

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 septembre 2007

**INFRACYANINE 25 mg/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable
Flacon de 25 mg avec 1 ampoule de solvant de 10 ml (CIP : 360 841-7)**

Laboratoire SERB (Société d'Etudes et de Recherches Biologiques)

Vert d'indocyanine monopic

ATC : V08B

Liste I

Date de l'AMM :

- 16 avril 2003

- Rectificatifs :

- 7 novembre 2005 (modification du libellé d'AMM)
- 14 novembre 2005 (posologie et mode d'administration)

Agrément aux collectivités et divers services publics

Motif de la demande :

- Examen de la modification du libellé des indications de l'AMM précisant l'indication « étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge ».
- Inscription Sécurité Sociale

DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES ACTES ET PRODUITS DE SANTÉ

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Vert d'indocyanine monopic.

1.2. Indications

- Etude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infrarouge, en particulier pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie dégénérative et les autres causes de néovascularisation choroïdienne : choriorétinopathie idiopathique centrale, oedème maculaire, maladie inflammatoires de la choroïde, dégénérescences familiales et héréditaires et tumeurs choroïdiennes.
- Détermination du débit sanguin hépatique et -de la réserve fonctionnelle hépatique par tests de clairance.
- Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque ; la détermination non invasive est particulièrement recommandée chez le nouveau-né, le nourrisson et le patient en unité de soin intensif.

1.3. Posologie

Voie intra-veineuse directe.

Chez l'adulte, la dose totale injectée ne dépassera pas 0,5 mg/kg.

Lorsqu'il n'est pas à usage unique (verre), le matériel servant à l'injection doit être parfaitement stérile et rincé avec la solution servant à dissoudre le lyophilisat.

Etude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infrarouge :

La dose administrée par patient dépend des caractéristiques du matériel utilisé : lumière d'excitation, filtres, système de détection. Cette dose est calculée à partir du poids du patient à raison de 0,25 à 0,5 mg/kg : en moyenne 0,35 mg/kg.

Les doses sont généralement les suivantes :

- angiographie numérisée avec détection par caméra infrarouge : 25 mg (10 ml) de Vert d'Indocyanine pour un patient de 70 kg.
- ophtalmoscope à balayage laser : 12,5 mg (5ml) d'INFRACYANINE pour un patient de 70 kg

Un volume de 4 ml de cette solution est injecté en bolus (en 5 secondes) pour réaliser le temps précoce de l'angiographie (0 – 6 minutes). A la 6^{ème} minute, injecter lentement le reste de la seringue. Un très faible volume de solution (0,1 ml ou moins) peut être injecté au temps tardif (20^{ème} minute) pour le repérage des lésions relativement aux structures vasculaires.

Autres indications : voir RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

V08B

V : Divers

V08 : Produits de contraste

V08B : Produits de contraste non iodé

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicaments de comparaison de la même classe pharmacothérapeutique ayant les mêmes indications.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

FLUORESCINE SODIQUE FAURE 10 %, solution injectable indiquée dans l'angiographie fluorescéinique du fond de l'œil.

Autre méthode diagnostique à même visée thérapeutique : tomographie par cohérence optique (OCT).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La modification du libellé de l'AMM est fondée sur des données bibliographiques.

Le laboratoire a fourni 7 études cliniques publiées dont 4 réalisées chez des patients atteints de DMLA (Guyer DR, 1994 ; Lim JI, 1995 ; Slakter JS, 1994 et Brancato R, 2000), 1 chez des patients atteints de myopie forte et 2 chez des patients ayant des tumeurs de la choroïde (hémangiomes, Schalenbourg, 1996 et 2000).

Dans les études Slakter JS (1994) et Brancato R (2000), l'angiographie au vert d'indocyanine a été utilisée pour guider le traitement par photocoagulation au laser

DMLA

Etude Guyer DR (1994) :

Etude prospective, non randomisée, ayant comparé, l'angiographie au vert d'indocyanine à l'angiographie à la fluorescéine en termes de pourcentage de patients ayant des néovascularisations choroïdiennes (NVC) occultes et de patients éligibles au traitement par photocoagulation au laser. Les 2 types d'angiographies ont été faites successivement sur un même groupe de patients âgés de plus de 50 ans atteints de DMLA (n=503).

