

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 1^{er} octobre 2014
a fait l'objet d'une audition le 29 octobre 2014*

ETHYOL 50 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 3 flacons de 500 mg (CIP : 34009 558 450 8 9)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

DCI	Amifostine
Code ATC (2014)	V03AF05 (cytoprotecteur)

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ « Chimiothérapie : - 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). - 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 120 mg/m², en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales. ▪ Radiothérapie : - Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard. »

SMR	Insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'amifostine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la prévention des neutropénies chez les patientes atteintes de carcinome ovarien avancé traité par cyclophosphamide et cisplatine - dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine - dans la prévention des xérostomie aiguës et tardives dans les cancers ORL traités par radiothérapie fractionnée standard.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	17 février 1995 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 V V03 V03A V03AF V03AF05	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique amifostine
--------------------	--	---

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de spécialités, dont la spécialité **ETHYOL 50 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion**, objet du présent avis. Du fait de l'ancienneté de l'inscription, à une période où l'ASMR ne faisait pas partie de l'évaluation tel qu'à ce jour, ce critère n'avait pas été apprécié par la Commission.

Dans la mesure où le laboratoire a demandé la radiation de la présentation en flacon de 375 mg, seule la présentation en flacon de 500 mg est concernée par le présent avis.

02.1 Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	12 avril et 13 mai 1995 (1 ^{ère} demande d'agrément à l'usage des collectivités)
Indication	« 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). »
SMR	Sans objet.
ASMR	Dans le cadre de la stratégie thérapeutique actuelle, limitée au seul bénéfice dans les neutropénies du cancer de l'ovaire de stade III ou IV traité par chimiothérapie modérément neutropéniante (cisplatine et cyclophosphamide) ce produit présente un apport thérapeutique modeste de niveau III, compte tenu de son niveau d'efficacité et des effets indésirables liés à son utilisation. Toutefois, ETHYOL a des potentialités cytoprotectrices qui, si elles s'avèrent reconnues au plan clinique, étendront son bénéfice thérapeutique au-delà du niveau actuel.

Commentaire	La Commission souligne le caractère médiocre et les insuffisances du dossier fourni par la firme. Cependant, en raison de la nature de la pathologie visée, de la compétence du rapporteur dans le traitement du cancer de l'ovaire, ainsi que des connaissances des participants à la réunion, la Commission a néanmoins procédé à l'évaluation de ce nouveau médicament.
--------------------	--

Date de l'avis	24 septembre 1997 (extension d'indication)
Indication	« 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 120 mg/m ² , en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales. »
SMR	L'amifostine a démontré son efficacité dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine avec une tolérance moyenne. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique. La place de l'amifostine est notable dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et des traitements contenant du cisplatine chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales.
ASMR	ETHYOL constitue un apport thérapeutique modeste, dans la stratégie thérapeutique du traitement par cisplatine, compte tenu de son niveau d'efficacité et des effets indésirables liés à son utilisation.

Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} mars 2000 (extension d'indication)
Indication	« Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard. »
SMR	La xérostomie aiguë ou tardive est un effet secondaire extrêmement fréquent (4 patients sur 5) du traitement par radiothérapie des cancers ORL. Son apparition peut compromettre la poursuite du traitement et ses conséquences (digestives, phonation) conduisent à une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité/tolérance dans cette indication est modeste. Il n'existe pas d'alternative à ce traitement. Le niveau de service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est important.
ASMR	Compte tenu de son rapport efficacité/tolérance et de l'absence d'alternative, ETHYOL apporte une amélioration du service médical rendu modeste dans la stratégie thérapeutique de la prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- « Chimiothérapie :
- 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).

- 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 120 mg/m², en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales.

▪ Radiothérapie :

- Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard. »

04 POSOLOGIE

« ETHYOL ne doit être utilisé que sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la chimiothérapie anticancéreuse ou de la radiothérapie.

▪ Chimiothérapie :

Chez les patientes atteintes de carcinome ovarien avancé recevant un traitement associant cisplatine et cyclophosphamide, la dose initiale recommandée d'ETHYOL est de 910 mg/m² administrée une fois par jour en perfusion IV de 15 minutes débutant dans les 30 minutes qui précèdent la chimiothérapie à base de produits administrés en perfusion courte.

Lorsqu'ETHYOL est administré dans le but de réduire la néphrotoxicité associée au cisplatine, la dose initiale recommandée d'ETHYOL est alors fonction de la dose de cisplatine et de son schéma d'administration.

