

- une instillation de SONOVUE par cathéter au niveau urétéral¹
- une échographie².

Une étude d'efficacité post-AMM (PAES) a été demandée par l'EMA pour compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de SONOVUE dans la détection du RVU.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« SONOVUE est destiné à être utilisé au cours d'un examen échographique, afin d'améliorer l'échogénicité du sang ou des liquides dans le tractus urinaire, ce qui permet une amélioration du rapport signal/bruit.

¹ JDL002 : « Instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral. »

² JAQM004 : « Echographie transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de la région lombale, avec échographie transcutanée de la vessie. »

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 adultes 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 chez l'adulte, 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 chez l'adulte.

Examen Doppler des microvaisseaux

SONOVUE améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler chez l'adulte, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions.

Echographie des voies excrétrices urinaires

SONOVUE est indiqué dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral. Pour les limites de l'interprétation d'un examen échographique urinaire négatif, voir section 4.4 et 5.1.»

04 POSOLOGIE

« Administration intravésicale

Après introduction d'un cathéter urinaire stérile 6F-8F dans la vessie, dans des conditions stériles, la vessie est vidée de l'urine contenue puis remplie de sérum physiologique (solution stérile de chlorure de sodium à 0,9%) jusqu'à environ un tiers à la moitié de son volume total estimé [(âge en années + 2) x 30] mL. SonoVue est ensuite administré à l'aide d'un cathéter urinaire. L'administration de SonoVue est suivie par le remplissage complet de la vessie avec du sérum physiologique jusqu'à ce que le patient ressente le besoin d'uriner ou dès le premier léger signe de contre-pression dans la perfusion. L'échographie de la vessie et des reins est réalisée durant le remplissage et la vidange de la vessie. Immédiatement après la première vidange, la vessie peut être remplie de nouveau de sérum physiologique pour un second cycle de vidange et d'imagerie, sans qu'il y ait besoin d'une seconde administration de SonoVue.

Un faible index mécanique ($\leq 0,4$) est recommandé pour l'imagerie de la vessie, des uretères et des reins durant l'échographie de contraste des voies urinaires. »

05 BESOIN MÉDICAL

Le reflux vésico-urétéral (RVU) est une anomalie des voies urinaires, caractérisé par un écoulement rétrograde de l'urine de la vessie vers l'uretère et le rein, secondaire à une jonction vésico-urétérale dysfonctionnelle. Cette jonction agit habituellement comme une valve unidirectionnelle qui permet à l'urine de s'écouler de l'uretère dans la vessie et qui se ferme pendant la miction, empêchant ainsi le reflux^{3,4}.

Le RVU peut être congénital ou acquis. Pendant la croissance, jusqu'à l'âge de 2 ans environ, la maturation du système physiologique anti-reflux entraîne fréquemment une guérison spontanée du

³ EPAR. Assessment report. EMA. SONOVUE Procedure No. EMEA/H/C/000303/X/0034/G

⁴ Williams G, Fletcher JT et al. Vesicoureteral reflux. J Am Soc Nephrol 2008; 19:847-62.

RVU. Le RVU est commun chez l'enfant, mais sa prévalence ne peut être établie précisément étant donné que les procédures diagnostiques invasives ne sont effectuées que lorsqu'elles sont cliniquement indiquées⁵.

La sévérité du reflux est déterminée par :

- le niveau en hauteur du reflux lors de la miction. Une gradation de I à V est établie selon les recommandations internationales⁶, le grade I correspond à un reflux limité à l'uretère, le grade V à un uretère sinueux.
- les complications qu'il entraîne : infections urinaires, infections rénales, cicatrices rénales, néphropathies, pouvant aller jusqu'à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une greffe.

Un RVU est suspecté chez les enfants ayant des infections urinaires à répétition, avec fortes fièvres brutales et frissons, sans autres symptômes associés⁷. Environ 30 à 50 % des enfants souffrant d'infections urinaires ont un reflux vésico-urétéral.

La prévalence du reflux congénital est estimée à 0,5 pour 1 000 naissances et il est parfois détectable avant la naissance⁷. D'après avis d'expert, une prévalence plus importante, autour de 1 % est souvent retenue.

L'échographie des voies urinaires, sans produit de contraste, est la méthode d'imagerie réalisée en première intention en cas d'infection urinaire prouvée chez l'enfant. En cas de dilatation urétérale observée à l'échographie, un RVU est suspecté et d'autres examens diagnostiques sont à envisager, tels que présentés dans le guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale⁸, mis à jour en 2013 :

- « La cystographie radiologique, rétrograde ou sus pubienne, est l'examen de référence pour le diagnostic positif de reflux vésico-urétéral. Elle permet également une étude anatomique précise de l'urètre. » Cette technique est accompagnée de l'administration par voie intravésicale de produit de contraste iodée qui permet d'augmenter la visualisation du tissu d'intérêt. La principale limite de cet examen, outre l'acte invasif pour la mise en place d'une sonde, est le risque de cancer induit par l'exposition à des rayonnements ionisants au niveau des glandes génitales en développement chez l'enfant. Les recommandations précisent aussi que « la cystographie isotopique est une alternative moins irradiante que la cystographie radiologique pour le suivi du RVU ». La cystographie n'est pas indiquée après une première pyélonéphrite lorsque l'échographie ou la scintigraphie au DMSA est normale.
- « La scintigraphie au DMSA réalisée à la phase aiguë dans un délai d'une semaine met en évidence les lésions du cortex rénal et permet de sélectionner une population d'enfants à « haut risque » de reflux III à V et de limiter le nombre de cystographies normales. Ceci ne concerne pas l'enfant de moins de 2 mois. La scintigraphie au DMSA après le 6ème mois reste l'examen de référence pour rechercher les cicatrices rénales. »

En cas de pyélonéphrite récidivante, une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle (UCRM) est à proposer à distance des épisodes infectieux, à la recherche d'un reflux vésico-urétéro-rénal.

Enfin, selon les recommandations Européennes d'urologie⁵, en cas d'hydronéphrose prénatale, une échographie doit être effectuée pour évaluer la morphologie de la vessie et des reins. Cependant l'échographie anténatale sans produit de contraste relève davantage du dépistage et n'est pas suffisamment sensible pour le RVU^{9,10,11}.

⁵ Tekgül S, Dogan HS et al. European Association of Urology. Guidelines on Paediatric Urology 2017. [Site internet] <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Paediatric-Urology-2017-pocket.pdf>

⁶ Lebowitz RL, Olbing H et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.

⁷ Fiche d'information Reflux Vésico-rénal. Association Française d'Urologie. 2011. [Site internet] http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/reflux-vesico-renal/main_0.pdf

⁸ Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale.

⁹ Scott JE, Lee RE et al. Ultrasound screening of newborn urinary tract. *Lancet* 1991; 338:1571-3.

¹⁰ Blane CE, Dipietro MA et al. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesico-ureteral reflux in children. *J Urol* 1993; 150:752-5.

Chez les enfants ayant un RVU, l'objectif principal de la prise en charge est de préserver la fonction rénale⁵.

