



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
ET
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES
DISPOSITIFS
MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

**REUNIES EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 161-41
DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE**

AVIS

08 JUIN 2022

Vert d'indocyanine monopic
INFRACYANINE 25 mg/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge diagnostique du repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.

► Quelle place dans la stratégie diagnostique ?

Dans le cancer du sein, la réalisation d'une exérèse sélective du GS permet, en fonction des résultats d'analyse anatomopathologique, d'éviter un curage ganglionnaire extensif. L'exérèse du GS est recommandée, et indiquée en cas de tumeur infiltrante du sein de petite taille (< 2 cm) unifocale et en l'absence d'adénopathie maligne détectée, statut N0 clinique et radiologique. Elle peut être proposée pour certains cas de cancers canaux in situ étendus ou palpables, traités par mastectomie totale ou lorsque les médecins suspectent la présence d'une microinvasion (aux examens radiologiques ou à la biopsie). Dans environ 70 % des cas lorsque la technique du GS est indiquée, le GS est indemne de cellule tumorale, le curage ganglionnaire est donc inutile et même délétère car il est responsable d'une morbidité non négligeable incluant des lymphocèles précoces et lymphœdèmes tardifs, des séquelles sensitives et motrices et des séquelles esthétiques. Cette technique, dans ces indications définies, permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent (les 30 % restant), en cas d'envahissement ganglionnaire.

Dans le cancer du sein, parmi les complications fréquentes du curage axillaire, les lymphœdèmes sont rapportés chez 25 à 30 % des patients. Avec la technique du ganglion sentinelle ce pourcentage est estimé à moins de 10 %.

Les modalités de réalisation de la procédure du ganglion sentinelle sont historiquement un double repérage avec un colorant, le bleu patenté (BP) et un nanocolloïde radiomarqué au Technétium 99 (Tc99m). Des chocs anaphylactiques ont été cependant décrits avec le BP, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonner cette méthode d'identification du GS, pour utiliser les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 seuls.

Place du médicament :

INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m) lorsque les recommandations en vigueur prévoient le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué dans : En oncologie : Le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu de l'absence de démonstration probante apportée par INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport aux nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m) utilisés dans la même indication, INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.
ISP	INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m) lorsque les recommandations en vigueur prévoient le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.
Population cible	La population cible d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) ne peut être quantifiée.
Recommandations	La détection du ganglion sentinelle nécessite le savoir-faire technique et l'expérience, de plusieurs professionnels de santé pour garantir le succès de sa réalisation. Une courbe d'apprentissage existe pour les professionnels de santé débutant dans l'utilisation de la technique. D'après les avis d'experts et selon le CNGOF, pour qu'un débutant dans la technique du GS devienne expérimenté, au moins 50 examens doivent être réalisés, et validés par un chirurgien ayant également validé sa propre courbe d'apprentissage. L'Inter-Commission recommande : - une formation des chirurgiens qui souhaitent utiliser INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) dans le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein auprès d'un chirurgien déjà formé à la technique du vert d'indocyanine monopic. - une utilisation initiale conjointe du vert d'indocyanine associé à la procédure par nanocolloïdes Tc99m pour la détection du ganglion sentinelle (au moins 50 examens doubles).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : **Le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.**

INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) a obtenu l'AMM (procédure nationale), dans l'indication évaluée, le 04 août 2021.

L'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) est un produit de diagnostic fluorescent qui n'exerce aucun effet pharmacodynamique conventionnel.

Lors de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités (cf avis du 13 avril 2005) La Commission de la Transparence (CT) a octroyé à INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) un service médical rendu (SMR) important et une ASMR III dans l'étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge. Le SMR était insuffisant dans la détermination du débit cardiaque et la détermination du débit sanguin hépatique.

Lors de la réévaluation d'INFRACYANINE (cf avis du 12 septembre 2007) la CT a octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'étude des néovaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge.

L'utilisation d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) entre dans le cadre d'un acte non encore inscrit à la CCAM.

02 INDICATIONS

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué dans :

- **En oncologie :**
Le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein
- En ophtalmologie :
L'étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge, en particulier pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie dégénérative et les autres causes de néovascularisation choroïdiennes : chorioretinopathie idiopathique centrale, œdème maculaire, maladies inflammatoires de la choroïde, dégénération familiale et héréditaires et tumeurs choroïdiennes
- En hépatologie :
La détermination du débit sanguin hépatique et de la réserve fonctionnelle hépatique par des tests de clairance.
- En cardiologie :
La 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 »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN DIAGNOSTIC

La technique du GS permet de statuer si la tumeur primitive s'étend au-delà de l'organe concerné. « Le principe du ganglion sentinelle (GS) repose sur la progression ordonnée des cellules tumorales, au sein du système lymphatique, de proche en proche, sans saut de relais. Si le premier relais ganglionnaire est indemne de métastases, alors les relais en amont seront également sains »¹.

L'approche diagnostique du GS est réalisée grâce à 2 types de traceurs lymphotropes : l'un colorimétrique avec notamment le bleu patenté (méthode colorimétrique) et l'autre radiopharmaceutique avec les colloïdes suivants : NANOCOLL, NANOCIS et ROTOP Nano-HSA (méthode isotopique).

Ces 2 techniques peuvent être utilisées seules, mais sont souvent associées pour augmenter le taux de détection et diminuer le taux de faux négatifs. En pré opératoire, la localisation du traceur radioactif peut être suivie sous gamma caméra. A partir des images scintigraphiques obtenues, des repères cutanés sont tracés au niveau du/des ganglion(s) repéré(s) en vue de leur exérèse. La méthode colorimétrique avec le bleu patenté permet de s'assurer au moment de l'exérèse, que le GS a bien été prélevé.

L'analyse histopathologique du GS permet ensuite de classifier l'atteinte ganglionnaire (N du stade TNM).

Les résultats d'analyse permettent d'exclure ou d'affirmer un micro-envahissement et de discuter la nécessité d'effectuer ou non un curage ganglionnaire plus extensif. Il est important de noter que la technique du GS est une approche pluridisciplinaire qui est opératoire dépendante impliquant une courbe d'apprentissage pour augmenter la fiabilité de cet examen.

En 2018, la projection du nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France était estimée à 58 459². Le cancer du sein représente la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5%) et serait à l'origine de 19% des décès féminins liés à un cancer³. La survie nette à 5 ans est de 87 % pour les patientes qui ont été diagnostiquées entre 2005 et 2010. Le taux de mortalité diminue d'année en année, notamment grâce au traitement et au dépistage qui permet de diagnostiquer ces cancers à un stade précoce³.

