

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

13 avril 2005

INFRACYANINE 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1 flacon en verre de 25 mg et 1 ampoule en verre de 10 ml

Laboratoire Société d'Etudes et de Recherches Biologiques

Vert d'Indocyanine monopic

Liste I

Date de l'AMM : 16/04/2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des 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 infra-rouge,
- Détermination du débit cardiaque,
- Détermination du débit sanguin hépatique.

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 du débit cardiaque :

Avant toute injection du vert d'Indocyanine monopic, 20 ml de sang sont prélevés pour établir la courbe d'étalonnage (voir rubrique 4.4 : "Précautions d'emploi").

La dose varie suivant l'âge :

- adulte : 5 mg (soit 2 ml d'une solution à 2,5 mg/ml)
- enfant : 2,5 mg (soit 1 ml d'une solution à 2,5 mg/ml)
- nourrisson : 1,25 mg (soit 0,5 ml d'une solution à 2,5 mg/ml).

Après l'injection, un prélèvement sanguin est effectué pour déterminer la concentration sanguine finale d'Indocyanine. Les solutions d'Indocyanine dans le plasma ou le sérum étant stables, le dosage peut être différé de plusieurs heures. Cinq courbes de dilution sont nécessaires pour calculer le débit cardiaque.

Angiographie oculaire 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.
- scanning laser ophtalmoscope : 12,5 mg (5 ml) de vert d'Indocyanine 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 (20ème minute) pour le repérage des lésions relativement aux structures vasculaires.

Etude du débit sanguin hépatique :

La dose administrée est calculée à partir du poids du patient à raison de 0,25 à 0,5 mg/kg. La concentration plasmatique du colorant est calculée à intervalles réguliers, soit directement à l'aide d'un lecteur de densité optique, soit après prélèvements de sang 5,10,15 et 20 minutes après l'injection intraveineuse d'Infracyanine. Le pourcentage d'épuration ou de rétention du colorant est ensuite déterminé.

Chez le sujet sain, le taux d'épuration (clairance fractionnelle) varie de 18 à 24 % par minute.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

V : DIVERS
V08 : PRODUITS DE CONTRASTE
V08B : PRODUITS DE CONTRASTE NON IODES

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

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

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

FLUORESCÉINE SODIQUE FAURE 10 %, solution injectable (boîte de 10 ampoules de 5 ml) est indiqué dans l'angiographie fluorescéinique du fond de l'œil.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune donnée clinique n'a été fournie.

3.2. Effets indésirables

La plupart des effets indésirables signalés sont transitoires :

- effets peu fréquents : nausées transitoires, 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 paraveineuse accidentelle.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Etude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infra-rouge :

L'angiographie au vert d'Indocyanine concerne des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La DMLA entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie due à la perte progressive de la vision.

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

En l'absence de donnée, 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 néovaisseaux choroïdiens occultes suspectés lors de l'examen clinique et une première angiographie à la fluorescéine. L'angiographie au vert d'Indocyanine est également utilisée pour le suivi du traitement des patients par photocoagulation au laser pour vérifier l'absence de persistance des néovaisseaux occultes après traitement ou de récurrences.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

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 est modéré dans la mesure où cette pathologie ne concerne qu'une partie des patients ayant des troubles de la vision liés à l'âge.

En permettant la mise en évidence de néovaisseaux choroïdiens occultes dans la DMLA, la spécialité permet l'accès à des thérapeutiques spécifiques (photothérapie dynamique, laser...) dont on ne peut, à ce jour, apprécier l'intérêt de santé publique. Cependant, les performances diagnostiques de l'angiographie au vert d'Indocyanine ne sont pas connues.

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

Le service médical rendu est important.

Détermination du débit cardiaque :

Les pathologies et les situations cliniques concernées par la mesure du débit cardiaque (cardiopathies, chirurgie, réanimation) sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

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

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

La détermination du débit cardiaque par la mesure de la fixation du vert d'indocyanine aux protéines plasmatiques n'est plus utilisée en pratique courante. Actuellement, cette technique n'est utilisée qu'à des fins de recherche.

Il existe des méthodes alternatives.

Cette spécialité n'a pas d'intérêt attendu en termes de santé publique du fait de son utilisation à des fins de recherche et l'existence de méthodes alternatives.

Le service médical rendu est insuffisant.

