

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>
<b>ETHYOL 50mg/ml®</b>

<b>CARACTERISTIQUES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Dénomination commune</b> : Amifostine</li> <li>✓ <b>Composition qualitative et quantitative</b> : amifostine anhydre, flacons dosés à 500mg ou 375mg</li> <li>✓ <b>Statut</b> : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/></li> <li>✓ <b>Classe ATC</b> : VO3AFO5</li> <li>✓ <b>Présentation</b> : Poudre pour solution injectable en flacon dosé à 375 mg ou 500 mg d'amifostine anhydre</li> <li>✓ <b>Laboratoire</b> : Schering-Plough</li> <li>✓ <b>Prix fixé CEPS HT</b> : 152 € le flacon de 375 mg ; 203 € le flacon de 500 mg</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>Coût moyen de traitement : par administration environ 800 euros</i></p>

<b>HISTORIQUE DES MODIFICATIONS</b>		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1		

<b>VALIDATION</b>		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.
Date :	Date :	Date :
Nom (s) :	Nom (s) :	Nom (s) :
Signature (s) :	Signature (s) :	Signature (s) :

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

**GROUPE I :** Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

#### ☛ Utilisation au cours de chimiothérapies

1) Prévention du risque de neutropénie et de ses conséquences (en particulier les infections) dues à l'utilisation combinée de cyclophosphamide et de cisplatine chez des patientes atteintes de carcinome ovarien avancé (FIGO stade III ou IV).

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : ASMR modeste de niveau III avis de la Commission de transparence 12 avril et 3 mai 1995
- Pertinence scientifique : AMM du 17 Février 1995, Kemp G et al, J Clin Oncol 1996 ; 14 :2101-12

2) Prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et des traitements contenant du cisplatine, lorsque les doses unitaires de celui ci sont comprises entre 60 et 120mg/m<sup>2</sup>, en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales.

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : ASMR modeste de niveau III avis de la Commission de transparence 24 septembre 1997
- Pertinence scientifique : AMM du 2 Octobre 1996, Kemp G et al, J Clin Oncol 1996 ; 14 :2101-12 ; Recommandations de l'ASCO 1999 et 2002, Schuchter LM et al, J Clin Oncol 2002

#### ☛ Utilisation en radiothérapie

Prévention de xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association à une radiothérapie fractionnée standard.

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : ASMR modeste de niveau III avis de la Commission de transparence 1<sup>er</sup> Mars 2000
- Pertinence scientifique : AMM du 29 Juin 1999, Brizel DM et al, J Clin Oncol 2000 ; 18 :3339-45 ; Brizel DM et al, abstract ASCO 2004 ; Recommandations de l'ASCO 1999 et 2002, Schuchter LM et al, J Clin Oncol 2002

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

**GROUPE II** : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique

#### 1) Utilisation de l'amifostine dans le cancer du poumon :

☛ effet sur la toxicité aiguë dans la chimio-radiothérapie concomitante dans le cancer du poumon non à petites cellules : Etude randomisée de phase III

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Komaki et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 58 : 1369-77

☛ effet sur la toxicité associé à la chimio-radiothérapie concomitante dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé : Etude randomisée de phase III

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Antonadou D et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 57 :402-8

☛ effet sur la toxicité associée à la radiothérapie dans le cancer du poumon de stade avancé : Etude randomisé de phase III

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Antonadou D et al, Int J Radiat Oncol Bio Phys 2001 ; 51 :915-22

#### 2) Utilisation de l'amifostine par voie sous cutanée :

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine en particulier les hypotensions : Etude de phase III du groupe d'Oncologie et Radiothérapie Tête et Cou dit GORTEC

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Bardet E et al. Semin Oncol 2002 ; 29 : 57-60

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine (hypotensions et nausées )et prévenir les xérostomies :  
Etude de phase II dans la radiothérapie des cancers ORL

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Anné PR et al. Semin Radiat Oncol 2002 ; 12

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine (hypotensions et nausées) et diminuer l'incidence des mucites radio-induites dans les cancers ORL, pulmonaires et pelviens : Etude randomisée de phase II

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Koukourakis MI et al, J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2226-33

Plusieurs études en cours avec l'amifostine en SC : Essai GORTEC 2000-02, Essai PULMETH, Essai CP-079

### **3) Utilisation de l'amifostine lors des irradiations pelviennes :**

☛ afin de diminuer l'incidence de la toxicité gastro-intestinale de grade > 2 dans les cancers colorectaux (Etude randomisée de phase III de chimio-radiothérapie)

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Antonadou D et al, Int J Radiat Oncol Bio Phys 2004 ; 60)

☛ pendant la radiothérapie fractionnée chez des patients atteints de cancers pelviens (Etude randomisée de phase III)

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Athanassiou H et al, Int J Radiat Oncol Bio Phys 2003