► Prise en charge diagnostique du ganglion sentinelle

Dans le cancer du sein, la réalisation d'une exérèse sélective du GS permet, en fonction des résultats d'analyse anatomopathologique, d'éviter un curage ganglionnaire extensif. L'exérèse du GS est recommandée^{4,5} et indiquée en cas de tumeur infiltrante du sein de petite taille (< 2 cm) unifocale et en l'absence d'adénopathie maligne détectée, statut N0 clinique et radiologique³. Elle peut être proposée pour certains cas de cancers canalaux in situ étendus ou palpables, traités par mastectomie totale ou lorsque les médecins suspectent la présence d'une microinvasion (aux examens radiologiques ou à la biopsie). Dans environ 70 % des cas lorsque la technique du GS est indiquée, le GS est indemne de cellule tumorale, le curage ganglionnaire est donc inutile et même

¹ Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN). Guide pour la rédaction de protocole pour la recherche de ganglion sentinelle dans le cancer du sein, le mélanome et d'autres indications. Version 3.0 mise à jour le 29/03/2010.

² Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

³ INCA. Le cancer du sein <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> [Consulté le 20/05/2022]

⁴ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649

⁵ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 5.2021

délétère car il est responsable d'une morbidité non négligeable incluant des lymphocèles précoces et lymphoedèmes tardifs, des séquelles sensitives et motrices et des séquelles esthétiques. Cette technique, dans ces indications définies, permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent (les 30 % restant), en cas d'envahissement ganglionnaire.

Dans le cancer du sein, parmi les complications fréquentes du curage axillaire, les lymphoedèmes sont rapportés chez 25 à 30 % des patients. Avec la technique du ganglion sentinelle ce pourcentage est estimé à moins de 10 %^{4,6,7}

Les modalités de réalisation de la procédure du ganglion sentinelle sont historiquement un double repérage avec un colorant, le bleu patenté (BP) et un nanocolloïde radiomarqué au Technétium 99 (Tc99m). Des chocs anaphylactiques ont été cependant décrits avec le BP, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonner cette méthode d'identification du GS^{8,9}, pour utiliser les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 seuls.

Le besoin médical dans le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein est partiellement couvert car bien qu'il existe des alternatives disponibles, il persiste un besoin à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) sont les spécialités approuvées pour le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.

⁶ Gebruers N, Verbelen H et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2015; 96:1131–9

⁷ ESMO Patient Guide Series. Breast Cancer. 2018

⁸ M.V.M. Maranhao, D.K.A. Da Nobrega, C.E.C. Anunciaçao, et al. Allergic reaction to patent blue dye in breast surgery – case report Rev Bras Anesthesiol, 66 (2016), pp. 433-436

⁹ R.A. Haque, A. Wagner, J.A. Whisken, et al. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol Allergy, 65 (2010), pp. 396-400

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Médicaments radiopharmaceutiques						
LYMPHOSEEK 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique (tilmanocept à marquer au ^{99m} Tc) <i>Norgine SAS</i>	Non	LYMPHOSEEK radiomarqué est indiqué pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.	05/12/2018	Important	La Commission considère que LYMPHOSEEK, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle.	Oui
NANOCOLL 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique (nanocolloïdes d'albumine humaine à marquer au ^{99m} Tc) <i>GE Healthcare SAS</i>	Non	Détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve).	24/10/1996	Important	NANOCOLL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport aux autres médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle.	Oui
ROTOP-nanoHSA 0,5 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (nanocolloïdes d'albumine humaine à marquer au ^{99m} Tc) <i>CIS BIO International</i>	Non	Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique. Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein	01/04/2015	Important	En l'état actuel des données, en l'absence de démonstration d'une différence entre ROTOPnanoHSA et son/ses comparateurs, ROTOPnanoHSA n'apporte pas d'amélioration du	Oui

					service médical rendu (ASMR V) par rapport à NANOCOLL ou NANOCIS	
NANOCIS 0,24 mg , trousse pour préparation radiopharmaceutique (sulfure de rhénium colloïdal à marquer au ^{99m} Tc) <i>CIS BIO International</i>	Non	Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional : - Imagerie préopératoire et détection peropératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes : cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou. - Imagerie du flux lymphatique régional avant radiothérapie individualisée. - Imagerie du flux lymphatique pour le diagnostic de lymphœdème des extrémités. Exploration digestive (scintigraphie gastroœsophagienne).	08/05/1994	Sans objet	Sans objet	Oui
Médicaments traceurs colorimétriques						
BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT, solution injectable (Bleu patenté V sodique) <i>Guerbet France</i>	Oui	Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable.	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Le bleu de méthylène (CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE) et le bleu isosulfan peuvent également être utilisés hors-AMM pour le repérage peropératoire du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) dispose d'une AMM uniquement en France dans cette indication. Elle n'est à ce jour pas prise en charge dans un autre pays de l'Union Européenne dans cette indication.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a pas réalisé de développement pour sa spécialité. La demande d'extension d'indication d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) repose sur une recherche des données de la littérature conduite sur plusieurs bases de données (PubMed and SCOPUS, Cochrane Library and Embase) entre 1954 et le 31 décembre 2019. Celle-ci a permis d'identifier 48 publications d'intérêt rapportant des données d'efficacité et de tolérance pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein.

Le laboratoire a effectué une seconde recherche d'actualisation détaillée dans le tableau 2 ci-dessous qui a permis d'identifier 36 publications supplémentaires.

Tableau 1 : Stratégie de recherche

Type d'étude / Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recherche Pubmed		
"(green, indocyanine[MeSH Terms]) AND (biopsy, sentinel lymph node[MeSH Terms])" Limites : meta-analyses ; randomized controlled trial Langue : Français / Anglais	Du 1 ^{er} décembre 2019 au 31 octobre 2021	36

Les études cliniques randomisées d'intérêt retenues par le laboratoire pour le dossier sont celles répondant aux critères suivants :

- études évaluant le vert d'indocyanine en association ou non avec les radioisotopes et/ou les marqueurs colorimétriques bleus, aux radioisotopes et/ou les marqueurs colorimétriques bleus,
- études utilisant le curage total de la chaîne ganglionnaire axillaire, ou le diagnostic par technique double radioisotope/marqueur colorimétrique bleu comme standard de référence (à noter qu'en raison de l'évolution des pratiques, le curage total de la chaîne ganglionnaire axillaire n'est plus recommandé et n'est plus éthique (1) (études d'une certaine ancienneté uniquement)),
- études ayant évalué plus de 50 patientes.