Pour les cas de RVU asymptomatique, ou avec un faible niveau en hauteur du reflux, il n'est pas systématiquement nécessaire de mettre en place un traitement, la surveillance des infections peut être suffisante. L'antibioprophylaxie permet de prévenir les complications infectieuses jusqu'à ce que le reflux disparaisse (spontanément ou après chirurgie).

Chez les patients avec un niveau de reflux moyen, il n'y a pas de consensus de recommandations sur le choix de la réalisation ou non d'une intervention chirurgicale⁵.

Pour les cas de RVU important, un traitement chirurgical avec injection d'agents gonflants ou une réimplantation urétérale sera envisagée⁵.

Compte-tenu des options disponibles dans l'imagerie diagnostique des voies excrétrices urinaires, le besoin médical est partiellement couvert notamment par la cystographie rétrograde, mais il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens exposant à moins de rayonnements ionisants et plus performants dans la stratégie diagnostique du reflux vésico-urétéral.

¹¹ Mcheik JN and Levard G. Reflux vésico-urétéral : diagnostic et prise en charge chez l'enfant. Prog Urol 2002 ; 12 :646-50

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux, sont les médicaments utilisées dans l'imagerie des voies excrétrices urinaires pour le diagnostic du reflux vésico-urétéral chez l'enfant. Etant donné qu'il n'existe pas d'autres produits de rehaussement de contraste dans l'échographie, il s'agit donc des produits de contraste iodés utilisés dans les techniques d'urographie et urétrocystographie rétrograde¹².

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
IOMERON (ioméprol) <i>Bracco Imaging France</i>	• urographie intraveineuse, • urétrocystographie, • urétérographie rétrograde, • pyélo-urétérographie. [...]	Renouvellement d'inscription du 06/07/2016	important	Non défini	oui
IOPAMIRON (iopamidol) <i>Bracco Imaging France</i>	• urographie intraveineuse [...]	Renouvellement d'inscription du 03/12/2014	important	Non défini	oui
OMNIPAQUE (iohexol) <i>Laboratoire GE Healthcare</i>	Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour : • urographie [...]	Renouvellement d'inscription du 30/11/2016	important	Absence d'Amélioration du service médical Rendu (ASMR V).	oui
OPTIRAY (ioversol) <i>Laboratoire Guerbet France</i>	Produit de contraste destiné à être utilisé pour : • urographie intraveineuse [...]	Renouvellement d'inscription du 15/05/2013	important	Non défini	oui
RADIO SELECTAN URINAIRE 30%, (amidotrizoates de méglumine et de sodium) <i>Laboratoire BAYER Santé</i>	Explorations radiologiques : • urographie intraveineuse, [...]	Renouvellement d'inscription du 30/11/2016	insuffisant	Non défini	non
	• urétrocystographie rétrograde • cystographie suspubienne.		important		oui
TELEBRIX 12 SODIUM (loxitalamate de sodium) <i>Laboratoire Guerbet France</i>	Produit de contraste destiné à être utilisé pour : • urétrocystographie rétrograde, • cystographie sus-pubienne	Renouvellement d'inscription du 16/05/2018	important	Non défini	oui
ULTRAVIST (iopromide) <i>Laboratoire BAYER Santé</i>	Produit de contraste destiné à être utilisé pour : • urographie intraveineuse [...]	Renouvellement d'inscription du 16/05/2018	important	Les spécialités ULTRAVIST n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits de contraste de la même classe (monomères non ioniques).	oui

¹² Seules les indications en urographie et urétrocystographie rétrograde sont décrites pour les médicaments comparateurs.

VISIPAQUE (iodixanol) <i>Laboratoire GE Healthcare</i>	• urographie [...]	Renouvellement d'inscription du 15/05/2013	important	Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.	oui
XENETIX (iobitridol) <i>Laboratoire Guerbet France</i>	Produit de contraste destiné à être utilisé pour : • urographie intraveineuse [...]	Renouvellement d'inscription du 06/07/2016	important	XENETIX est un produit de contraste non ionique de basse osmolalité qui représente un apport diagnostique du même ordre que les autres produits de contraste directement comparables, tant au plan de l'efficacité que de la tolérance, soit une ASMR de niveau V.	oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les techniques d'imageries lorsqu'elles sont utilisées sans produits de contraste sont considérées comme moins spécifiques. Il n'y a donc pas de comparateur équivalent parmi les techniques non médicamenteuses.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les modes de remboursement varient selon les pays, l'acte d'échographie incluant ou non le produit. Le tableau ci-dessous indique le remboursement du produit seul, dans l'extension d'indication du RVU.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Non	
Autriche	Evaluation en cours	
Belgique	Non	
Bulgarie	Non	
Croatie	Oui	
Danemark	Non	
Espagne	Non	
Finlande	Non	
Grèce	Oui	
Hongrie	Non	
Irlande	Non	
Italie	Non	
Luxembourg	Oui, à l'hôpital	
Norvège	Non	
Pays-Bas	Oui, à l'hôpital	
Pologne	Non	
Portugal	Non	
République Tchèque	Non	
Roumanie	Non	
Royaume-Uni	Non	
Slovaquie	Non	
Slovénie	Non	
Suède	Non	

Aux Etats-Unis, SONOVUE a l'AMM dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant. Au Canada, SONOVUE n'a pas l'AMM dans cette indication.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 4 études cliniques contrôlées^{13,14,15,16} et une analyse groupée non-publiée intégrant les données de ces études contrôlées qui sont présentées dans cet avis.

L'étude de tolérance de Papadopoulou et al, 2014¹⁷ sera présentée uniquement dans le chapitre 8.2.1.1 sur la tolérance.

Par ailleurs, 6 études complémentaires ont été soumises par le laboratoire et n'ont pas été retenues dans le présent document pour les raisons suivantes :

- L'objectif de l'étude Deng et al¹⁸ n'est pas clairement établi et les données de sensibilité et de spécificité ne sont pas présentées dans les résultats,

¹³ Wong LS, Tse KS et al. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. Eur J Pediatr 2014;173:1095-1101.

¹⁴ Ključevšek D, Battelino N, et al. A comparison of echo-enhanced voiding urosonography with X-ray voiding cystourethrography in the first year of life. Acta Paediatr 2012; 101:e235-9.

¹⁵ Kis E, Nyitrai A et al. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. Pediatr Nephrol 2010; 25:2289-93.

¹⁶ Papadopoulou F, Anthopoulou A et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. Pediatr Radiol 2009; 39:239-44.

¹⁷ Papadopoulou F, Ntoulia A et al. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of a second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteral reflux: prospective evaluation of contrast safety in 1,010 children. Pediatr Radiol 2014; 44:719-28.

¹⁸ Deng J, Zhou L et al. Voiding urosonography with SonoVue and fluoroscopic voiding cystourethrography in evaluation of vesicoureteral reflux: a comparative study. J South Med Univ 2013; 33:1467-70.

- L'étude de Duran et al¹⁹, rétrospective, dont le comparateur LEVOVIST (galactose/acide palmitique) n'a plus l'AMM, et qui a évalué la qualité de l'image sans données sur la sensibilité et la spécificité de la technique,
- les 3 études de Woźniak et al^{20,21,22}, pour lesquelles le volume de SONOVUE était compris entre 2,4 mL et 4,8 mL²³, ce qui est hors AMM (volume recommandé par l'AMM = 1 mL).
- L'étude d'Ascenti et al²⁴ dans laquelle le volume de SONOVUE était de 0,5 mL, inférieur à celui recommandé par l'AMM (1 mL).