Commentaire : cette étude ne peut être retenue en l'absence d'hypothèse, pour l'analyse statistique prévue au protocole et dans la mesure où le risque d'avoir des faux positifs n'a pas été étudié. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude pour évaluer l'apport de l'angiographie au vert d'indocyanine par rapport à l'angiographie à la fluorescéine.

Etude Lim JI (1995) :

Etude rétrospective, non randomisée, ayant comparé, pour 77 yeux atteints de DMLA avec NVC occultes, les décisions de traitement par photocoagulation au laser ou de chirurgie après revue des angiogrammes à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

Commentaire : cette étude rétrospective, sur un faible nombre de patients, sans hypothèses statistiques ne peut être retenue.

Etude Slakter JS (1994) :

Etude prospective, non comparative ayant évalué, l'intérêt clinique de la photocoagulation au laser guidée par angiographie au vert d'indocyanine chez 347 patients ayant des signes cliniques et angiographiques à la fluorescéine de NVC occultes secondaires à une DMLA.

Commentaire : cette étude, non comparative, ne permet pas d'apprécier l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine pour guider le traitement par photocoagulation au laser.

Etude Brancato R (2000) :

Etude prospective, non comparative ayant évalué l'intérêt clinique de la photocoagulation au laser guidée par angiographie au vert d'indocyanine sur des yeux pour lesquels l'angiographie à la fluorescéine avait permis la mise en évidence de NVC occultes chez 79 patients atteints de DMLA avec ou sans détachement de l'épithélium pigmentaire.

Commentaire : cette étude, non comparative, ne permet pas d'apprécier l'intérêt de l'angiographie au vert d'indocyanine pour guider le traitement par photocoagulation au laser.

Myopie pathologique**Etude Axer-Siegel R. (2004) :**

Etude rétrospective, ayant pour objectif de comparer des images obtenues par angiographie au vert d'indocyanine et par angiographie à la fluorescéine en cas de myopie pathologique sur 35 yeux, en déterminant les signes d'atrophie péri-papillaire, d'atrophie choriorétinienne, d'hémorragie rétinienne, les lignes de rupture et les néovascularisations de la choroïde

Commentaire : cette étude rétrospective, sur un faible nombre de patients, sans analyse statistique ne peut être retenue.

Tumeurs de la choroïde (hémangiomes)**Schalenbourg A (1996) :**

Etude de 50 patients ayant pour objectif de déterminer l'existence d'un angiogramme au vert d'indocyanine caractéristique dans les cas de tumeurs de la choroïde non pigmentées.

Commentaire : cette étude, descriptive, ne permet pas d'apprécier les performances diagnostiques de l'angiographie au vert d'indocyanine.

Schalenbourg A (2000) :

Etude de 75 patients ayant pour objectif de déterminer l'existence d'un angiogramme au vert d'indocyanine caractéristique dans les cas d'hémangiomes de la choroïde et variantes.

Commentaire : cette étude, descriptive, ne permet pas d'apprécier les performances diagnostiques de l'angiographie au vert d'indocyanine.

3.2. Tolérance

Dans l'ensemble des études fournies, le vert d'indocyanine a été bien toléré.

Le RCP mentionne que la plupart des effets indésirables signalés sont transitoires :

- effets peu fréquents : nausées, voire vomissements
- effets rares : malaise, bouffées de chaleur, hypersudation, réactions cutanées (rash cutané, urticaire ou prurit isolé).
- exceptionnellement : œdème de Quincke, choc de type anaphylactique après administration concomitante de vert d'indocyanine et de fluorescéine.

Une coloration passagère des téguments est observée en cas d'injection para-veineuse accidentelle.

3.3. Conclusion

Les études fournies concernant la DMLA, la myopie pathologique et les hémangiomes de la choroïde ne peuvent être considérées que comme exploratoires du fait de leur faible qualité méthodologique.

Les performances diagnostiques du vert d'indocyanine n'ont pas été évaluées selon les critères requis pour l'évaluation diagnostique.