Dose de cisplatine	Dose initiale d'ETHYOL recommandée	Schéma d'administration d'ETHYOL
100-120 mg/m ²	910 mg/m ²	Perfusion d'un maximum 15 minutes débutant dans les 30 minutes qui précèdent la chimiothérapie
60 mg/m ² ≤ dose < 100 mg/m ²	740 mg/m ²	Perfusion IV d'un maximum de 15 minutes débutant dans les 30 minutes qui précèdent la chimiothérapie.

Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle durant la perfusion d'ETHYOL.

La perfusion d'ETHYOL doit être interrompue si la tension artérielle systolique décroît de façon significative par rapport à sa valeur initiale.

Si la tension artérielle redevient normale dans les 5 minutes et si le malade est asymptomatique, on peut recommencer la perfusion afin que la totalité de la dose prescrite d'ETHYOL soit administrée. Si on ne peut administrer la dose totale d'ETHYOL, il y aura lieu, lors des chimiothérapies ultérieures, de réduire la dose d'ETHYOL de 20 %.

▪ Radiothérapie :

Lorsqu'ETHYOL est destiné à la prévention des xérostomies compliquant la radiothérapie des cancers ORL, la dose quotidienne recommandée d'ETHYOL est de 200 mg/m² administrée en perfusion IV de 3 minutes débutant dans les 15 à 30 minutes avant la séance de radiothérapie standard fractionnée.

La durée du traitement est conditionnée par le nombre de cures de radiothérapie, soit habituellement 5 cures hebdomadaires pendant 5 à 7 semaines.

Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle avant et après la perfusion. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

L'amifostine est une prodrogue transformée en principe actif par déphosphorylation grâce aux phosphatases alcalines membranaires. L'effet différentiel en faveur des tissus sains est lié à la plus grande activité de ces phosphatases dans les capillaires et au pH plus alcalin des tissus sains. Dans les cellules, cette molécule capte les radicaux libres et est capable de détoxifier les agents alkylants.

ETHYOL est le seul médicament cytoprotecteur indiqué dans la prévention des neutropénies dans les cancers ovariens traités par cyclophosphamide et cisplatine, de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine dans le traitement des tumeurs solides avancées non germinales et des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL traités par radiothérapie.

Les facteurs de croissance granulocytaires sont indiqués dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) (voir tableau 1).

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Dans la prévention des neutropénies dans les carcinomes ovariens avancés traités par cyclophosphamide et cisplatine, les facteurs de croissance granulocytaires sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ETHYOL.

Dans les indications en prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et en prévention des xérostomies dans les cancers ORL traités par radiothérapie, ETHYOL n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.

1 **Tableau 1 : Spécialités des facteurs de croissance granulocytaires**

DCI	NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
filgrastim	NEUPOGEN Amgen S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. L'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. 	14/09/2011 (RI)	Important	14/12/2005 (sortie de réserve hospitalière) : L'administration de NEUPOGEN à des patients atteints de cancer ou de neutropénies chroniques sévères (congénitale, cyclique ou idiopathique) a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont NEUPOGEN, ont toujours une place importante dans les différentes indications et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.	oui
	NIVESTIM Hospira France	<ul style="list-style-type: none"> Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. 	16/02/2011	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	oui
	TEVAGRASTIM Teva Classics	<ul style="list-style-type: none"> L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les enfants et les adultes atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux. 	04/03/2009	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	oui
	RATIOGRASTIM Ratiopharm		10/12/2008 13/01/2010	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	oui
	ZARZIO Sandoz	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des neutropénies persistantes (PNN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options thérapeutiques sont inadéquates. 	23/04/2014 (RI)	Important	24/06/2009 (inscription) : ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	oui

lénograstim	GRANOCYTE Chugai Pharma France	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées. • Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. • Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles. 	04/11/2009 (RI)	Important	05/05/2004 (inscription) : L'administration des facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE à des patients atteints de cancer, a constitué au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE, ont toujours une place importante dans la réduction des neutropénies sévères induites par les chimiothérapies, et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique. Il y a lieu de signaler que, contrairement à NEULASTA, GRANOCYTE peut être utilisé chez l'enfant comme NEUPOGEN. Par ailleurs, GRANOCYTE comme NEUPOGEN doit être injecté tous les jours, contrairement à NEULASTA qui est administré en injection unique par cure.	oui
pegfilgrastim	NEULASTA Amgen S.A.S.	Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).	07/05/2003	Important	NEULASTA partage avec NEUPOGEN l'ASMR I pour la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). Bien qu'aucun bénéfice en termes d'efficacité ou de tolérance n'ait été noté, la Commission souligne l'intérêt important en termes de commodité d'emploi et de qualité de vie avec cette forme pegylée de filgrastim : - injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une administration quotidienne (11 en moyenne) d'où moindre recours à du personnel infirmier - absence de nécessité du contrôle répété de la numération formule sanguine	oui

06 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude publiée dans la littérature concernant l'utilisation de l'amifostine au cours de la radiothérapie.