Au total, 7 études ont été sélectionnées par le laboratoire :

- 4 études randomisées : Guo et al. 2014¹⁰, Kou et al. 2015¹¹, Yuan et al. 2018¹², Vermesch et al. 2019¹³
- 3 méta-analyses dont une en réseau : Mok et al. 2019¹⁴, Sugie et al. 2017¹⁵, Jeremiasse et al. 2020¹⁶

L'étude de Kou et al. ne sera pas décrite dans le présent avis car la posologie d'indocyanine utilisée n'est pas celle recommandée dans le RCP d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic).

07.1 Performance diagnostique

7.1.1 Rappel sur les critères de performance diagnostique

Tous les calculs de performance diagnostique sont réalisés à partir de ce tableau :

		Technique de référence*		
		Positif	Négatif	
Technique d'imagerie	Positif	a (vrai positif)	b (faux positif)	a+b
	Négatif	c (faux négatif)	d (vrai négatif)	c+d
		a+c	b+d	n

*technique de référence : curage ganglionnaire axillaire total ou Technique de diagnostic avec radioisotopes et/ou traceur colorimétrique bleu

Parmi les mesures effectuées dans les études de performance diagnostique d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic), on trouve :

- la sensibilité = $a / (a+c)$
- la spécificité = $d / (d+b)$
- la valeur Prédictive Positive VPP = $a / (a+b)$
- la valeur prédictive négative VPN = $d / (d+c)$
- précision diagnostique = $(a+b) / (a+b+c+d)$

7.1.2 Etude de Guo et Al. 2014

Il s'agit d'une étude randomisée, en groupes parallèles, prospective chez des patientes ayant un cancer du sein précoce avec ganglions lymphatiques axillaires asymptomatiques. L'objectif était de comparer les performances diagnostiques du vert d'indocyanine (ICG) par rapport au bleu patenté (BP) en termes de taux de détection des GS par rapport à la technique de référence : curage ganglionnaire axillaire de niveau 1 et 2.

¹⁰ Guo W, Zhang L, Ji J, Gao W, Liu J, Tong M. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye. *Tumor Biol.* avr 2014;35(4):3073-8.

¹¹ Kou D, Qiu J, Wang Q, Wang J. The use of indocyanine green in sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Med J Chin PLA.* 1 mai 2015;Vol. 40(No. 5).

¹² Yuan L, Xiaowei Q, Yi Z, Xinhua Y, Fan Z, Linjun F, et al. Comparison of sentinel lymph node detection performances using blue dye in conjunction with indocyanine green or radioisotope in breast cancer patients: a prospective single-center randomized study. *Cancer Biol Med.* 2018;15(4):452.

¹³ Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C, Lima S, Chauleur C. Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus 99mtechnetium and 99mtechnetium alone methods for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):6943.

¹⁴ Mok CW, Tan S -M., Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJO Open.* août 2019;3(4):445-52.

¹⁵ Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* févr 2017;22(1):11-7.

¹⁶ Jeremiasse B, van den Bosch CH, Wijnen MWHA, Terwisscha van Scheltinga CEJ, Fiocco MF, van der Steeg AFW. Systematic review and meta-analysis concerning near-infrared imaging with fluorescent agents to identify the sentinel lymph node in oncology patients. *Eur J Surg Oncol.* nov 2020;46(11):2011-22.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patientes provenant d'un centre localisé en Chine. Les patientes avaient un cancer du sein précoce avec ganglions lymphatiques axillaires asymptomatiques, la tumeur était isolée avec un diamètre inférieur à 3 cm. Elles n'avaient pas d'antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire.

Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS, la sensibilité et la VPN, en comparaison à la technique de référence (curage ganglionnaire axillaire de niveau 1 et 2).

Résultats :

Un total de 68 patientes a été inclus dans l'étude, dont 36 dans le bras ICG et 32 dans le bras BP. L'âge moyen des patients était de 55,2 ans (min-max : 30-81 ans).

Le taux de détection des GS était statistiquement plus élevé avec la technique ICG (97,2%) par rapport à la technique BP (81,3%), $p < 0,05$. En prenant le résultat du curage ganglionnaire de niveau 1 et 2 comme comparaison, la sensibilité était de 94,7% avec la technique ICG et de 93,3% avec la technique BP. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en termes de sensibilité.

7.1.3 Etude de Yuan et al. 2018

Il s'agit d'une étude randomisée, en groupes parallèles, prospective, en ouverte chez des patientes ayant un cancer du sein qui étaient cliniquement négatif pour les ganglions lymphatiques axillaires. L'objectif était de comparer les performances diagnostiques pour la détection des GS du cancer du sein du vert d'indocyanine associé au bleu de méthylène BM à la technique usuelle des nanocolloïdes marqués au technétium 99 (RI) associés au BM. Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patientes provenant d'un centre localisé en Chine. Les patientes avaient un cancer du sein qui étaient cliniquement négatif pour les ganglions lymphatiques axillaires. Toutes les patientes ont eu une mastectomie.

Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS, le taux de détection des GS métastatiques, la sensibilité pour la détection des GS métastatiques, et le taux de faux négatifs pour la détection des GS métastatiques.

Résultats :

Un total de 471 patientes a été inclus dans l'étude, dont 200 dans le groupe ICG+BM et 271 dans le groupe RI+BM. Le taux de détection des GS était de 99,6% dans le groupe RI+BM et de 99% dans le groupe ICG+BM, le taux de détection des GS métastatiques était de 22,9% dans le groupe RI+BM et de 25,5% dans le groupe ICG+BM, la sensibilité de détection des GS métastatiques était de 92,5% dans le groupe RI+BM et de 94,4% dans le groupe ICG+BM. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes sur ces critères de performance diagnostique.

A noter que dans cette étude randomisée, l'effectif dans les deux groupes est plus important dans le groupe RI+BM et aucune information sur la procédure de randomisation n'est disponible dans la publication.

7.1.4 Etude de Vermersch et al. 2019

Il s'agit d'une étude randomisée, en groupes parallèles, prospective, en ouverte chez des patientes avec un cancer du sein infiltrant ou un carcinome in situ.

L'objectif était de comparer les taux d'identification de GS avec une technique diagnostique combinée employant l'ICG et les RI, comparativement au RI seul. Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du CHU de Saint-Etienne. Les patientes avaient un cancer du sein infiltrant ou un carcinome in situ (preuve histologique), avec un risque important de micro-invasion, une tumeur de diamètre inférieur à 5 cm, isolée ou multifocale et l'absence de ganglion lymphatique symptomatique à la palpation ou de métastases sur les images pré-opératoires. Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS (0 ou 1 GS).

Résultats :

Un total de 99 patientes a été inclus dans l'étude, dont 50 dans le groupe ICG+RI et 49 dans le groupe RI seul.