Détermination du débit sanguin hépatique :

La détermination du débit sanguin hépatique concerne des pathologies hépatiques graves qui entraînent une perte progressive de la capacité fonctionnelle du foie et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

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

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

La détermination du débit sanguin hépatique par la clairance hépatique du vert d'indocyanine intervient lorsque la maladie hépatique impose une greffe ou une résection du foie. Elle permet d'évaluer la masse de parenchyme hépatique fonctionnel. Actuellement, cette technique est essentiellement utilisée à des fins de recherche.

Il existe des méthodes alternatives.

Cette spécialité n'a pas d'intérêt attendu en termes de santé publique du fait de son utilisation essentiellement à des fins de recherche et l'existence de méthodes alternatives.

Le service médical rendu est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Pour l'indication « étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie en infra-rouge », dans l'attente d'une quantification des performances diagnostiques d'INFRACYANINE, l'amélioration du service médical rendu est considérée comme modérée (niveau III) par rapport à la stratégie diagnostique habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En ophtalmologie :

Le diagnostic de la DMLA se fait par une angiographie à la fluorescéine qui permet de mettre en évidence les néovaisseaux de la forme exsudative de la DMLA. Ces néovaisseaux peuvent être visibles, occultes ou les deux. En cas de néovaisseaux visibles, l'analyse des clichés permet de déceler la présence d'une membrane néovasculaire « visible » ou « bien définie », et de repérer précisément sa position par rapport à la fovea. De tels vaisseaux ne sont présents que dans 15 à 20 % des lésions exsudatives récentes. L'existence de néovaisseaux occultes peut être affirmée par la présence de signes cliniques de dégénérescence maculaire exsudative (métamorphosies et baisse récente d'acuité visuelle), de signes biomicroscopiques (détachement séreux de l'épithélium pigmentaire et de la rétine, hémorragies ou exsudats) et de signes indirects en angiographie à la fluorescéine : diffusion du colorant à distance de la lésion initialement suspectée, avec apparition de points hyper fluorescents. Cependant, les néovaisseaux occultes ne peuvent être visualisés avec certitude car leurs limites sont mal définies.

L'angiographie au vert d'Indocyanine est une technique complémentaire qui permet d'affirmer ou d'infirmer la présence de néovaisseaux occultes ayant été suspectée par l'angiographie à la fluorescéine, et d'en préciser la topographie.

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

En cardiologie :

La détermination du débit cardiaque fait partie des examens nécessaires au suivi des patients atteints de cardiopathies conduisant à une insuffisance cardiaque. Cette mesure est également très utilisée en réanimation ou à l'occasion d'actes chirurgicaux provoquant des perturbations hémodynamiques importantes, en particulier la chirurgie cardiaque.

Il existe de nombreuses méthodes de type invasif tel que la thermodilution et la dilution de colorants ou de type non-invasif tel que le doppler oesophagien. Actuellement, l'utilisation du vert d'Indocyanine pour la mesure du débit cardiaque est extrêmement rare et ne concerne que des services de recherche. En conséquence, INFRACYANINE n'a pas de place dans la stratégie diagnostique.

En hépatologie :

L'Infracyanine permet d'évaluer la masse de parenchyme hépatique fonctionnel chez un patient devant subir une greffe ou une hépatectomie. Cette technique est marginale et concerne des cas très particuliers. Il existe de nombreuses alternatives basées sur des tests métaboliques. En conséquence, INFRACYANINE n'a pas de place dans la stratégie diagnostique.

4.4. Population cible

Dans l'indication « étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie en infrarouge », la population cible est définie très majoritairement par les patients atteints

de DMLA susceptibles d'avoir une angiographie au vert d'Indocyanine, c'est à dire les patients ayant une forme exsudative, pour mettre en évidence une néovascularisation choroïdienne occulte.

Cette population est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 315.600 patients environ présenteraient en France une DMLA exsudative ou atrophique (formes tardives) compte tenu des taux de prévalence de l'étude française POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age réalisée par l'INSERM, 1998) et des données démographiques de l'INED (2000) ;
- 15 à 40 % des formes tardives sont des formes exsudatives (ANAES, sept 2001).

Par conséquent, la population des patients atteints de DMLA de forme exsudative est de l'ordre de 47.000 à 126.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics uniquement dans l'indication « étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie en infra-rouge »

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.