08.1 Efficacité

Pour les 4 études retenues, l'efficacité de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) avec SONOVUE a été comparée à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) pour détecter un reflux-vésico-urétéral chez l'enfant.

L'UCRM est le comparateur de référence recommandé par les sociétés savantes françaises⁸ et européennes⁵, cependant il ne s'agit pas d'un étalon de vérité : les reflux vésico-urétéraux (RVU) ne sont pas forcément tous détectés par l'UCRM, et l'UCRM est également susceptible de diagnostiquer à tort un RVU. Par conséquent lorsqu'un radiologue établit un diagnostic de RVU à partir de l'EVEU qui n'avait pas été repéré avec l'UCRM, il n'est pas possible de déterminer s'il s'agit d'un diagnostic erroné, ou s'il s'agit d'un réel RVU repéré avec l'EVEU qui n'était pas identifiable avec l'UCRM.

Dans toutes ces études, les auteurs ont considéré que les diagnostics de RVU obtenus avec l'EVEU, qui n'avaient pas été détectés avec l'UCRM, étaient des faux positifs par rapport à la technique de l'UCRM. Les résultats des études sont donc à interpréter avec précaution, les performances de l'EVEU n'étant pas comparées à un étalon de vérité, mais au meilleur comparateur de référence existant³.

Dans ces 4 études, l'administration de SONOVUE pour l'échographie a été globalement réalisée dans le respect des modalités d'administration décrites dans le RCP de SONOVUE. Pour l'UCRM, les modalités d'administration du produit de contraste ont été conformes aux RCP des différentes spécialités.

8.1.1 Etude de Wong et al¹³

Cette étude comparative, en croisée, prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la concordance de diagnostic entre radiologues selon la technique utilisée et les performances diagnostiques de ces deux techniques pour une détection du reflux vésico-urétéral. Les deux techniques comparées étaient l'EVEU avec SONOVUE par rapport à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM).

Les enfants de moins de 5 ans ayant eu un premier épisode d'infection urinaire sans infection urinaire active ni contre-indication connue aux agents de contraste ultrasonore pouvaient être inclus.

La vessie des patients était pré-remplie via un cathéter par voie intravésicale avec une solution saline physiologique (1/3 de la capacité vésicale) puis 1 mL de SONOVUE était administré suivie

¹⁹ Duran C, Del Riego J et al. Voiding urosonography including urethrosonography: high-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2012; 42:660-67

²⁰ Woźniak MM, Pawelec A et al. 2D/3D/4D contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis and monitoring of treatment of vesicoureteral reflux in children - can it replace cystourethrography ? *J Ultrasonography* 2013; 13:394-407.

²¹ Woźniak MM, OsemLak P et al. Intraoperative contrast-enhanced urosonography during endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 2014; 44:1093-1100.

²² Woźniak MM, Wiczorek AP et al. Two-dimensional (2D), three-dimensional static (3D) and real-time (4D) contrast enhanced voiding urosonography (ceVUS) versus voiding cystourethrography (VCUG) in children with vesicoureteral reflux. *Eur J Radiol* 2016; 85:1238-45

²³ Pour les études de 2013 et 2016, le volume de SONOVUE n'est pas mentionné dans l'étude. L'auteur principal a été contacté directement pour avoir cette précision.

²⁴ Ascenti G, Zimbaro G et al. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2004; 34:481-87.

d'une instillation continue de solution saline physiologique. L'EVEU (avec une technique d'imagerie harmonique CHI²⁵) était alors réalisée en continu avec des ultrasons de faible index mécanique²⁶ (0,05-0,07) en alternant les prises d'image au niveau rénal, de la vessie et de la zone vésico-urétérale avec le patient allongé sur le dos. L'examen était arrêté après 2 cycles de remplissage et de vidage de la vessie.

Dans un deuxième temps, après drainage de la solution saline et de SONOVUE, le produit de contraste, iothalamate de méglumine (considéré par les auteurs comme correspondant au volume normal de produit, mais sans précision dans l'article sur le volume ou la concentration administrée), était administré par le même cathéter pour réaliser l'UCRM. L'examen était réalisé de manière intermittente avec fluoroscopie pulsée durant 2 cycles de remplissage et d'évacuation de la vessie.

Les images étaient évaluées par 2 groupes de radiologues indépendants qui déterminaient la présence ou non d'un reflux et définissaient le niveau de reflux en suivant les recommandations internationales (grades I à V)⁴:

- Au moment de l'examen par un groupe comprenant 3 radiologues pédiatriques et 1 échographiste,
- 6 mois après l'examen, par 2 radiologues, sans connaître les résultats du premier groupe.

En cas de discordance, les images étaient réévaluées conjointement par les 2 groupes.

Un RVU était établi avec l'EVEU lorsque des microbulles échogènes étaient présentes dans les uretères ou le bassin, et en UCRM lorsqu'il y avait une opacification des voies urinaires supérieures.

D'un point de vue statistique, le test de McNemar était utilisé pour évaluer la différence sur le taux de détection des 2 types d'examens; le test de Wilcoxon pour évaluer les différences en termes de durée d'examen. La concordance des résultats entre les 2 groupes d'évaluateurs était établie avec le test Kappa de Cohen comme suit :

- $0,21 < K < 0,40$, l'accord entre les groupes est considéré faible
- $0,41 < K < 0,60$, l'accord entre les groupes est considéré moyen
- $0,61 < K < 0,80$, l'accord entre les groupes est considéré bon
- $0,81 < K < 1,0$, l'accord entre les groupes est considéré presque parfait

Le seuil de significativité de ces analyses était $p < 0,05$.

La tolérance était évaluée immédiatement puis 2 jours après l'examen notamment en termes d'allergie et d'infection.

Résultats :

Au total, 31 enfants de 6 mois en moyenne (2 à 48 mois) ont été inclus, soit 62 unités pelvi-urètre (UPU). Les données sont considérées descriptives en l'absence de plan d'analyse statistique établi.

Un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 14/62 UPU :

- 5 ont été mis en évidence par les 2 méthodes, EVEU et UCRM (1 grade III et 4 grades IV),
- 9 ont été mis en évidence par l'EVEU uniquement (1 grade I, 4 grades II, 2 grades III et 2 grades IV)

Pour la détection de RVU, en prenant comme référence l'UCRM, la sensibilité de l'EVEU dans cette étude a été de 100 % et la spécificité de 84 %. La concordance entre les 2 modalités d'imagerie pour confirmer ou exclure la présence de RVU était de 85,5% (53/62 UPU). L'accord entre les 2 groupes d'observateurs sur le diagnostic du RVU était de 1, suggérant un accord presque parfait, selon les hypothèses statistiques.

Les auteurs précisent dans la discussion que la meilleure détection du RVU avec l'EVEU par rapport à l'UCRM peut s'expliquer également par la méthode d'imagerie en continu avec l'EVEU par rapport à la méthode intermittente en UCRM.

²⁵ La technique d'imagerie harmonique permet une amélioration du contraste et une meilleure visualisation des microbulles contenues dans le produit de contraste.