Toutes les patientes ont eu au moins un GS détecté dans chaque groupe, dont 22 avaient 1 seul GS identifié dans le groupe ICG+RI (44,0%) et 20 patientes dans le groupe RI seul (40,8%). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Le nombre moyen de GS détectés par patiente n'était pas différent entre les deux méthodes.

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes d'incidence d'effets indésirables. Aucune patiente n'a développé de réaction allergique avec l'ICG.

7.1.5 Meta-analyse en réseau de Mok et al. 2019

Méthodes

La méta-analyse en réseau avait pour objectif principal de comparer, de manière directe ou indirecte en termes de taux de détection de faux négatifs, différentes méthodes de détection du GS par le vert d'indocyanine (ICG), les nanoparticules d'oxyde de fer super paramagnétique (SPIO) et l'échographie rehaussée par l'imagerie échographique à renforcement de contraste (CEUS).

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des articles jusqu'à novembre 2017. Deux relecteurs ont recherché de manière indépendante les études éligibles sur la base de critères d'éligibilité prédéfinis. Les divergences ont été discutées entre les examinateurs jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint. Cette RSL avait pour objectif d'identifier toutes les études comparant la performance de détection d'au moins une des nouvelles méthodes (ICG, SPIO et CEUS) avec celle des méthodes traditionnelles (BD et/ou Tc).

Une méta-analyse en réseau, comparant les méthodes de détection pour les résultats proposés, a été réalisée à l'aide d'un modèle de méta-régression multivariable à effets aléatoires, adoptant une approche fréquentiste. Le modèle a permis l'inclusion de covariables potentielles et a pris en compte les corrélations issues d'essais multi-bras. Des rapports de risque (RR) avec des intervalles de confiance de 95 % ont été estimés pour le taux de détection et le taux de faux négatifs.

Pour classer l'ampleur de l'effet de toutes les méthodes, la Surface Under the Cumulative RAnking (SUCRA), indiquant la probabilité que chaque méthode soit la meilleure, a été utilisée.

Pour vérifier l'hypothèse de cohérence, l'approche par traitement a été utilisée. Le test du χ^2 a été utilisé pour tester la différence dans l'ensemble du réseau.

Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 567 études lors de la recherche initiale, 35 études ont été incluses dans cette méta-analyse. Parmi les études incluses, 22 portaient sur les performances de l'ICG, 8 sur le SPIO et 5 sur le CEUS. L'âge moyen des sujets inclus était de 57 ans.

Au total, 4 244 patients ont été inclus dans l'analyse, l'âge moyen des sujets inclus était de 57 ans. Les taux de détection pour chaque méthode sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 1. Estimations groupées du taux de détection et du taux de faux-négatifs pour chaque méthode

	Taux de détection (%)	Taux de faux négatifs (%)
ICG	97,9 (96,9 ; 98,9)	0,6 (-0,3 ; 1,5)
SPIO	97,4 (96,3 ; 98,6)	4,0 (1,9 ; 6,1)
CEUS	92,8 (86,7 ; 98,8)	10,5 (1,7 ; 19,4)
Tc	96,5 (95,2 ; 97,9)	2,6 (0,7 ; 4,6)
Tc/BD	96,7 (94,3 ; 99,1)	5,5 (0,9 ; 10,2)
BD	86,8 (82,7 ; 91,0)	18,4 (11,9 ; 24,9)

Tc/BD, utilisation combinée de technétium-99m et du bleu de méthylène; Tc, technétium-99m; ICG, vert d'indocyanine; BD, bleu de méthylène; SPIO, oxyde de fer superparamagnétique; CEUS, échographie avec produit de contraste

Les RR pour comparer entre les méthodes les taux de détection et de faux négatifs issus de la méta-analyse en réseau sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2. RR pour les taux de détection et de faux négatifs issus de la méta-analyse en réseau.

Méthode d'essai	Méthode de référence				
	SPIO	CEUS	Tc	Tc/BD	BD
ICG					
RR pour la détection	1,03 (0,96 ; 1,11)	1,08 (1,00 ; 1,15)	1,03 (0,99 ; 1,06)	1,05 (0,96 ; 1,14)	1,12 (1,07 ; 1,16)*
RR pour taux de FN	0,67 (0,21 ; 2,08)	0,16 (0,52 ; 0,05)	0,64 (0,36 ; 1,13)	0,56 (0,14 ; 2,23)	0,29 (0,16 ; 0,54)*
SPIO					
RR pour la détection		1,03 (0,95 ; 1,12)	0,99 (0,93 ; 1,06)	1,01 (0,95 ; 1,07)	1,09 (1,01 ; 1,18)*
RR pour taux de FN	0,24 (0,05 ; 1,08)	0,96 (0,34 ; 2,75)	0,84 (0,36 ; 1,93)		0,45 (0,14 ; 1,45)
CEUS					
RR pour la détection			0,96 (0,89 ; 1,02)	0,98 (0,90 ; 1,06)	1,03 (0,98 ; 1,11)
RR pour taux de FN			4,00 (1,17 ; 13,7)*	3,49 (0,67 ; 18,2)	1,85 (0,68 ; 6,06)
Tc					
RR pour la détection				1,00 (0,91 ; 1,10)	1,09 (1,04 ; 1,15)*
RR pour taux de FN				0,87 (0,24 ; 3,23)	0,44 (0,20 ; 0,96)*
Tc/BD					
RR pour la détection					1,09 (0,98 ; 1,16)
RR pour taux de FN					0,57 (0,13 ; 2,51)

*différence significative ($p < 0,05$) [modèle de régression multivariée à effets aléatoires]

Tc/BD, utilisation combinée de technétium-99m et du bleu de méthylène; Tc, technétium-99m; ICG, vert d'indocyanine; BD, bleu de méthylène; SPIO, oxyde de fer superparamagnétique; CEUS, échographie avec produit de contraste

7.1.6 Meta-analyse de Sugie et al. 2017

La méta-analyse avait pour objectif de comparer l'utilité diagnostique de la fluorescence par ICG pour la détection des GS et la stadification axillaire par rapport à la méthode standard de radioisotopes (RI).

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des études entre janvier 2005 et décembre 2015. Les études sélectionnées étaient celles réalisées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce qui ont subi une cartographie des GS en utilisant l'ICG et le RI simultanément et rapportant le taux de détection procédurale des GS en utilisant chaque modalité. La qualité des études de cohorte a été évaluée selon les directives de la déclaration STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Six éléments de la déclaration STROBE modifiée ont été considérés comme pertinents pour l'évaluation de la qualité. L'outil de risque de biais décrit dans le manuel Cochrane a été utilisé pour évaluer la pertinence des études contrôlées randomisées.