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée ouverte réalisée par le GORTEC¹ (Groupe d'Oncologie & Radiothérapie pour les cancers de la Tête & du Cou), qui a comparé l'amifostine injectée par voie intraveineuse (conforme à l'AMM ; 200 mg/m² par jour pendant 3 min, 15 à 30 min avant l'irradiation) à la voie sous-cutanée (non conforme à l'AMM ; 500 mg, 2 sites, 20 à 60 min avant l'irradiation) chez 291 patients ayant un cancer de la tête et du cou traité par radiothérapie.

L'incidence des xérostomies de grade 2 ou plus (critère principal de jugement) a été plus importante avec la voie sous-cutanée qu'avec la voie IV chez les 127 patients évaluables à 1 an (37 % avec la voie IV et 62 % avec la voie SC, $p = 0,005$) mais pas à 2 ans et 3 ans (36 % versus 51 %, NS).

En appliquant un modèle linéaire généralisé à effets mixtes sur l'ensemble des données, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux voies d'administration sur la survenue des xérostomies de grade 2 ou plus.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'amifostine sont les nausées, les vomissements et une hypotension transitoire.

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) sont : arythmie, pyrexie, rigidité, malaise, sensation de froid, hypocalcémie, somnolence, étourdissement, syncope, rash, hypertension et hoquet.

Des manifestations cutanées graves, parfois fatales, incluant des cas d'érythème polymorphe et de rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés lors des essais cliniques et après commercialisation.

Des réactions allergiques sévères non spécifiques ont été rapportées : frissons, engourdissements, douleur thoracique et éruptions cutanées. De rares cas de réactions de type anaphylactique ont été rapportés : dyspnée, hypotension, urticaire et rarement un arrêt cardiaque.

D'autres effets indésirables de fréquence rare ou très rares ont été rapportés après commercialisation (voir RCP).

Dans l'étude du GORTEC, aucune différence entre la voie IV ou SC pour l'amifostine n'a été observée en termes d'observance chez les patients ayant reçu la dose maximale (69 % avec la voie IV et 71 % avec la voie SC). Une réduction de dose a été nécessaire chez certains patients en raison d'une toxicité aiguë (25 % versus 27 %, NS) et d'un problème logistique (18 % versus 9 %, NS). Les hypotensions de grade 1 et 2 ont été plus importantes avec la voie IV (19 % versus 8 %, $p = 0,01$), la rougeur cutanée a été plus importante avec la voie SC (9 % versus 21 %, $p = 0,005$) et la douleur locale a été plus importante avec la voie SC (0 % versus 8 %, $p = 0,003$). En appliquant un modèle linéaire généralisé à effets mixtes sur l'ensemble de données, aucune différence significative n'a été observée sur le débit de la sécrétion salivaire stimulée ou non stimulée.

¹ Bardet E, Martin L, Calais G et al. Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC 2000-02 Phase III randomized trial. J Clin Oncol 2010;31:1-7

07 RÉSUMÉ & DISCUSSION

La Commission avait initialement estimé que le bénéfice de ce médicament dans la prévention des neutropénies était limité à la prévention des neutropénies secondaires à une chimiothérapie à base de cisplatine et cyclophosphamide pour cancer de l'ovaire de stade III ou IV. Cet apport thérapeutique avait été jugé modeste (de niveau III), compte tenu du niveau d'efficacité de l'amifostine et des effets indésirables liés à son utilisation.

Deux études randomisées ouvertes avaient été fournies portant chacune sur 121 patients ayant un cancer de l'ovaire de stade III ou IV, traitées par 6 cycles d'une association de 1000 mg/m² de cyclophosphamide et de 100 mg/m² de cisplatine avec ou sans prétraitement par amifostine (910 mg/m²).