²⁶ L'index mécanique correspond à une mesure de l'amplitude maximale de la pression pulsée exercée lors de l'examen par ultrason. Un index mécanique faible est recommandé, correspondant à une pression exercée faible et un réchauffement local limité.

8.1.2 Etude de Ključevšek et al¹⁴

Cette étude comparative, en croisée, prospective, monocentrique avait pour objectif principal de déterminer si l'EVEU (technique CHI²⁵) avec SONOVUE pouvait remplacer l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) avec produits de contraste iodés chez les enfants de moins d'un an. Le second objectif était d'évaluer la valeur prédictive de la dilatation urétéro-pyélique pour détecter un RVU avec une technique d'échographie sans produit de contraste. Le second objectif sur la dilatation urétéro-pyélique ne concerne pas SONOVUE et ne sera pas présenté.

Il n'y avait pas de plan d'analyse statistique présenté, ni de calcul du nombre de patients nécessaire. Pour être inclus, les patients devaient avoir moins de 1 an et être admis pour réaliser une UCRM.

Tous les patients ont d'abord eu un examen échographique des reins, sans produit de contraste.

Ensuite, la vessie des patients était pré-remplie via un cathéter par voie intravésicale avec une solution saline physiologique (1/2 de la capacité vésicale) et 1 mL de SONOVUE était administré suivie d'une instillation continue de solution saline physiologique.

L'EVEU (avec une technique d'imagerie harmonique CHI²⁵) était alors réalisée en continu avec des ultrasons de faible index mécanique²⁶ (0,06-0,10) avec le patient allongé sur le ventre. L'examen était arrêté lorsque la vessie était vidée.

Dans un deuxième temps, le produit de contraste, ULTRAVIST (iopamidol) ou TELEBRIX 35 (ioxatalamate), était administré par le même cathéter pour réaliser l'UCRM avec 85 à 105 mg d'iode pour 1 mL, avec une dilution dans la solution saline physiologique d'un rapport 1/3 environ. L'examen était réalisé de manière intermittente avec fluoroscopie pulsée jusqu'à ce que la vessie soit vidée.

Les images de l'EVEU étaient évaluées par 2 radiologues indépendants qui déterminaient le niveau de reflux en suivant la classification modifiée de Kenda et al²⁷ :

- le grade I correspond à la présence du produit de contraste uniquement dans l'uretère,
- le grade II, se traduit par une présence légère ou modérée de produit de contraste au niveau du pelvis rénal dilaté (5 à 10 mm), avec ou sans dilatation du calice (10 à 15 mm), avec ou sans dilatation de l'uretère (moins de 5 mm),
- le grade III correspond à une dilatation conséquente du pelvis rénal (plus de 10 mm), du calice et de l'uretère (plus de 5 mm) qui peut être sinueux.

Les images de l'UCRM étaient évaluées par 2 radiologues indépendants qui déterminaient le niveau de reflux en suivant les recommandations internationales⁴. La correspondance entre ces 2 classifications proposée par les auteurs, mais pour laquelle il n'a pas été retrouvé de validation, est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1: Correspondance des grades de RVU en fonction des classifications

Classification modifiée de Kenda et al ²⁷ (utilisée pour l'EVEU)	Classification internationale ⁴ (utilisée pour l'UCRM)
Grade I	Grade I
Grade II	Grade II et III
Grade III	Grade IV et V

La tolérance était évaluée pendant 48 heures suivant l'examen.

Résultats :

Au total, 66 patients âgés de 5 jours à 1 an (médiane 4 mois) ont été inclus, soit 132 unités pelvi-uretère (UPU). Tous les enfants ont reçu des antibiotiques 3 jours avant l'examen. Les motifs d'admission pour la réalisation d'une UCRM étaient une infection urinaire fébrile (n = 39), une bactériurie (n = 8), une anomalie isolée du tractus urinaire détectée en échographie (n = 19).

Un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 42 UPU :

²⁷ Kenda RB, Novljan G et al. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:297-300

- 16 ont été mis en évidence par les 2 méthodes
 - o grades concordants pour 11 évaluations : 6 grades II et 5 grades III,
 - o grades sous-estimés avec l'UCRM par rapport à l'EVEU pour 5 évaluations: 1 grade I pour UCRM versus grade II pour EVEU, 4 grades II pour UCRM versus 4 grades III pour EVEU.
- 26 ont été mis en évidence par l'EVEU uniquement : 19 grades II et 7 grades III.

Pour la détection de RVU, en prenant comme référence l'UCRM, la sensibilité de l'EVEU dans cette étude a été de 100 % et la spécificité de 77,5 %.

Les auteurs précisent dans la discussion que la meilleure détection du RVU avec l'EVEU par rapport à l'UCRM peut s'expliquer également par la méthode d'imagerie en continu avec l'EVEU par rapport à la méthode intermittente en UCRM.

8.1.3 Etude de Kis et al¹⁵

Cette étude comparative, en croisée, prospective, monocentrique avait pour objectif principal d'évaluer les performances de l'EVEU (technique CHI²⁵) avec SONOVUE par rapport à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) chez les enfants.

Les critères d'inclusion n'étaient pas clairement précisés, mais les patients devaient avoir besoin de réaliser une imagerie des voies excrétrices urinaires. Les patients ayant une duplicité urétérale ont été exclus.

Tous les patients ont d'abord eu un examen échographique des reins, sans produit de contraste. Ensuite, 1 mL de SONOVUE était administré via un cathéter par voie intravésicale suivie d'une instillation continue de solution saline physiologique.

L'EVEU (avec une technique d'imagerie harmonique CHI²⁵) était alors réalisée en continu avec des ultrasons de faible index mécanique²⁶ (0,06-0,10) en alternant les prises d'image au niveau rénal, de la vessie et de la zone vésico-urétérale avec le patient allongé sur le ventre, le dos ou en position latérale. L'examen était arrêté lorsque l'enfant ressentait le besoin de miction.

Dans un deuxième temps, le produit de contraste, OPTIRAY 300 mg/ml (iode), était administré par le même cathéter pour réaliser l'UCRM avec une dilution dans une solution saline physiologique d'un rapport 1/5. L'examen était réalisé de manière intermittente avec fluoroscopie pulsée jusqu'à ce que la vessie soit vidée.

Les images étaient analysées par 2 radiologues spécialisés en pédiatrie, en aveugle.

Le RVU était évalué selon les recommandations internationales chez l'enfant, avec un score sur 5 points adapté pour l'EVEU^{6,28,29}.

Pour l'UCRM, l'évaluation du RVU était réalisée à partir de la classification internationale⁶.

D'un point de vue statistique, le test de McNemar était utilisé pour évaluer la différence sur le taux de détection des 2 types d'examen. La concordance des résultats entre les 2 évaluateurs était établie avec le test Kappa de Cohen. En cas de discordance entre les évaluateurs, les images étaient réévaluées conjointement par les 2 évaluateurs. Le seuil de significativité de ces analyses était $p < 0,05$.

La tolérance était évaluée durant les 6 heures après l'examen à l'hôpital, puis lors d'un appel téléphonique 24 heures après.

Résultats :

Au total, 183 patients âgés de 2 jours à 44 mois (médiane 7,6 mois) ont été inclus, soit 366 unités pelvi-urétére (UPU). Les motifs d'admission pour la réalisation de l'imagerie étaient une infection

²⁸ Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23:478-80.