La méta-analyse a été réalisée à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel pour calculer le rapport de cotes pondéré en utilisant un modèle à effets fixes et/ou à effets aléatoires en fonction de l'hétérogénéité des études. L'hétérogénéité statistique entre les études a été évaluée à l'aide de la statistique I^2 et des valeurs p. L'hétérogénéité a été considérée comme significative à $I^2 > 50\%$ ou $p < 0,05$.

Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 99 études lors de la recherche initiale, 12 études de ont été incluses dans cette méta-analyse.

Les 12 études ont inclus 1736 patients dont :

- Deux études contrôlées randomisées et monocentriques : L'une a évalué la valeur diagnostique du bleu de méthylène en association avec un RI et l'ICG. L'autre étude a évalué une méthode multimodale impliquant l'ICG, la méthode RI et le bleu de méthylène par rapport à la méthode RI seule.
- Parmi les 10 études restantes, 9 étaient des études prospectives et une était une étude de cohorte rétrospective.

L'analyse de la détection des GS n'a révélé aucune différence significative entre l'ICG et la méthode RI, que ce soit dans le modèle à effets fixes (OR : 1,29, IC_{95%} [0,87 ; 1,90] ou dans le modèle à effets aléatoires (OR : 1,32, IC_{95%} [0,54 ; 3,18]).

L'hétérogénéité du taux de détection des GS a été significative, avec un I² de 52,5%, p=0,0257.

L'analyse de la stadification axillaire a montré une différence significative en faveur de l'ICG par rapport à la méthode RI dans le modèle à effet fixe (OR : 1,87, IC_{95%} [1.00 ; 3.49]) mais pas dans le modèle à effets aléatoires (OR : 1,90, IC_{95%} [0.74 ; 4.86]).

7.1.7 Meta-analyse de Jeremiasse et al. 2020

La méta-analyse avait pour objectif de comparer le taux de détection des GS par des agents fluorescents aux références actuelles (colorant bleu et/ou radio-colloïde) chez des patients avec différents types de tumeurs dont des patientes avec un cancer du sein.

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des études entre janvier 2009 et mars 2019. Les études sélectionnées étaient celles comparant le taux de détection des GS en utilisant n'importe quel agent fluorescent avec la méthode de référence actuelle (colorant bleu et/ou radio-colloïde) chez les patients en oncologie. La recherche systématique a été effectuée dans conformément aux directives PRISMA. La qualité des études a été évaluée par la méthodologie GRADE. Les titres, les résumés et les textes complets ont été examinés par deux relecteurs à l'aide de critères de sélection prédéfinis.

Le critère d'évaluation est le taux de détection, défini comme le pourcentage de patients avec au moins un ganglion sentinelle détecté. L'analyse a été stratifiée sur le type de tumeur, le schéma d'étude (transversale vs autre : essais randomisés, cas-témoins, cohortes), et la technique servant de comparateur.

Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour regrouper les différences de risque propres à chaque étude afin d'estimer une différence de risque globale et les intervalles de confiance à 95 % qui lui sont associés.

La méthode de la variance inverse, qui donne plus de poids aux études de grande taille, a été utilisée pour regrouper les résultats des différentes études. Un test global sur l'hétérogénéité entre les études a été effectué pour chaque méta-analyse (valeur I²). L'hétérogénéité était considérée comme significative si la valeur I² était >50% ou p < 0,05 et très significative si la valeur I était >80%.

La méthode de DerSimonian-Laird a été utilisée pour estimer la variance inter-études, représentée par « tau » dans les forest-plots.

Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 7529 études lors de la recherche initiale, 26 études portant sur le cancer du sein de ont été incluses dans cette méta-analyse.

Les différences de risque pour comparer entre les méthodes les taux de détection des GS issus de la méta-analyse sont présentées dans le tableau ci-après :

Méthode de comparaison	Étude transversale	Différence de risque (IC 95%)	p-value	I ²
Colorant bleu	Oui	0,11 (0,06-0,15)	<0,01	84%
Colorant bleu	Non	0,12 (0,06-0,18)	<0,01	0%
Radio-colloïdes	Oui	0,01 (0,02-0,03)	Non significatif	67%

* Comparaison : ICG versus une des méthodes conventionnelles listées

Le taux de détection avec l'ICG dans le cancer du sein variait selon les études de 93 à 100%, avec une différence de détection significative sur le colorant bleu de 11% estimée à partir des études avec

schéma transversal et 12% d'après les autres études ($p < 0,01$). Aucune différence significative sur le taux de détection avec ICG versus les radio-colloïdes n'a été démontrée.

A noter l'hétérogénéité significative entre les études transversales de l'effet de l'ICG versus le colorant bleu (I^2 de 84%) et les radio-colloïdes (I^2 de 67%).

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données de performance diagnostique sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues d'une revue de la littérature extensive

Les données de tolérance proviennent d'une revue de la littérature extensive réalisée par le laboratoire et menée sur différentes bases de données (Google Scholar, PubMed, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov et EU Clinical Trials Register), a retenu 19 publications portant spécifiquement sur la tolérance du vert d'indocyanine et 11 publications rapportant des éléments de tolérance et d'efficacité diagnostique.

La majorité des 19 études étaient des présentations de cas cliniques individuels à l'exception des publications de Hope-Ross *et al.*, 1994 (34) et Obana *et al.*, 1994 (35), décrivant respectivement un registre de 1 226 patients ayant subi une angiographie au vert d'indocyanine et une enquête chez 2 820 patients ayant subi un angiogramme.

Les patients inclus dans les études retenues étaient des femmes âgées de 27 à 91 ans présentant un cancer du sein dépisté à un stade précoce (principalement de type carcinome canalaire infiltrant) et éligibles à une recherche de ganglion sentinelle avant une chirurgie mammaire conservatrice ou une mastectomie. Dans certaines études, les patientes pouvaient avoir reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie néoadjuvante.

Publications dans la détection du ganglion sentinelle du cancer du sein (indication évaluée : 11 publications, 1 191 patients) :

Dans ces études, le vert d'indocyanine était administré seul ou en association au carmin indigo, au bleu de méthylène, et à d'autres colorants bleus non identifiés, dans 3, 2 et 1 études, respectivement.

Une coloration des téguments a été rapportée chez au moins 71 patients, dont la moitié avaient reçu un autre colorant concomitamment. Une seule réaction allergique a été rapportée, il s'agissait d'un choc allergique, rapidement résolutif après une prise en charge adaptée.

Publications toutes indications

A noter que ces publications concernent des indications diverses et des voies d'administrations variées notamment la voie parentérale du vert d'indocyanine.