☛ en prévention des mucites radio-induites dans la radiothérapie des cancers pelviens (Etude de phase II)

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Kouvaris J et al, Strahlenther Onkol 2003

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

**4) Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur** lors de traitements par carboplatine et afin de réduire la toxicité aiguë de la muqueuse induite par la radiothérapie accélérée associée à la chimiothérapie par carboplatine dans les cancers ORL localement avancés (Etude de phase II du groupe ARCHE)

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Budd GT et al, Eur J Cancer 1993 ; Formenti SC, Cell Pharmacol, 1994 ; Budd GT et al, Proc Am Soc Cancer Oncol 1994, Gill et al, ASCO 1992, Martin LM et al, ASCO 2004

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

#### GROUPE III : Indications non validées ou autres

☛ Utilisation de l'amifostine en pédiatrie comme agent myéloprotecteur

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Peter C Adomson et al, Cancer Research 1995 ; Joseph D Borsi et al, Anti-Cancer Drugs 1996

☛ Utilisation de l'amifostine dans les greffes autologues de moelle osseuse chez des patients sous chimiothérapies à hautes doses

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Shpall EJ et al, Blood 1994

☛ Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur dans des protocoles incluant du cyclophosphamide à fortes doses

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Glover et al, J Clin Oncol 1986

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

☛ Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur dans les protocoles incluant de la mitomycine

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Non
- Pertinence scientifique : Poplin EA et al, Cancer Chemother Pharmacol, 1994

### POSOLOGIES MOYENNES

✓ **Groupe I :**

1) Prévention des toxicités associées à la radiothérapie des cancers ORL : 200 mg/m<sup>2</sup> (par fraction de 2 Gy) en IV de 3 minutes à perfuser 15 à 30 minutes avant la séance de radiothérapie.

2) Associé à une chimiothérapie :

- ☛ Cancer de l'Ovaire : 910 mg/m<sup>2</sup>
- ☛ Autres localisations : 740 mg/m<sup>2</sup> si la dose de cisplatine est comprise entre 60 à 100 mg/m<sup>2</sup>  
910 mg/m<sup>2</sup> si la dose de cisplatine est comprise entre 100 et 120 mg/m<sup>2</sup>

L'Ethyol® est à administrer en perfusion IV de 15 minutes maximum, de préférence en 8-10 minutes, dans les 30 minutes qui précèdent la chimiothérapie.

✓ **Groupe II :**

**1) Utilisation de l'amifostine dans le cancer du poumon :**

☛ effet sur la toxicité aiguë dans la chimio-radiothérapie concomitante dans le cancer du poumon non à petites cellules : Etude randomisée de phase III

Ethyol® 500mg dose totale IV les 2 premiers jours de chaque semaine

☛ effet sur la toxicité associée à la chimio-radiothérapie concomitante dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé : Etude randomisée de phase III

Ethyol® 300mg/m<sup>2</sup> IV avant la radiothérapie

☛ effet sur la toxicité associée à la radiothérapie dans le cancer du poumon de stade avancé : Etude randomisée de phase III

Ethyol® 340 mg/m<sup>2</sup> (IV) 15 minutes avant chaque séance de radiothérapie

**2) Utilisation de l'amifostine par voie sous cutanée :**

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine en particulier les hypotensions : Etude de phase III du groupe d'Oncologie et Radiothérapie Tête et Cou dit GORTEC

Ethyol® 500mg dose totale en SC (2 points d'injections) 20 à 60 minutes avant la radiothérapie

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine (hypotensions et nausées) et prévenir les xérostomies : Etude de phase II dans la radiothérapie des cancers ORL

Ethyol® 500mg dose totale en SC (2 points d'injections) 60 minutes avant la radiothérapie

Référentiel bon usage : modèle médicament

Commission des Pharmaciens de CHU

« Groupe innovations »

28/01/05

6/10

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

☛ afin d'améliorer la tolérance de l'amifostine (hypotensions et nausées) et diminuer l'incidence des mucites radio-induites dans les cancers ORL, pulmonaires et pelviens : Etude randomisée de phase II

Ethyol® 500mg dose totale en SC (2 points d'injections) 20 minutes avant la radiothérapie

### **3) Utilisation de l'amifostine lors des irradiations pelviennes :**

☛ afin de diminuer l'incidence de la toxicité gastro-intestinale de grade > 2 dans les cancers colorectaux (Etude randomisée de phase III de chimio-radiothérapie)

Ethyol® 300mg/m<sup>2</sup> (IV) avant chaque séance de radiothérapie

☛ pendant la radiothérapie fractionnée chez des patients atteints de cancers pelviens (Etude randomisée de phase III)

Ethyol® 340mg/m<sup>2</sup> IV avant chaque séance de radiothérapie

☛ en prévention des mucites radio-induites dans la radiothérapie des cancers pelviens (Etude de phase II)