Le prétraitement par amifostine avait permis de réduire les neutropénies fébriles et/ou les infections nécessitant une antibiothérapie ont été réduites de 21 à 8 % dans une étude et de 27 % à 10 % dans la seconde par rapport à l'absence de prétraitement par amifostine. L'effet protecteur s'était maintenu tout au long des cycles et une diminution de la durée des hospitalisations et des antibiothérapies avait été observée.

Dans l'extension d'indication à la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et des traitements contenant du cisplatine, l'efficacité de l'amifostine a été évaluée dans deux études de phase III chez 314 patients atteints de cancer de l'ovaire ou de cancers des voies aérodigestives supérieures, traités par cisplatine et cyclophosphamide. Dans les deux études, l'effet protecteur avait été démontré, entraînant moins d'arrêt de traitement (4 % chez les patients traités par amifostine versus 17 % chez les patients non traités par amifostine dans l'étude portant sur le cancer de l'ovaire).

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été fournie depuis cette première évaluation dans ces deux indications.

Dans le cadre de son utilisation en radiothérapie, une étude randomisée ouverte avait été fournie ayant inclus 303 patients ayant un cancer de la tête et du cou, traités par radiothérapie avec ou sans prétraitement par amifostine. L'incidence des xérostomies de grade 2 ou plus à 3 mois, et 12 mois avait été plus faible chez les patients traités par amifostine : 50 % versus 78 % à 3 mois ($p < 0,001$) et 34 % versus 57 % à 12 mois ($p = 0,0012$).

Les données à long terme chez 117 patients ont montré que la dose cumulative de radiations délivrée avant apparition d'une xérostomie était plus importante chez les patients traités par amifostine (62 Gray versus 42 Gray, $p = 0,0001$) que chez les patients non traités par ce médicament.

La nouvelle étude fournie, comparant la voie IV à la voie SC pour l'administration de l'amifostine ne permet pas d'évaluer l'intérêt de ce médicament par rapport à la stratégie habituelle de prise en charge des patients traités par radiothérapie.

Il est à souligner qu'aucune des études ayant évalué l'amifostine n'a été réalisée en double aveugle.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'amifostine sont une hypotension et des vomissements. Des manifestations cutanées graves, parfois fatales, incluant des cas d'érythèmes polymorphes et de rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés lors des essais cliniques et après commercialisation.

08 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

08.1 Neutropénie due à l'utilisation de cyclophosphamide et de cisplatine chez des patientes atteintes d'un carcinome ovarien avancé

Les chimiothérapies cytotoxiques présentent un risque important de toxicité du système hématopoïétique et peuvent provoquer l'apparition de neutropénies sévères et prolongées. Ces neutropénies chimio-induites sont à l'origine de complications infectieuses nécessitant l'hospitalisation du patient et sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

Pour rappel, les neutropénies sont définies comme un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à $1,5 \times 10^9 /L$; la neutropénie fébrile est, elle, définie par un NAN inférieur à $0,5 \times 10^9 /L$ accompagné de fièvre (température corporelle axillaire supérieure à $38,5^\circ C$ pendant au moins une heure) ou de signes cliniques de sepsis.

Ces neutropénies représentent une des toxicités majeures des traitements par chimiothérapie anticancéreuse. Elles sont la principale cause de réduction de dose ou d'allongement du délai entre deux cycles de chimiothérapie, ce qui compromet leur efficacité.

L'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'ASCO², l'ESMO³ et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC⁴.

Ils peuvent être prescrits, dans des cas particuliers, en prévention primaire en fonction du risque de neutropénie fébrile $\geq 20\%$ voire à 10% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient (notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie). Ils peuvent aussi être utilisés en prévention secondaire si l'intensité de la chimiothérapie ne peut être diminuée et en curatif en cas de signes de gravité majeurs tels qu'une affection avérée ou de risque septique (infection fongique systémique, syndrome septique...).

L'ASCO avait recommandé en 2008 que l'utilisation de l'amifostine pouvait être envisagée toutefois en prenant en compte les autres stratégies possibles c'est-à-dire l'administration de facteurs de croissance granulocytaires et la réduction des doses de la chimiothérapie. Cette recommandation repose toutefois sur un ensemble d'études de faible niveau de preuve (études ouvertes sans comparaison au placebo, petits effectifs) et ayant fourni des résultats contradictoires (2 études positives dans le cancer de l'ovaire sur 11).