Des événements indésirables fréquents et légers tels que le prurit, une urticaire limitée, des nausées, des vomissements, des maux de tête, de la toux et des maux de gorge ont été rapportés chez 20 patients.

Des effets indésirables modérés tels que le prurit généralisé, une urticaire généralisée, une respiration sifflante, un bronchospasme, ou un œdème du visage sans atteinte cardio-respiratoire rapportée ont été observés chez 7 patients.

Des réactions de sévérité plus importantes se rapportant à des réactions allergiques ou anaphylactoïdes ont été rapportés chez 25 patients (toutes indications confondues), avec des symptômes tels que des hypotensions profondes, des dyspnées, des bronchospasmes laryngés et des chocs anaphylactiques.

Aucun décès n'a été rapporté dans les publications identifiées dans la recherche de la littérature dédiée à l'utilisation de l'ICG pour la cartographie des GS chez des patientes ayant un cancer du sein. Deux décès sont rapportés dans la littérature suivant des réactions anaphylactiques suivies d'un arrêt cardiorespiratoire (publications de Carski *et al.*, 1978 et Nanikawa *et al.*, 1978)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR (version 1.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réaction d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	-
Informations manquantes	-

7.3.3 Données issues des PSUR

L'exposition patient cumulée estimée depuis le 1^{er} janvier 2009, jusqu'au 31 mai 2020 est de 465 291 patients.

Durant la période couverte par ce PSUR, le nombre maximum de patients exposés à INFRACYANINE est de 327 191 patients

Au cours de la période, aucun signal n'a été détecté, n'était en cours d'évaluation ou n'a été évalué. Aucun changement de l'information de référence de sécurité (RSI) n'a été réalisée, correspondant au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de INFRACYANINE. Le seul risque important identifié concerne les réactions d'hypersensibilité.

Cinq rapports de synthèse de cas individuels (ICSRs) ont été traités par le département de pharmacovigilance du laboratoire, dont 3 étaient relatifs à des réactions allergiques (2 cas de choc anaphylactique, dont un pour lequel le patient avait reçu concomitamment de la fluorescéine, et 1 cas de réaction allergique pour lequel le patient avait reçu concomitamment de la fluorescéine).

Le risque important identifié de réactions d'hypersensibilité est décrit dans le RCP de INFRACYANINE et a été intégré suite à la variation d'extension d'indication incluant l'analyse du PSUR. Aucun autre signal n'a été identifié. Aucune activité supplémentaire de minimisation des risques n'est prévue.

7.3.4 Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP, il est indiqué :

« Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir. Ces réactions peuvent regrouper l'un ou plusieurs des effets suivants, d'apparition concomitante ou successive : réactions cutanées, respiratoires, gastro-intestinales et/ou cardiovasculaires. Chacun de ces effets peut être un signe annonciateur d'une réaction anaphylactique. »

07.4 Résumé & discussion

INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) est un produit de diagnostic fluorescent qui n'exerce aucun effet pharmacodynamique conventionnel.

La demande d'extension d'indication dans l'indication suivante : **Le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein** repose sur une recherche des données de la littérature conduite sur plusieurs bases de données. Le laboratoire n'a pas réalisé de développement pour sa spécialité

Au total, 6 études ont été retenues dont 3 méta-analyses :

► Performances diagnostiques

L'étude de Guo et Al. 2014, randomisée, en groupes parallèles, prospective chez des patientes ayant un cancer du sein précoce avec ganglions lymphatiques axillaires asymptomatiques. L'objectif était de comparer les performances diagnostiques du vert d'indocyanine (ICG) par rapport au bleu patenté (BP) en termes de taux de détection des GS par rapport à la technique de référence : curage ganglionnaire axillaire de niveau 1 et 2.

Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patientes provenant d'un centre localisé en Chine. Les patientes avaient un cancer du sein précoce avec ganglions lymphatiques axillaires asymptomatiques, la tumeur était isolée avec un diamètre inférieur à 3 cm. Elles n'avaient pas d'antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire.

Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS, la sensibilité et la VPN, en comparaison à la technique de référence (curage ganglionnaire axillaire de niveau 1 et 2).

Un total de 68 patientes a été inclus dans l'étude, dont 36 dans le bras ICG et 32 dans le bras BP. L'âge moyen des patients était de 55,2 ans (min-max : 30-81 ans).

Le taux de détection des GS était statistiquement plus élevé avec la technique ICG (97,2%) par rapport à la technique BP (81,3%), $p < 0,05$. En prenant le résultat du curage ganglionnaire de niveau 1 et 2 comme comparaison, la sensibilité était de 94,7% avec la technique ICG et de 93,3% avec la technique BP. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en termes de sensibilité.

L'étude de Yuan et al. 2018, randomisée, en groupes parallèles, prospective, en ouverte chez des patientes ayant un cancer du sein qui étaient cliniquement négatif pour les ganglions lymphatiques axillaires.

L'objectif était de comparer les performances diagnostiques pour la détection des GS du cancer du sein du vert d'indocyanine associé au bleu de méthylène (BM) à la technique usuelle des nanocolloïdes marqués au technétium 99 (RI) associés au BM. Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patientes provenant d'un centre localisé en Chine. Les patientes avaient un cancer du sein qui étaient cliniquement négatif pour les ganglions lymphatiques axillaires. Toutes les patientes ont eu une mastectomie.

Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS, le taux de détection des GS métastatiques, la sensibilité pour la détection des GS métastatiques, et le taux de faux négatifs pour la détection des GS métastatiques.

Un total de 471 patientes a été inclus dans l'étude, dont 200 dans le groupe ICG+BM et 271 dans le groupe RI+BM. Le taux de détection des GS était de 99,6% dans le groupe RI+BM et de 99% dans le groupe ICG+BM, le taux de détection des GS métastatiques était de 22,9% dans le groupe RI+BM et de 25,5% dans le groupe ICG+BM, la sensibilité de détection des GS métastatiques était de 92,5% dans le groupe RI+BM et de 94,4% dans le groupe ICG+BM. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes sur ces critères de performance diagnostique.

A noter que dans cette étude randomisée, l'effectif dans les deux groupes est plus important dans le groupe RI+BM et aucune information sur la procédure de randomisation n'est disponible dans la publication.

L'étude de Vermersch et al. 2019, randomisée, en groupes parallèles, prospective, en ouverte chez des patientes avec un cancer du sein infiltrant ou un carcinome in situ.