²⁹ Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol* 2002; 43:122-8.

urinaire fébrile (n = 112), une dilatation pyélo-calicielle (n = 47), un suivi de RVU (n = 24). Les enfants ont reçu des antibiotiques en prophylaxie avant l'examen.

Pour l'analyse des images, l'accord entre les 2 radiologues pour détecter la présence de RVU était de 0,68, considéré comme un bon niveau d'accord. L'accord pour la gradation des RVU était de 0,54, considéré comme modéré.

Un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 140/366 UPU (38 %) :

- par les 2 méthodes pour 89 UPU (24,3 %),
- par EVEU seul dans 37 UPU (10,1 %), 2 grade I, 26 grade II, 2 grade III, et 7 grade IV,
- par UCRM seul dans 14 UPU (3,8 %), 4 grade I, 10 grade II.

Pour 315/366 UPU (86,3 %), les résultats étaient concordants entre les 2 techniques pour déterminer la présence ou l'absence de RVU.

L'EVEU a permis d'identifier 126/140 RVU (90 %) et a manqué 14/140 RVU (10 %) tandis que l'UCRM a identifié 103/140 RVU (74 %) et en a manqué 37/140 (26 %).

Pour la détection de RVU, en prenant comme référence l'UCRM, la sensibilité de l'EVEU dans cette étude a été de 86 % et la spécificité de 86 %.

Concernant l'évaluation du grade de la RVU⁶, pour les 89 RVU qui ont été mis en évidence par les 2 méthodes, les grades attribués étaient concordants entre les 2 méthodes pour 83 évaluations : 4 grade I, 24 grade II, 14 grade III, 36 grade IV et 5 grade V selon la classification de Kenda et al²⁷. Pour les 6 RVU discordants, les évaluations avaient tendance à être sous-estimées avec l'UCRM par rapport à l'EVEU³⁰ :

- 5 grades I et 1 grade II pour l'UCRM,
- 2 grades III, 3 grades IV et 1 grade V pour l'EVEU.

8.1.4 Etude de Papadopoulou et al¹⁶

Cette étude comparative, en croisée, prospective, monocentrique avait pour objectif principal d'évaluer la sensibilité de l'EVEU par rapport à l'UCRM.

Tous les patients ont d'abord eu un examen échographique des reins, sans produit de contraste.

La vessie des patients était pré-remplie via un cathéter par voie intravésicale avec une solution saline physiologique (1/3 de la capacité vésicale) puis 1 mL de SONOVUE était administré suivie d'une instillation continue de solution saline physiologique. L'EVEU (avec une technique d'imagerie harmonique CHI²⁵) était alors réalisée en continu avec des ultrasons de faible index mécanique²⁶ (0,08-0,16) en alternant les prises d'image au niveau rénal, de la vessie et de la zone vésico-urétérale avec le patient allongé alternativement sur le dos et le ventre. L'examen était arrêté après 2 cycles de remplissage et d'évacuation de la vessie.

Dans un deuxième temps, après drainage de la solution saline et de SONOVUE, le produit de contraste, iopromide (ULTRAVIST 300 mg/mL) dilué dans 1/3 de solution saline, était administré par le même cathéter pour réaliser l'UCRM. L'examen était réalisé de manière intermittente avec fluoroscopie pulsée durant 2 cycles de remplissage et d'évacuation de la vessie.

Le RVU en EVEU était évalué avec la classification de Darge et al²⁹, proche de la classification internationale⁶. Le RVU en UCRM était évalué selon la classification internationale⁶.

Les images étaient analysées par 2 radiologues, en aveugle. En cas de discordance entre les évaluateurs, les images étaient réévaluées conjointement par les 2 radiologues.

D'un point de vue statistique, le test de McNemar était utilisé pour évaluer la différence sur le taux de détection des 2 types d'examen. La concordance des résultats entre les 2 évaluateurs était établie avec le test Kappa de Cohen. Le seuil de significativité de ces analyses était p<0,05.

La tolérance était évaluée durant les 6 heures après l'examen à l'hôpital, puis lors d'un appel téléphonique 24 heures après.

³⁰ Il ne s'agit pas de valeurs appariées pour un même patient, mais de résultats globaux présentés quantitativement dans un tableau.

Résultats :

Au total, 228 patients âgés de 6 jours à 13 ans (moyenne 17,6 mois, médiane non disponible) ont été inclus, représentant 463 unités pelvi-uretère (UPU). La majorité des patients (222/228) avait 2 reins et 1 uretère par rein, 3 patients avaient une duplicité urétérale unilatérale, 2 patients avaient une duplicité urétérale bilatérale et 1 patient avait un seul rein.

Les motifs d'admission pour la réalisation de l'imagerie étaient une infection urinaire (n = 164), un suivi de RVU (n = 40), une dilatation anténatale du tractus urinaire (n = 15), un membre de la fratrie avec un RVU (n = 9). Tous les enfants ont reçus des antibiotiques en prophylaxie avant l'examen.

Pour l'analyse des images, l'accord entre les 2 radiologues pour détecter la présence de RVU était de 0,40, considéré comme moyen d'après les auteurs de cette étude, mais considéré comme un faible niveau d'accord selon d'autres définitions du Kappa de Cohen¹³.

Un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 161/463 UPU (34,7 %) :

- par les 2 méthodes pour 57 UPU (12 %),
- par EVEU seul dans 90 UPU (19 %), 2 grades I, 65 grades II, 19 grades III et 4 grades IV,
- par UCRM seul dans 14 UPU (3 %), 8 grades I, 5 grades II, 1 grade III.

Pour 359/463 UPU (77,5 %), les résultats étaient concordants entre les 2 techniques.

Pour la détection de RVU, en prenant comme référence l'UCRM, la sensibilité de l'EVEU dans cette étude a été de 80 % et la spécificité de 77 %³¹.

En considérant tous les diagnostics de RVU comme vrais, qu'ils aient été diagnostiqués par EVEU ou UCRM, la sensibilité de l'EVEU serait de 92 % et celle de l'UCRM de 64 %.

Les auteurs précisent dans la discussion que la meilleure détection du RVU avec l'EVEU par rapport à l'UCRM peut s'expliquer également par la méthode d'imagerie en continu avec l'EVEU par rapport à la méthode intermittente en UCRM.

8.1.5 Analyse groupée

Le laboratoire a réalisé une analyse groupée sur les données de la littérature en sélectionnant les études contrôlées, prospectives, ayant étudié SONOVUE dans l'indication de l'AMM versus UCRM. Le nombre absolu de résultats (Vrai Positif, Vrai Négatif, Faux Positif, Faux Négatif) devait être rapporté ou les données disponibles devaient permettre d'obtenir cette information. Au total 574 publications ont été revues et 4 études^{13,14,15,16} correspondaient aux critères de sélection ; il s'agit des études détaillées ci-dessus. Le nombre total de patients était de 508, représentant 1023 unités pelvi-uretère (UPU).