Ethyol® 500mg IV 20 à 30 minutes avant chaque séance de radiothérapie

**4) Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur** lors de traitements par carboplatine et afin de réduire la toxicité aiguë de la muqueuse induite par la radiothérapie accélérée associée à la chimiothérapie par carboplatine dans les cancers ORL localement avancés (Etude de phase II du groupe ARCHE)

Ethyol® 200mg/m<sup>2</sup> IV 30 minutes avant chaque séance de radiothérapie bi fractionnée les 2 premières semaines puis radiothérapie fractionnée standard

#### **✓ Groupe III :**

☛ Utilisation de l'amifostine en pédiatrie comme agent myéloprotecteur

De 740mg/m<sup>2</sup> x2/jour en IV 15 minutes avant la chimiothérapie jusqu'à 2700mg/m<sup>2</sup>.

☛ Utilisation de l'amifostine dans les greffes autologues de moelle osseuse chez des patients sous chimiothérapies à hautes doses

☛ Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur dans des protocoles incluant du cyclophosphamide à fortes doses

Ethyol® 740mg/m<sup>2</sup> en 15 minutes commençant 30 minutes avant le cyclophosphamide.

☛ Utilisation de l'amifostine comme myéloprotecteur dans les protocoles incluant de la mitomycine

Ethyol® 910mg/m<sup>2</sup> 15 minutes avant la mitomycine.

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>PERSONNES AUTORISEES</b>
-----------------------------

- ✓ **A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)**  
Médecins spécialistes en Oncologie médicale, en Hématologie ou en Médecine Interne
- ✓ **A dispenser**  
Par le personnel des unités de reconstitution des cytotoxiques des pharmacies hospitalières. Produit à manipuler avec les mêmes précautions que les cytotoxiques.
- ✓ **A administrer**  
les IDE d'Oncologie médicale, Hématologie et de Médecine Interne

<b>ELEMENTS QUANTITATIFS</b>
------------------------------

- ✓ **Nombre de patients estimés / an**
- ✓ **Consommation estimée (volume, valeur)**

<b>ANNEXES</b>
----------------

- ✓ **Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription**
- ✓ **Annexe N° 2 : Modalités de dispensation**
- ✓ **Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration**
- ✓ **Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation**
- ✓ **Annexe N° 5 : Tableau de suivi des patients**
- ✓ **Annexe N° 6 : Références bibliographiques**

<b>ANNEXE N° 1 Modalités et modèle de prescription</b>
Prescription sur ordonnance nominative informatisée de chimiothérapie

<b>ANNEXE N° 2 Modalités de dispensation</b>
Par le personnel des unités de reconstitution des cytotoxiques des pharmacies hospitalières. Produit à manipuler avec les mêmes précautions que les cytotoxiques. Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>ANNEXE N° 3 Modalités de préparation et d'administration</b>
<p>L'Ethyol® est à administrer en perfusion IV de 15 minutes maximum, de préférence en 8-10 minutes, dans les 30 minutes qui précèdent la chimiothérapie.</p> <p>Modalités de reconstitution : L'Ethyol® est à reconstituer avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% , 9,7ml pour le flacon dosé à 500mg et 7,3ml pour le flacon de 375mg. La solution ainsi reconstituée à 50mg/ml peut-être conservée 6 heures à température ambiante (T° &lt; 25°C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).</p> <p>Dilution : La dilution est possible dans 15 à 50ml de chlorure de sodium à 0,9%. (Réf Dossier du CNHIM 4<sup>ème</sup> édition année 2001)</p> <p>Recommandations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prémédication systémique par la triade benzodiazépine/corticoïdes/anti-5HT3</li> <li>• Surveillance tensionnelle toutes les 5 minutes pendant la perfusion, et arrêt de tout traitement antihypertenseurs 24 heures avant administration d'Amifostine.</li> </ul> <p>Ethyol® ne doit être utilisé que sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la chimiothérapie anticancéreuse ou de la radiothérapie.</p>

<b>ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation</b>
<p>La solution ainsi reconstituée à 50mg/ml peut-être conservée 6 heures à température ambiante (T° &lt; 25°C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).</p> <p>La solution diluée est de préférence utilisée extemporanément.</p>

<b>ANNEXE N° 5 Tableau de suivi des patients (si nécessaire)</b>
Non nécessaire ici, ordonnance nominative de chimiothérapie

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>ANNEXE N° 6 Références bibliographiques</b>
Monographie du produit année 1995, révisée en 2000, Dossier du CNHIM 4 <sup>ème</sup> édition année 2001 et 5 <sup>ème</sup> édition année 2004, Thésaurus de chimiothérapie année 2004, Avis de la commission de transparence du 12 avril et 3 mai 1995, 24 septembre 1997. et 1 <sup>er</sup> Mars 2000 (ASMR de niveau modéré de niveau III)