Place actuelle dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, l'amifostine n'a plus de place dans la prévention des neutropénies secondaires à une chimiothérapie associant cyclophosphamide et cisplatine dans les cancers avancés de l'ovaire dans la mesure où la démonstration de son efficacité repose sur un faible niveau de preuve, sa tolérance est mauvaise (hypotension nécessitant une surveillance étroite du patient en milieu hospitalier, risques d'effets indésirables cutanés graves tels que syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique pouvant engager le pronostic vital du patient) et où cette chimiothérapie combinée n'est plus utilisée dans le cancer de l'ovaire.

² American Society of Clinical Oncology Practice :

Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. ASCO 2006; 24, number 19

³ European Society for Medical Oncology :

Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

⁴ European Organisation for Research and Treatment of Cancer :

Landré T. Recommandation EORTC sur l'utilisation des GCS-F dans la prévention des neutropénies fébriles chimio-induites. onKo 2013 ;5:27-29

08.2 Néphrotoxicité cumulative liée au cisplatine et aux traitements contenant du cisplatine dans les tumeurs solides avancées non germinales

Le cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose des tubes contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50 mg/m². Elle est partiellement réversible en 3 semaines avec une phase d'induction de 48 heures avec une polyurie puis une phase de plateau de 2 à 7 jours puis une phase de récupération en 3 semaines. Des doses cumulatives de cisplatine > 700 mg/m² peuvent provoquer des insuffisances rénales chroniques. L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie sont des signes biologiques précoces.

Le traitement préventif consiste à corriger les troubles ioniques préexistants, à mettre en place une hyperhydratation encadrant l'administration du cisplatine associée à l'administration de magnésium et de calcium et à limiter la vitesse de perfusion⁵. Le cisplatine ne doit pas être associé à d'autres médicaments néphrotoxiques et aux diurétiques.

Il n'existe pas de recommandation pour l'utilisation de l'amifostine en prévention de la néphrotoxicité cumulative liée au cisplatine.

Place actuelle de l'amifostine

Du fait de la mauvaise qualité de la démonstration de son efficacité et de sa mauvaise tolérance, avec en particulier un risque d'hypotension, nécessitant une surveillance étroite du patient en milieu hospitalier, et de toxicité cutanée grave (tels que syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) pouvant engager le pronostic vital du patient, l'amifostine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

08.3 Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard

Selon les recommandations américaines du NCCN⁶ (2008) et de l'ASCO⁷ (2008), la prévention des mucites dans le traitement des cancers nécessite une bonne hygiène de la bouche ainsi qu'un examen dentaire et des soins dentaires lorsque nécessaire afin d'éviter les sources d'infections et les zones à risque d'exacerber les xérostomies. Il est recommandé de modifier les habitudes alimentaires pour éviter les aliments qui risquent de blesser la muqueuse buccale par leur texture rugueuse ou un masticage excessif.

Le NCCN recommande l'utilisation de dispositifs permettant le positionnement de la langue et la protection des tissus mous des radiations secondaires dues à la présence de composants métalliques sur les dents.

L'amifostine est recommandée dans le cas d'une radiothérapie fractionnée standard de la tête et du cou en prévention des xérostomies, toutefois, cette recommandation ne fait pas consensus du fait des faiblesses méthodologiques des études (petits effectifs, études monocentriques, études ouvertes, sans comparaison au placebo, inclusion de patients à un stade avancé traités par une association radio-chimiothérapie) et des résultats contradictoires tels que soulignés par le MASCC⁸. Par ailleurs, la controverse sur l'utilisation de l'amifostine est liée à ses effets

⁵ Launat-Vacher V et al. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:903-9

⁶ National Comprehensive Cancer Network : Bensinger W et al. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2008;6:S1-24

⁷ American Society of Clinical Oncology : Hensley ML and al. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical practice Guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-45

⁸ Multinational Association of Supportive Cancer Care :

Keefe DM et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31

indésirables et au fait que le risque de mucite puisse être diminué par la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Les recommandations du GPIC et de l'AFSOS (2011)⁹ mettent également l'accent sur l'importance des soins et de l'hygiène buccodentaires préalables au traitement par radiothérapie, les mesures diététiques et les dispositifs protecteurs (gouttières en plomb). Il n'est pas fait mention de l'amifostine dans ces recommandations.