Tableau 2: Données de sensibilité et spécificité des 4 études incluses dans l'analyse groupée

	Nombre d'unités pelvi-uretère	Nombre d'unités pelvi-uretère diagnostiquée RVU par l'UCRM (standard de référence)	Nombre d'unités pelvi-uretère diagnostiquée RVU par l'EVEU*	Sensibilité de l'EVEU par rapport à l'UCRM (%)	Spécificité de l'EVEU par rapport à l'UCRM (%)
Wong LS et al ¹³	62	5	14	100	84
Kljucevsek D et al ¹⁴	132	16	42	100	78
Kis E et al ¹⁵	366	103	126	86	86
Papadopoulou F et al ¹⁶	463	71	147	80	77

*Cette colonne n'est pas présentée dans l'analyse groupée. Elle a été ajoutée pour souligner la différence de diagnostic entre les 2 techniques d'imagerie.

³¹ La spécificité a été calculée à partir des données présentées dans l'étude selon la formule $Sp = VN/(VN + FP)$. Avec VN = 302 et FP = 90

Pour rappel, la spécificité a été calculée en considérant comme faux positif tous les RVU détectés par l'EVEU mais non détectés par l'UCRM le standard de référence. Dans le cas où l'UCRM ne soit pas une technique suffisamment sensible, susceptible de manquer la détection de certains cas de RVU, le calcul de la spécificité de l'EVEU serait sous-estimée, car de vrais cas de RVU pourraient être considérés comme des faux positifs.

La sensibilité de l'analyse groupée de l'EVEU avec SONOVUE était de 89 % (IC_{95%} = [0,80-0,97]) et la spécificité de 81 % (IC_{95%} = [0,76-0,86]) en prenant l'UCRM comme référence. Les données sont significativement hétérogènes en termes de spécificité (p = 0,0196) mais pour la sensibilité il n'y a pas d'hétérogénéité mise en évidence (p = 0,0828).

08.2 Tolérance

8.2.1.1 Données issues des 4 études cliniques

Dans l'ensemble des études présentées, aucun patient n'a présenté d'effets indésirables que ce soit immédiatement après l'examen ou dans les 24 à 48 heures de suivi^{13,14,15,16}.

8.2.1.2 Autres études et enquêtes

► Etude de tolérance de Papadopoulou et al^{17 17}

Une étude de tolérance, prospective, monocentrique, a été réalisée chez 1 010 patients, 563 filles et 447 garçons âgés en moyenne de 2,9 ans (de 15 jours à 17,6 ans) représentant 2 043 unités pelvi-urétére eu vue d'établir un diagnostic de RVU par EVEU.

Le motif de l'EVEU était une infection urinaire (n = 497), un suivi de RVU après des mesures conservatrices (n = 223) ou des mesures chirurgicales (n = 30), un diagnostic anté-natal d'hydronéphrose (n = 164), un membre de la fratrie ayant un RVU (n = 29), un rein unique (n = 13), d'autres anomalies du tractus urinaire (n = 54). Tous les patients recevaient de l'amoxicilline ou du triméthoprim-sulfaméthoxazole en prophylaxie les 3 jours précédents l'examen d'imagerie. Une analyse d'urine et une culture bactérienne était réalisée chez tous les patients 3 à 5 jours avant l'examen.

Après avoir rempli la vessie d'1/3 de son volume avec une solution saline, 0,5 mL de SONOVUE était administré. L'EVEU était alors réalisée en continu avec des ultrasons de faible index mécanique²⁶ (0,1-0,16). L'examen était arrêté après 2 cycles de remplissage et d'évacuation de la vessie. Lors du 1^{er} cycle les images étaient prises au niveau rénal, avec le patient allongé sur le ventre, et pour le 2nd cycle, les images étaient prises au niveau supra pubien et transpérinéal de l'urètre, avec le patient allongé sur le dos.

Une surveillance était effectuée pendant l'examen à l'hôpital puis par les parents préalablement sensibilisés à la détection et à la déclaration des événements indésirables pendant la semaine suivant l'examen d'imagerie. Au bout de 7 jours, les parents étaient appelés par le radiologue qui avait pris en charge l'enfant afin d'enregistrer les éventuels événements indésirables survenus. Chez les patients ayant eu des événements indésirables, une nouvelle analyse urinaire et une culture bactérienne ont été réalisées.

Un RVU a été diagnostiqué chez 351 patients correspondant à 487 UPU.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Des événements ont été rapportés chez 37/1010 (3,6 %) patients : dysurie (n = 26 soit 2,57 %), rétention urinaire (n = 2), douleur abdominale (n = 2), anxiété (n = 1), pleur à la miction (n=1), écoulement de sang et mucus (n = 1), vomissement (n = 1), irritation périnéale (n = 1), infection urinaire survenue 10 jours après l'examen (n = 1).

► Enquête Européenne par des sociétés savantes³²

³² Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infant and children- a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol* 2012; 42:1471-80

Une enquête européenne à l'initiative de l'ESPR (Société Européenne de Radiologie Pédiatrique) et du groupe pédiatrique de l'ESUR (Société Européenne de Radiologie Urogénitale) a été réalisée dans 45 centres, auprès de 5 079 enfants ayant reçu SONOVUE, à partir de questionnaires envoyés aux médecins des centres. L'âge des enfants était de 2,5 ans en moyenne, depuis la naissance jusqu'à 18 ans. Une administration intravésicale était rapportée pour 4 131 patients (81 %) et pour 948 patients (19 %) il s'agissait d'une administration intraveineuse.

Parmi les patients ayant reçu SONOVUE par voie intravésicale, aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable. Dans le cas d'administration intraveineuse, des effets indésirables ont été rapportés pour 5 patients (réaction cutanée, trouble du goût, hyperventilation).

8.2.1.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous:

Risque important identifié	• Réactions d'hypersensibilité / anaphylactique
Risque important potentiel	• Potentiel d'utilisation hors AMM en pédiatrie
Informations manquantes	• Femmes enceintes ou qui allaitent • Population pédiatrique (administration intraveineuse et utilisation en échocardiographie et imagerie Doppler vasculaire)

8.2.1.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni 5 PSUR couvrant la période du 01/10/2011 au 30/09/2016. Des signaux portant sur le manque d'efficacité et les réactions vasovagales ont été clos sur la période de ces PSUR. Le suivi particulier des réactions d'hypersensibilité / anaphylactiques est poursuivi.

8.2.1.5 Données issues du RCP

En section 4.8 Effets indésirables, il est mentionné pour la population pédiatrique en administration intravésicale :

« La tolérance de SonoVue après administration intra-vésicale a été basée sur l'évaluation de la littérature publiée portant sur l'utilisation de SonoVue chez plus de 6 000 enfants (d'âge allant de 2 jours à 18 ans). Aucun effet indésirable n'a été rapporté. »

08.3 Résumé & discussion

Performance diagnostique

Les données d'efficacité reposent sur 4 études cliniques et une analyse groupée de ces 4 études ayant comparé l'efficacité de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) avec SONOVUE 1 ml à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) pour détecter un reflux-vésico-urétéral (RVU) chez l'enfant.