L'objectif était de comparer les taux d'identification de GS avec une technique diagnostique combinée employant l'ICG et les RI, comparativement au RI seul. Cette étude mono-centrique a rassemblé les données de patients provenant du CHU de Saint-Etienne. Les patientes avaient un cancer du sein infiltrant ou un carcinome in situ (preuve histologique), avec un risque important de

micro-invasion, une tumeur de diamètre inférieur à 5 cm, isolée ou multifocale et l'absence de ganglion lymphatique symptomatique à la palpation ou de métastases sur les images pré-opératoires. Les performances diagnostiques étaient évaluées par le taux de détection des GS (0 ou 1 GS).

Un total de 99 patientes a été inclus dans l'étude, dont 50 dans le groupe ICG+RI et 49 dans le groupe RI seul.

Toutes les patientes ont eu au moins un GS détecté dans chaque groupe, dont 22 avaient 1 seul GS identifié dans le groupe ICG+RI (44,0%) et 20 patientes dans le groupe RI seul (40,8%). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Le nombre moyen de GS détectés par patiente n'était pas différent entre les deux méthodes.

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes d'incidence d'effets indésirables. Aucune patiente n'a développé de réaction allergique avec l'ICG.

Méta-analyse en réseau de Mok et al. 2019 dont l'objectif principal était de comparer les performances des différentes méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein.

Les méthodes utilisaient soit la méthode « standard » utilisant le colorant bleu, isolé ou associé à un radioisotope (Technétium 99m), soit 3 nouvelles techniques : fluorescence au vert d'indocyanine (ICG), oxyde de fer supra-magnétique (SPIO) et échographie améliorée par nanoparticules et contraste (CEUS).

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des articles jusqu'à novembre 2017.

La revue de la littérature a permis d'identifier 567 études lors de la recherche initiale, 35 études ont été incluses dans cette méta-analyse. Parmi les études incluses, 22 portaient sur les performances de l'ICG, huit sur le SPIO et cinq sur le CEUS. L'âge moyen des sujets inclus était de 57 ans.

Deux critères de performances diagnostiques ont été retenus : le taux de détection et le taux de faux négatifs. Les taux de détection sont rapportés pour les 35 études, seules 25 ont rapportées des estimations des taux de faux négatifs.

Au total, 4 244 patients ont été inclus dans l'analyse, l'âge moyen des sujets inclus était de 57 ans. Les résultats ont suggéré que l'ICG a une performance de détection meilleure que le bleu de méthylène et un taux plus faible de faux négatif. Aucune différence n'a été mise en évidence versus les autres comparateurs.

Néanmoins, la validité d'une méta-analyse en réseau requiert la validité de plusieurs hypothèses :

- La validité des hypothèses posées dans les méta-analyses : absence de biais au niveau des essais inclus, absence de biais de publication, absence d'hétérogénéité de l'effet au sein des différentes études (comparaisons directes). Seule la première hypothèse a été évaluée, montrant cependant un risque de biais de sélection pour 62% des études, les deux autres hypothèses n'ayant pas été testées, ni discutées, même si on peut souligner l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires prenant en compte une hétérogénéité potentielle entre les études.
- Le respect de deux autres hypothèses : la transitivité et la cohérence, spécifiques des méta-analyses en réseau. Seule l'hypothèse de cohérence a été évaluée et vérifiée. L'hypothèse de transitivité ne peut être évaluée, en absence de description précise des patients inclus permettant de s'assurer d'indications identiques en termes de spectre de la maladie.

Méta-analyse de Sugie et al. 2017 dont l'objectif était de comparer l'utilité diagnostique de la fluorescence par ICG pour la détection des GS et la stadification axillaire par rapport à la méthode standard de radioisotopes (RI).

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des études entre janvier 2005 et décembre 2015.

La revue de la littérature a permis d'identifier 99 études lors de la recherche initiale, 12 études de ont été incluses dans cette méta-analyse.

Les 12 études ont inclus 1736 patients dont :

- Deux études contrôlées randomisées et monocentriques : L'une a évalué la valeur diagnostique du bleu de méthylène en association avec un RI et l'ICG. L'autre étude a évalué

une méthode multimodale impliquant l'ICG, la méthode RI et le bleu de méthylène par rapport à la méthode RI seule.

- Parmi les 10 études restantes, 9 étaient des études prospectives et une était une étude de cohorte rétrospective.

L'analyse de la détection des GS n'a révélé aucune différence significative entre l'ICG et la méthode RI, que ce soit dans le modèle à effets fixes (OR : 1,29, IC_{95%} [0,87 ; 1,90] ou dans le modèle à effets aléatoires (OR : 1,32, IC_{95%} [0,54 ; 3,18]).

L'hétérogénéité du taux de détection des GS a été significative, avec un I² de 52,5%, p=0,0257.

L'analyse de la stadification axillaire a montré une différence significative en faveur de l'ICG par rapport à la méthode RI dans le modèle à effet fixe (OR : 1,87, IC_{95%} [1.00 :3.49]) mais pas dans le modèle à effets aléatoires (OR : 1,90, IC_{95%} [0.74 ;4.86]).

Méta-analyse de Jeremiassse et al. 2020 dont l'objectif était de comparer le taux de détection des GS par des agents fluorescents aux références actuelles (colorant bleu et/ou radio-colloïde) chez des patients avec différents types de tumeurs dont des patientes avec un cancer du sein.

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en incluant des études entre janvier 2009 et mars 2019.

La revue de la littérature a permis d'identifier 7529 études lors de la recherche initiale, 26 études portant sur le cancer du sein de ont été incluses dans cette méta-analyse. Le risque de biais de chaque étude a été évalué par l'échelle QUADRAS-2 spécifique des études diagnostiques, les études à haut risque de biais ayant été également exclues.

Le critère d'évaluation est le taux de détection, défini comme le pourcentage de patients avec au moins un ganglion sentinelle détecté. L'analyse a été stratifiée sur le type de tumeur, le schéma d'étude (transversale vs autre : essais randomisés, cas-témoins, cohortes), et la technique servant de comparateur

Les différences de risque pour comparer entre les méthodes les taux de détection des GS issus de la méta-analyse sont présentées dans le tableau ci-après.

Méthode de comparaison	Étude transversale	Différence de risque (IC 95%)	p-value	I ²
Colorant bleu	Oui	0,11 (0,06-0,15)	<0,01	84%
Colorant bleu	Non	0,12 (0,06-0,18)	<0,01	0%
Radio-colloïdes	Oui	0.01 (0,02-0,03)	Non significatif	67%

* Comparaison : ICG versus une des méthodes conventionnelles listées

Le taux de détection avec l'ICG dans le cancer du sein variait selon les études de 93 à 100%, avec une différence de détection significative sur le colorant bleu de 11% estimée à partir des études avec schéma transversal et 12% d'après les autres études (p<0,01). Aucune différence significative sur le taux de détection avec ICG versus les radio-colloïdes n'a été démontrée.