Le vert d'indocyanine a été bien toléré dans les études. Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont peu fréquents ou rares, et transitoires. Exceptionnellement, un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique a pu être observé après administration concomitante avec la fluorescéine.

Aucune donnée clinique n'a été fournie dans les autres indications : choriorétinopathie idiopathique centrale, œdème maculaire, maladies inflammatoires de la choroïde et dégénérescences familiales et héréditaires.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'angiographie au vert d'indocyanine concerne des patients atteints de pathologies de la rétine, principalement la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la myopie dégénérative.

La DLMA est une maladie dégénérative chronique débutant après 50 ans, dont les formes dites « exsudatives » ou « humides » sont responsables de la formation de néovascularisations choroïdiennes qui entraînent la perte progressive de la vision centrale.

La myopie dégénérative est une complication de myopie forte ou pathologique, caractérisée par une erreur réfractive supérieure à 6 dioptries et une longueur axiale du globe oculaire de plus de 26 mm, associées à des lésions chorio-rétiniennes dégénératives et évolutives tout au long de la vie. C'est l'une des principales causes de baisse sévère d'acuité visuelle centrale, pouvant atteindre -30 dioptries ou davantage, et la première cause de néovascularisation chez les moins de 50 ans.

Les autres pathologies concernées sont : la choriorétinopathie séreuse centrale idiopathique, l'œdème maculaire, les maladies inflammatoires de la choroïde, les dégénérescences familiales et héréditaires et les tumeurs choroïdiennes.

Ces pathologies sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le vert d'indocyanine en solution injectable est un médicament à visée diagnostique.

Intérêt en termes de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les troubles de la vision liés à l'âge (autres que la cataracte et le glaucome) est important. Le fardeau induit par la DMLA, la myopie pathologique et les autres causes de NVC est modéré dans la mesure où ces pathologies ne concernent qu'une partie des patients ayant des troubles de la vision liés à l'âge.

Améliorer la sécurité diagnostique de l'angiographie oculaire dans ces pathologies constitue un besoin diagnostique susceptible d'exercer un impact possiblement important en termes de santé publique.

Cependant, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité, d'impact en termes d'amélioration des performances diagnostiques de l'angiographie oculaire, ni en termes de morbidité.

De plus, en raison d'une incertitude sur la concordance inter-ophtalmologistes en matière de lecture des clichés d'angiographie, la transposabilité des résultats des études à la pratique réelle n'est pas assurée.

On ne peut donc pas présumer du fait que cette technique réponde au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

En l'absence de données permettant d'évaluer les performances diagnostiques de l'angiographie au vert d'indocyanine, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être apprécié.

L'angiographie au vert d'indocyanine est un diagnostic de 2^{ème} intention pour confirmer la présence de NVC occultes suspectées lors de l'examen clinique et une première angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'indocyanine est également utilisée pour vérifier l'absence de persistance ou récidive des NVC occultes après traitement par photocoagulation au laser.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

INFRACYANINE 25 mg/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'étude des néovaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge, dans l'attente des résultats de l'étude en cours.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'angiographie au vert d'indocyanine est utilisée principalement dans le diagnostic de la DMLA. Ce diagnostic est fait par angiographie à la fluorescéine qui permet de mettre en évidence les NVC présentes dans la forme exsudative de la DMLA. L'angiographie au vert d'indocyanine est une technique supplémentaire pour mettre en évidence la présence de NVC occultes suspectées et d'en préciser la topographie.

Elle est également utilisée pour le suivi des patients traités, afin de détecter les persistances (présence dans la zone traitée moins de 6 mois après le traitement) ou récidives des NVC (apparition 6 mois ou plus après le traitement par laser).

4.4. Population cible

La modification du libellé de l'indication ne modifie pas la population cible précédemment estimée (avis du 13 avril 2005), représentée très majoritairement par les patients atteints de DMLA exsudative, pour lesquels la présence d'une néovascularisation choroïdienne doit être confirmée et dont les contours doivent être précisés.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infrarouge, telle que modifiée par le rectificatif de l'AMM du 7 novembre 2005.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux : 65%