L'UCRM est le comparateur de référence recommandé par les sociétés savantes françaises⁸ et européennes⁵, cependant il ne s'agit pas d'un étalon de vérité : les RVU ne sont pas forcément tous détectés par l'UCRM (faux négatif), et l'UCRM est également susceptible de diagnostiquer à tort un RVU (faux positif). Par conséquent lorsqu'un radiologue établit un diagnostic de RVU à partir de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) qui n'avait pas été repéré avec l'UCRM, il n'est pas possible de déterminer s'il s'agit d'un diagnostic erroné, ou s'il s'agit d'un réel RVU repéré avec l'EVEU qui n'était pas identifiable avec l'UCRM. Dans toutes ces études, les auteurs ont considéré que les diagnostics de RVU obtenus avec l'EVEU, qui n'avaient pas été repérés avec l'UCRM étaient des faux positifs par rapport à la technique de l'UCRM. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution, les performances de l'EVEU n'étant pas comparées à un étalon de vérité, mais au meilleur comparateur de référence existant³.

Au total, dans les 4 études, environ 60 % de diagnostic de RVU supplémentaires ont été établi avec l'EVEU (329 diagnostics) par rapport à l'UCRM³³ (195 diagnostics) : cela se traduit par une spécificité diminuée pour SONOVUE puisque ces cas sont considérés comme des faux positifs. Les résultats de l'analyse groupée des 4 études contrôlées ont montré une sensibilité comprise entre 80 et 100 % et une spécificité de 77 à 86 % de l'EVEU avec SONOVUE par rapport à l'UCRM.

Par ailleurs, lorsqu'un RVU était diagnostiqué par les 2 techniques, le grade de RVU était concordant dans la majorité des cas, mais dans les cas discordants, le grade était la plupart du temps surestimé avec l'EVEU par rapport à l'UCRM.

Dans deux études, l'UCRM a diagnostiqué des RVU qui n'ont pas été observés avec l'EVEU :

- dans une étude¹⁵ pour laquelle un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 140/366 UPU, un total de 14 diagnostics de RVU (4 grades I et 10 grade II) ont été établis avec l'UCRM sans avoir été observés avec l'EVEU.
- dans une autre étude¹⁶, pour laquelle un reflux vésico-urétéral a été retrouvé dans 161/463 unités pelvi-uretère, un total de 14 diagnostics de RVU (8 grades I, 5 grades II et 1 grade III) ont été établis avec l'UCRM sans avoir été observés avec l'EVEU.

Par rapport à la méthode de référence, pour ces 28 cas, l'EVEU a conduit à tort à considérer des patients sans RVU, alors que l'UCRM a permis d'identifier ce RVU. Etant donné ces quelques cas non diagnostiqués avec l'EVEU, l'indication de l'EVEU avec SONOVUE a été établie dans la détection du RVU, et non pas dans l'exclusion d'un RVU³.

Dans le RCP deux mentions spécifiques font référence à cette situation :

- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : [...] Interprétation de l'échographie des voies excrétrices urinaires avec SONOVUE et limites d'utilisation : Des cas de faux négatif peuvent survenir avec l'échographie des voies excrétrices avec SONOVUE et n'ont pas été clarifiés.
- Rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques : [...] L'efficacité de SONOVUE dans la détection/exclusion du reflux vésico-urétéral a été étudiée dans deux études publiées ouvertes et monocentriques. La présence ou l'absence de reflux vésico urétéral par échographie avec SONOVUE a été comparée au standard de référence radiologique. Dans l'une des études incluant 183 patients (366 unités rein-uretère), l'échographie avec SONOVUE a été correctement positive dans 89 des 103 unités avec reflux et correctement négative dans 226 des 263 unités sans reflux. Dans la seconde étude incluant 228 patients (463 unités rein-uretère), l'échographie avec SONOVUE a été correctement positive dans 57 des 71 unités avec reflux et correctement négative dans 302 des 392 unités sans reflux. »

L'EMA a demandé au laboratoire un suivi clinique des patients pour lesquels le diagnostic était différent entre les 2 techniques, afin de pouvoir vérifier ultérieurement les diagnostics de RVU. Etant donné qu'il s'agissait d'études de la littérature, ce suivi n'était pas réalisable. Une étude d'efficacité post-AMM (PAES) a donc été demandée par l'EMA pour compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de SONOVUE dans la détection du reflux vésico-urétéral³.

Tolérance

Dans l'ensemble des 4 études^{13,14,15,16}, aucun patient n'a présenté d'événements indésirables que ce soit immédiatement après l'examen ou dans les 24 à 48 heures de suivi.

³³ Les explications potentielles proposées par le laboratoire concernant ce taux de détection plus élevé de RVU incluent :

- « l'évaluation continue en temps réel des voies urinaires, ce qui est possible avec l'échographie avec produit de contraste mais pas avec l'UCRM. En effet, avec l'UCRM une technique d'imagerie intermittente est recommandée afin de limiter l'exposition aux radiations chez ces patients.
- la capacité de l'EVEU avec SONOVUE à diagnostiquer un RVU dès la présence d'un petit nombre de microbulles dans l'uretère ou le bassinet.
- les RVU de haut grade peuvent être manqués par l'UCR, du fait de la dilution du produit de contraste iodé dans l'arbre urinaire fortement dilaté ».

Ces informations ont été considérées par l'EMA comme plausibles, sans qu'elles ne puissent être vérifiées.

Dans une étude de tolérance¹⁷ réalisée chez 1 010 patients, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les 7 jours suivant l'administration de SONOVUE. Des événements ont été rapportés chez 37/1010 (3,6 %) patients, et plus de 2 patients avaient eu soit une dysurie, une rétention urinaire ou des douleurs abdominales.

Une enquête européenne à l'initiative de la société savante ESPR et du groupe de travail pédiatrique de l'ESUR auprès de 5 079 enfants, a été réalisée à partir de questionnaire envoyés aux médecins des centres. Une administration intravésicale était rapportée pour 4 131 patients (81 %) et aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable.

Au total, il n'y a pas eu de signal de tolérance spécifique à l'utilisation de SONOVUE dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant.

Discussion

Compte tenu :

- de la sous-estimation potentielle des performances de spécificité de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) avec SONOVUE observée dans 4 études contrôlées et une analyse groupée par rapport à la méthode de référence, l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) étant donné que tous les RVU diagnostiqués avec EVEU, mais non repérés avec l'UCRM étaient considérés comme des faux positifs par les auteurs.
- de quelques cas de RVU diagnostiqués avec l'UCRM mais non diagnostiqués avec l'EVEU, qui diminuent la sensibilité de l'EVEU par rapport à l'UCRM.
- des limites sur la comparabilité des techniques, notamment en l'absence de plan d'analyse statistique établi et avec des échelles de gradation de RVU différentes entre les 2 techniques dans 3/4 études.
- d'une transposabilité des résultats en pratique clinique limitée en l'absence de confirmation clinique de l'existence du reflux vésico-urétéral (RVU), et de l'absence de données sur les conséquences de prise en charge du patient suite au diagnostic,
- d'un profil de tolérance cohérent avec celui déjà connu dans ces autres indications et favorable par rapport à l'UCRM, en raison de l'absence d'exposition à des rayonnements ionisants,
- de l'impact sur l'organisation des soins avec la réalisation d'une échographie à la place d'une radiographie,
- de l'absence de démonstration d'un impact de SONOVUE sur la morbi-mortalité, sur la prise en charge du patient ou sur la qualité de vie,

SONOVUE répond partiellement au besoin médical identifié dans la stratégie diagnostique du reflux vésico-urétéral.