A noter l'hétérogénéité significative entre les études transversales de l'effet de l'ICG versus le colorant bleu (I² de 84%) et les radio-colloïdes (I² de 67%).

► Tolérance

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de signal de tolérance. Le risque important identifié de réactions d'hypersensibilité est décrit dans le RCP de INFRACYANINE et a été intégré suite à la variation d'extension d'indication incluant l'analyse du PSUR. Aucun autre signal n'a été identifié. Aucune activité supplémentaire de minimisation des risques n'est prévue.

► Discussion

Compte-tenu :

- des données disponibles, ne permettant pas de tirer de conclusions robustes quant à un éventuel avantage diagnostique d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) par rapport aux

nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m), comparateurs cliniquement pertinents dans cette indication.

- de l'avantage en termes de performance diagnostique suggéré versus le colorant bleu. Compte tenu des limites énoncées précédemment ci-dessus, ces résultats ne peuvent être donc considérés qu'à titre exploratoire. De plus, des chocs anaphylactiques ont été décrits avec le bleu patenté, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonné cette méthode d'identification du GS.
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie

Selon des avis d'experts, L'accessibilité aux médicaments radionucléaires peut constituer un frein à la prise en charge de certaines patientes dans des centres où la médecine nucléaire ne serait pas disponible pour accompagner les chirurgies mammaires. INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) pourrait être une alternative dans ces situations. De plus, l'injection du vert d'indocyanine se fait pendant la chirurgie sous anesthésie générale, limitant ainsi les douleurs.

Sur la base des données présentées et des limites soulevées, l'Inter-Commission considère qu'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) contribue à répondre au besoin médical partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Dans le cancer du sein, la réalisation d'une exérèse sélective du GS permet, en fonction des résultats d'analyse anatomopathologique, d'éviter un curage ganglionnaire extensif. L'exérèse du GS est recommandée^{17,18} et indiquée en cas de tumeur infiltrante du sein de petite taille (< 2 cm) unifocale et en l'absence d'adénopathie maligne détectée, statut N0³. Elle peut être proposée pour certains cas de cancers canaux in situ étendus ou palpables, traités par mastectomie totale ou lorsque les médecins suspectent la présence d'une microinvasion (aux examens radiologiques ou à la biopsie). Dans environ 70 % des cas lorsque la technique du GS est indiquée, le GS est pathologiquement négatif, le curage ganglionnaire est donc inutile et même délétère car il est responsable d'une morbidité non négligeable incluant des lymphocèles précoces et lymphœdèmes tardifs, des séquelles sensitives et motrices et des séquelles esthétiques. Cette technique, dans ces indications définies, permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent (les 30 % restant), en cas d'envahissement ganglionnaire

Dans le cancer du sein, parmi les complications fréquentes du curage axillaire, les lymphœdèmes sont rapportés chez 25 à 30 % des patients. Avec la technique du ganglion sentinelle ce pourcentage est estimé à moins de 10 %

Les modalités de réalisation de la procédure du ganglion sentinelle sont historiquement un double repérage avec un colorant, le bleu patenté (BP) et un nanocolloïde radiomarqué au Technétium 99 (Tc99m). Des chocs anaphylactiques ont été cependant décrits avec le BP, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonner cette méthode d'identification du GS, pour utiliser les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 seuls.

Place d'INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) dans la stratégie thérapeutique :

INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) a une place dans la stratégie diagnostique, au même titre que les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m) lorsque les recommandations en vigueur prévoient le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein.

¹⁷ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649

¹⁸ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 5.2021

09 CONCLUSIONS DE L'INTER-COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration
- ▶ La spécialité INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) est un médicament à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des méthodes diagnostiques alternatives
- ▶ INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) est un médicament de 1^{ière} intention dans le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein

Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer du sein et de l'intérêt d'éviter un curage ganglionnaire et ses séquelles, lorsque celui-ci n'est pas nécessaire.
- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests non invasifs avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie, INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'Inter-Commission considère que le service médical rendu par INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) est important dans l'indication de l'AMM.

L'inter-Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de l'absence de démonstration probante apportée par INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport aux nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99 (Tc99m) utilisés dans la même indication, INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.

09.3 Population cible

La population cible correspond au nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un examen de détection du ganglion sentinelle drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein. Face au contexte d'utilisation seulement dans certaines formes et certains stades de cancer, la population cible a été approchée à partir des données de population rejointe, issues

de la base nationale de données PMSI MCO, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de ces bases de données (incertitude sur la bonne utilisation de la technique selon les recommandations, cf. « Place dans la stratégie diagnostique »).

Ainsi, l'analyse de ces bases a permis d'identifier sur l'année 2017, que ce soit en ville ou à l'hôpital, la réalisation chez 41 000 patients des actes d'« examen anatomopathologique de pièces d'exérèse de ganglions lymphatiques sentinelles » (codes FCQX005, FCQX007, FCQX008).

Néanmoins il s'agit d'une estimation large pouvant requérir l'utilisation de INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic), car d'autres spécialités sont utilisées dans les mêmes indications et l'acte concerne d'autres cancers que le cancer du sein (seul cancer concerné par l'indication d'AMM).

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La détection du ganglion sentinelle nécessite le savoir-faire technique et l'expérience, de plusieurs professionnels de santé pour garantir le succès de sa réalisation. Une courbe d'apprentissage existe pour les professionnels de santé débutant dans l'utilisation de la technique.

D'après les avis d'experts et selon le CNGOF, pour qu'un débutant dans la technique du GS devienne expérimenté, au moins 50 examens doivent être réalisés, et validés par un chirurgien ayant également validé sa propre courbe d'apprentissage.

L'Inter-Commission recommande :

- une formation des chirurgiens qui souhaitent utiliser INFRACYANINE (vert d'indocyanine monopic) dans le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein auprès d'un chirurgien déjà formé à la technique du vert d'indocyanine monopic.
- une utilisation initiale conjointe du vert d'indocyanine associé à la procédure par nanocolloïdes Tc99m pour la détection du ganglion sentinelle (au moins 50 examens doubles).

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 08/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>INFRACYANINE 25 mg/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable</u> Boîte de 1 flacon en verre contenant 25 mg de poudre + 1 ampoule en verre de 10 mL de solvant (CIP : 34009 360 841 7 9)
Demandeur	Laboratoires SERB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 16/04/2003 (procédure nationale) Date des rectificatifs d'AMM principaux et teneur : 04/08/2021 et 22/09/2021 : extension d'indication
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V04CX01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire