

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 décembre 2017

***acide phosphorique + bis dihydrogénophosphate de calcium
+ phosphate disodique + glycérophosphate de magnésium***

PHOSPHONEUROS, solution buvable en gouttes

B/1 flacon de 120 mL + pipette doseuse (CIP : 34009 335 51 75 9)

Laboratoire BOUCHARA RECORDATI

Code ATC	A12CX (supplément minéral, apport de phosphore¹)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Rachitisme hypophosphorémique. - Diabète phosphaté héréditaire ou acquis. - Hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée. »

¹ 10 gouttes de PHOSPHONEUROS apportent 78,8 mg de phosphore-élément.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 19/01/1998.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 A Voie digestive et métabolisme A12 Suppléments minéraux A12C Autres suppléments minéraux A12CX Autres éléments minéraux

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/03/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu par PHOSPHONEUROS, solution buvable en gouttes restait :

- important dans le rachitisme hypophosphorémique et dans le diabète rénal phosphoré.
- faible dans l'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Rachitisme hypophosphorémique.
- Diabète phosphaté héréditaire ou acquis.
- Hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20/05/2012 au 19/05/2015 et cas issus d'un Line Listing couvrant la période du 20/05/2015 au 28/02/2017).

► Surdosages rapportés chez des nourrissons prématurés :

Le 17/06/2016, suite à la notification d'un cas marquant grave de surdosage par erreur de prescription chez un nourrisson prématuré, l'ANSM a demandé aux laboratoires Bouchara Recordati de déposer un dossier en vue d'actualiser les rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Surdosage » du RCP de la spécialité.

Le 27/04/2017, suite à « la survenue de deux décès de nouveau-nés prématurés qui pourraient être liés à un surdosage oral de PHOSPHONEUROS, solution buvable en gouttes », un message d'alerte rapide sanitaire (MARS), émis par la DGS, a été adressé aux services de néonatalogie, pédiatrie et aux pharmacies à usage intérieur des établissements hospitaliers. Ce message indiquait notamment que « ce produit, lorsqu'il est utilisé notamment en néonatalogie, doit être administré avec prudence et selon un protocole d'utilisation établi par le service pour garantir l'administration de la posologie prescrite. ... Ces modalités d'administration doivent être connues par l'ensemble du personnel soignant. Un étiquetage approprié pourrait être apposé sur le conditionnement du médicament ». ... Il importe de contrôler très précisément la dose maximale à administrer, tant au moment de la prescription que de l'administration ».

► A ce jour, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée. Mais une procédure de modification du RCP par l'AMM est en cours.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité PHOSPHONEUROS est estimé à 3 790. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Le **rachitisme hypophosphatémique**²³ est un groupe de maladies génétiques rare qui portent sur le métabolisme de la vitamine D. Il est caractérisé par un rachitisme dans l'enfance et une ostéomalacie à l'âge adulte, une hypophosphatémie et une calcémie normale. Les signes cliniques comprennent une croissance lente, des douleurs osseuses et des déformations osseuses. Dans tous les cas la vitamine D2 et D3 sont inefficaces. La prise en charge repose alors sur une supplémentation en phosphore qui est essentielle⁴. Dans certaines formes, lorsque l'anomalie génétique porte sur la transformation de la vitamine D et non sur le récepteur, le dérivé 1 hydroxylé de la vitamine D est efficace.

² Garabédian M 2002. Les rachitismes vitamino-résistants. www.orpha.net.

³ <http://www.filiereorkid.com/rachitisme-hypophosphatémique>. Consulté le 26/10/2017.

⁴ ANSM. Spécialités à base de phosphore disponibles pour la voie orale : mesures de l'Afssaps et rôle des professionnels de santé pour assurer la continuité des soins des patients - Point d'information, 28/03/2012. ansm.sante.fr

Le **diabète rénal phosphoré** (fuite rénale de phosphore) peut être d'étiologie multiple⁵, en particulier il peut être dû à une tumeur, à une maladie héréditaire, une atteinte tubulaire proximale d'origine toxique ou médicamenteuse ou lié à une maladie chronique. Il se manifeste cliniquement par un rachitisme dans l'enfance ou une ostéomalacie chez l'adulte. Le traitement est avant tout le traitement de la cause quand cela est possible. Lorsque ce n'est pas possible, la supplémentation en phosphore est indispensable pour compenser les pertes urinaires.

L'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou l'hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée, est une situation très rare. Il existe d'autres traitements pour remonter la phosphorémie et éviter la lithiase (apports alimentaires, vitamine D, dipyridamole etc.) La place dans la stratégie thérapeutique de la supplémentation en phosphore pour diminuer l'hypercalciurie n'est pas bien établie. PHOSPHONEUROS et les autres médicaments à base de phosphore sont le plus souvent mal tolérés sur le plan digestif, ce qui limite leur acceptabilité. La dose journalière nécessaire est parfois difficile à obtenir malgré la multiplication des prises.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/03/2013, la place de PHOSPHONEUROS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

A noter que les deux autres spécialités pouvant être prescrites en alternative à PHOSPHONEUROS ne sont plus disponibles en France⁶.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/03/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Rachitisme hypophosphorémique

- ▶ Le rachitisme hypophosphorémique est une maladie génétique qui entraîne des troubles de la croissance, des déformations osseuses et des douleurs.
- ▶ PHOSPHONEUROS est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à cette spécialité.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Diabète rénal phosphoré

- ▶ Le diabète rénal phosphoré est le symptôme rénal d'un ensemble de maladies qui sont le plus souvent sévères. La fuite rénale de phosphore peut avoir des conséquences osseuses et générales.
- ▶ PHOSPHONEUROS est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables reste important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à cette spécialité.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Hypercalciurie

- ▶ L'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée peut s'accompagner de lithiase ou d'ostéoporose.
- ▶ PHOSPHONEUROS est un traitement à visée symptomatique.

⁵ Leroux JL. Le diabète phosphaté idiopathique de l'adulte en rhumatologie. Lettre du Rhumatologue 2000;267:16-19.

⁶ **PHOSPHORE ALKO 750 mg, comprimé effervescent** (dihydrogénophosphate d'ammonium, glycérophosphate de manganèse anhydre, phosphate monopotassique) est en rupture de stock en France depuis le 25/01/2012 ; **PHOSPHATE SANDOZ 500, comprimé** (phosphate disodique anhydre) n'est plus importé en France depuis le 16/12/2015. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>.

- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré.
- ▶ Sa place dans la stratégie thérapeutique est mal établie.
- ▶ Il existe des alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHOSPHONEUROS reste :

- **important dans le rachitisme hypophosphorémique et dans le diabète rénal phosphoré.**
- **faible dans l'hypercalciurie accompagnée d'une fuite urinaire de phosphates ou d'une hypophosphatémie avec ou sans lithiase calcique associée.**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnement

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