08.4 Programme d'études

Une étude d'efficacité post-AMM (PAES) a été demandée par l'EMA pour compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de SONOVUE dans la détection du reflux vésico-urétéral. Le rapport final de l'étude doit être soumis au 2^{ème} trimestre 2020.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Le diagnostic d'un reflux vésico-urétéral (RVU) est à la base de la prise en charge des enfants ayant des infections urinaires³.

Aujourd'hui la technique d'imagerie de référence est l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM) qui permet d'obtenir des détails anatomiques, d'évaluer l'uretère et de classer le grade de RVU selon le système international⁶. Cette technique est accompagnée de l'administration de produit de contraste iodé qui permet d'augmenter la visualisation du tissu d'intérêt. La principale limite de cet examen est le risque de cancer induit par l'exposition à des rayonnements ionisants au niveau des glandes génitales en développement chez l'enfant³.

La cystographie isotopique mictionnelle (CISO) est une autre option d'imagerie, exposant à moins de rayonnement ionisant que l'UCRM et une sensibilité et spécificité semblable. Cependant cette technique a une moins bonne résolution anatomique, ne permet pas d'étudier l'uretère et est moins précise pour classer le grade de RVU.

L'échographie des voies urinaires sans produit de contraste a une faible sensibilité pour la détection des RVU et n'est donc pas recommandée dans cet usage.

L'échographie des voies excrétrices urinaires avec produit de contraste dans la détection de RVU est reconnue par les associations européennes d'urologie et urologie pédiatrique^{5,34} ainsi que par la fédération des sociétés européennes médicale d'échographie³⁵. L'évaluation de l'urètre est réalisable, de même que la classification du grade de RVU avec une sensibilité et une spécificité élevée par rapport à l'UCRM.

Place de SONOVUE dans la stratégie thérapeutique

L'échographie avec SONOVUE est un examen de 2ème intention dans la détection du reflux vésico-urétéral chez l'enfant, qui peut être réalisé en lieu et place de l'UCRM, après une échographie urinaire.

³⁴ Riccabona M, Efraim Avni F et al. ESPR Uroradiology Task Force and ESUR Paediatric Working Group—Imaging recommendations in paediatric uroradiology, Part V: childhood cystic kidney disease, childhood renal transplantation and contrast-enhanced ultrasonography in children. *Pediatr Radiol* 2012; 42:1275-83

³⁵ Sidhu PS, Cantisani V et al. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med* 2017; 38:33-43.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le reflux vésico-urétéral dans ses formes les plus graves est susceptible d'entraîner des infections urinaires puis des cicatrices rénales allant jusqu'à l'insuffisance rénale.
- ▶ La spécialité SONOVUE est un médicament à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives diagnostiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2ème intention dans la détection du reflux vésico-urétéral, après une échographie urinaire.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- des complications pouvant être graves en altérant la fonction rénale,
- d'une prévalence du RVU de 0,5 pour 1 000 naissances⁷ sans recours systématique au diagnostic de RVU (selon la sévérité du reflux, le nombre d'infections survenues)³.
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la démonstration des performances diagnostiques du test par SONOVUE versus l'UCRM,
- de l'absence de démonstration d'un impact de SONOVUE sur la prise en charge du patient suite au diagnostic par EVEU avec SONOVUE et sur les conséquences cliniques en termes de morbi-mortalité,
- de l'impact sur l'organisation des soins avec la réalisation d'une échographie à la place d'une radiographie,

SONOVUE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SONOVUE est important dans l'extension d'indication de l'AMM pour l'« échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral ».

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les performances diagnostiques de l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) avec SONOVUE avec un haut niveau de sensibilité comprise entre 80 et 100 % et une spécificité comprise entre 77 et 86 % par rapport à l'urétrocystographie rétrograde mictionnelle (UCRM),
- les incertitudes sur les performances diagnostiques qui persistent en l'absence de démonstration versus un étalon de vérité,
- l'absence de données documentant les conséquences cliniques de prise en charge du patient suite au diagnostic par EVEU avec SONOVUE versus l'UCRM,
- l'absence d'exposition des enfants et adolescents aux rayonnements ionisants en cas d'EVEU avec SONOVUE contrairement à l'UCRM,

la Commission considère que l'échographie des voies excrétrices urinaires avec SONOVUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les techniques d'urétrocystographie rétrograde avec administration des produits de contraste.

010.3 Population cible

La population cible de SONOVUE est constituée par les enfants de moins de 18 ans, pour lesquels un examen des voies excrétrices urinaires est nécessaire en vue de détecter un reflux vésico-urétéral.

La prévalence des RVU n'est pas connue et tous les RVU ne nécessitent pas d'être diagnostiqués, en particuliers lorsqu'ils sont asymptomatiques, le plus souvent de bas grades. Le diagnostic est généralement requis lorsque l'enfant présente des infections urinaires, surtout si ces infections sont répétées.

A noter que le reflux primitif peut disparaître spontanément et plus le grade est bas, plus les chances de disparition de reflux sont importantes. Les chances de disparition sont maximales au cours des deux premières années après le diagnostic³⁶.

En l'absence de données épidémiologiques disponibles, la population cible de SONOVUE a été approchée à partir de la population rejointe.

L'urétrocystographie rétrograde est actuellement l'examen diagnostique réalisé en cas d'infections urinaires, lorsque le médecin suspecte une anomalie de la fonction urinaire, tel qu'un RVU. Par conséquent, il est acceptable d'extrapoler la population cible de SONOVUE à partir du nombre d'actes d'urétrocystographie rétrograde réalisé.

L'extraction faite à partir du DCIRS (SNDS-SNIIRAM) comprenant les données exhaustives, de remboursement en ville, en 2016, de l'acte CCAM « Urétrocystographie rétrograde » (JDQH001) a permis d'établir à 3868, le nombre de patients de moins de 18 ans chez qui cet acte a été réalisé, avec un total de 3964 actes, certains patients ayant nécessité plusieurs actes. A noter que les patients présentant des contre-indications à la réalisation d'un scanner n'ont pas pu bénéficier de cet examen.

A titre d'information, une extraction a été réalisée à partir du PMSI, portant sur le nombre de séjour à l'hôpital associé à un diagnostic (principal ou relationné) à un reflux-vésico-urétéral chez l'enfant de moins de 18 ans, en 2016. Le nombre de séjours a été de 2 236, correspondant à 1 980 patients uniques.

Estimation

La population cible de SONOVUE, estimée à partir de la population rejointe est d'environ 4000 patients.

³⁶ Averous M, Biserte J, Dore B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte. Prog Urol 1998; 8:663-941.

La Commission donne un 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 dans l'extension d'indication « échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral » et aux posologies de l'AMM.

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

Compte tenu des incertitudes des performances diagnostiques de SONOVUE, actuellement établies par rapport à l'UCRM, sans validation avec un étalon de vérité, la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 5 ans. L'objectif est de préciser la sensibilité et la spécificité propre à SONOVUE dans la détection du reflux vésico-urétéral ainsi que l'impact du diagnostic sur la prise en charge des patients.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment l'étude d'efficacité post-AMM demandé par l'EMA, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.