Place actuelle de l'amifostine

Du fait de la mauvaise qualité de la démonstration de son efficacité dans le cadre de la radiothérapie fractionnée standard, de sa mauvaise tolérance, avec en particulier un risque d'hypotension nécessitant une surveillance étroite du patient en milieu hospitalier, et de toxicité cutanée grave (tels que syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) pouvant engager le pronostic vital du patient et du développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettant de doser de façon ciblée l'irradiation des tissus, l'amifostine n'a plus de place dans la prévention des xérostomies aiguës ou tardives dans les cancers ORL traités par radiothérapie.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Prévention des neutropénies due à l'utilisation de cyclophosphamide et de cisplatine chez des patientes atteintes d'un carcinome ovarien avancé

► Les neutropénies sont des complications fréquentes de la chimiothérapie. Elles peuvent entraîner des complications infectieuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► La démonstration de l'efficacité de l'amifostine repose sur des études de faible niveau de preuve. L'amifostine est mal tolérée avec un risque de troubles cardiovasculaires (en particulier une hypotension) nécessitant une surveillance en milieu hospitalier et de toxicité cutanée rare mais grave pouvant engager le pronostic vital du patient (syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique). Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► L'amifostine n'a plus de place dans la prévention des neutropénies secondaires à une chimiothérapie associant cyclophosphamide et cisplatine dans les cancers avancés de l'ovaire compte tenu du faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité, de sa mauvaise tolérance et de l'abandon de cette chimiothérapie combinée dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans la même classe pharmaco-thérapeutique. Les facteurs de croissance granulocytaires peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention des neutropénies consécutives à une chimiothérapie.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ETHYOL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans la prévention du risque de neutropénies et de ses conséquences (en particulier les infections) dues à l'utilisation combinée de cyclophosphamide et de cisplatine chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé (FIGO stade III ou IV).

⁹Groupe pour la prévention des infections en cancérologie et Association francophone pour les soins oncologiques de support : Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpica-afsos_V3.pdf

9.1.2 Prévention de la néphrotoxicité cumulative liée au cisplatine et aux traitements contenant du cisplatine dans les tumeurs solides avancées non germinales

- ▶ Le cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë, généralement partiellement réversible après 3 semaines, pour des doses cumulatives comprises entre 50 mg/m² et 120 mg/m².
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ La démonstration de l'efficacité de l'amifostine repose sur des études de faible niveau de preuve. L'amifostine est mal tolérée avec un risque de troubles cardiovasculaires (en particulier une hypotension nécessitant une surveillance en milieu hospitalier) et de toxicité cutanée rare mais grave pouvant engager le pronostic vital du patient (syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique). Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Du fait de la mauvaise qualité de la démonstration de son efficacité et de sa mauvaise tolérance, l'amifostine n'a plus de place dans la prévention de la néphrotoxicité liée au cisplatine.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse. La prévention de la néphrotoxicité liée au cisplatine repose sur des mesures de corrections ioniques préalables, d'hyperhydratation, de supplémentation en calcium et en magnésium, la limitation de la vitesse de perfusion du cisplatine et l'absence d'association à d'autres médicaments néphrototoxiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ETHYOL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans la 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 120 mg/m², en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales.

9.1.3 Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard

- ▶ La xérostomie aiguë ou tardive est un effet secondaire extrêmement fréquent (4 patients sur 5) du traitement par radiothérapie des cancers ORL. Son apparition peut compromettre la poursuite du traitement et ses conséquences (digestives, phonation, nécrose mandibulaire) conduisent à une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ La démonstration de l'efficacité de l'amifostine repose sur des études de faible niveau de preuve. L'amifostine est mal tolérée avec un risque de troubles cardiovasculaires (en particulier une hypotension nécessitant une surveillance en milieu hospitalier) et de toxicité cutanée rare mais grave pouvant engager le pronostic vital du patient (syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique). Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Du fait de la mauvaise qualité de la démonstration de son efficacité dans le cadre de la radiothérapie fractionnée standard, de sa mauvaise tolérance et du développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettant de doser de façon ciblée l'irradiation des tissus, l'amifostine n'a plus de place dans la prévention des xérostomies aiguës ou tardives dans les cancer ORL traités par radiothérapie.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à ce traitement. La prévention des xérostomies aiguës et tardives dans le traitement par radiothérapie des cancers ORL repose sur des mesures hygiéno-diététiques, des soins dentaires préalables, l'utilisation de dispositifs protecteurs et l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ETHYOL est

insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans la prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

09.2 Amélioration du service Médical Rendu

Du fait d'un service médical rendu insuffisant, l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu par ETHYOL est sans objet.