



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

Glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté

PHOCYTAN 0.66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 10 ampoules de 10 mL (CIP : 34009 220 284 8 4)

Laboratoire AGUETTANT

Code ATC	BO5XA09 (Substituts du plasma et solutions pour perfusion, additifs pour solutions intraveineuses)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible. Apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12/03/2012 Rectificatif en date du 10/07/2017 : modification des rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1 du RCP (cf. section « 04.2. Tolérance » et annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B05 Substituts du sang et solutions de perfusion B05X Additifs pour solutions intraveineuses B05XA Solution d'électrolytes B05XA09 Sodium phosphate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 11/10/2013.

Dans son avis d'inscription du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de PHOCYTAN 0,66 mmol/ml était important dans l'indication de l'AMM.

Depuis la dernière soumission à la Commission, l'indication thérapeutique a été précisée avec l'ajout dans le libellé de l'AMM de la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible (cf. annexe). Cette précision limite la population cible sans pour autant qu'elle puisse être estimée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible.

Apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale. »

03.2 Posologie/Contre-indications/Interactions

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées sur les rubriques suivantes (cf. annexe):

- 4.2 « Posologie et mode d'administration », afin de détailler la posologie en fonction de l'âge des patients, prématurés, nouveau-nés, enfants, nourrissons et adulte;
- 4.3 « Contre-indications », l'ajout d'une exception parmi les contre-indications en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ;
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », la suppression d'une association déconseillée.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2010 au 31/01/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, la rubrique 4.8 du RCP « Effets indésirables » a été modifiée avec une modification des conséquences d'une hyperphosphorémie en précisant que l'hyperphosphorémie peut conduire à une précipitation de sels de phosphate de calcium dans les tissus mous avec calcifications ectopiques et entraîner une hypocalcémie et en supprimant qu'elle peut entraîner une hypercalcémie qui peut être sévère, en particulier chez les patients souffrant déjà d'hypercalcémie (cf. annexe).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

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) (cumul mobile annuel - été 2018), PHOCYTAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

PHOCYTAN est réservé lorsque le recours à la voie orale^{1,2} est impossible.

Rappel des règles de bon usage de PHOCYTAN

- Il s'agit d'une solution hyperosmolaire qui doit être diluée impérativement avant emploi.
- l'utilisation de PHOCYTAN nécessite de surveiller attentivement les concentrations des électrolytes plasmatiques et en particulier des concentrations sériques de calcium et de phosphore qui doivent être contrôlées toutes les 12 à 24 heures et de la phosphatémie.
- La posologie doit être diminuée en cas d'altération de la fonction rénale.
- PHOCYTAN est incompatible avec les sels de calcium IV et les sels alcalins.
- Un surdosage ou une perfusion trop rapide peuvent entraîner une hyperphosphorémie.

Le traitement d'un surdosage est l'arrêt immédiat de l'apport en phosphore, la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques, voire l'administration orale d'un agent chélatant les phosphates ou une dialyse rénale.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juin 2012, la place dans la stratégie thérapeutique de PHOCYTAN par voie parentérale n'a pas été modifiée.

¹ Commission de la Transparence. Avis sur PHOSPHONEUROS, solution buvable en gouttes. 13 décembre 2017

² Commission de la Transparence. Avis sur PHOSPHORE ALKO 750 mg, comprimés effervescents. 23 avril 2014

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 20 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Une hypophosphorémie importante peut-être à l'origine de complications parfois graves (neurologiques, cardiologiques, musculaires..) notamment chez les sujets fragilisés.
- ▶ PHOCYTAN est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Lorsque le recours à la voie orale est impossible, PHOCYTAN présente un rapport efficacité/effets indésirables important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHOCYTAN reste important dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

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

06 ANNEXES

RCP approuvé au 02/10/2012	RCP approuvé au 10/07/2017										
4. DONNEES CLINIQUES											
4.1. Indications thérapeutiques											
Apport de phosphore par voie parentérale, en particulier au cours de l'alimentation parentérale exclusive.	<p>Apport de phosphore par voie parentérale, en particulier au cours de l'alimentation parentérale exclusive.</p> <p>Correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible.</p> <p>Apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale.</p>										
4.2. Posologie et mode d'administration											
<p>Voie intraveineuse lente en perfusion.</p> <p>Au cours de l'alimentation parentérale exclusive, les apports recommandés sont de 7,5 à 15 millimoles de phosphore (soit de 232,5 mg à 465 mg de phosphore) pour un apport de 1000 calories non protidiques.</p> <p>En cas de correction de l'hypophosphorémie, lorsque la voie parentérale est nécessaire, administrer 9 à 10 millimoles de phosphore (soit 279 mg à 310 mg de phosphore) en 12 heures.</p> <p>En l'absence d'anomalie de la fonction rénale et du taux des électrolytes sanguins, le traitement peut être poursuivi par fraction de 12 heures et aux mêmes doses, jusqu'au retour à une phosphorémie de 2 mg/dl ou 0,7 mmol/l.</p>	<p>Compte tenu des différentes indications liées à un déficit en phosphore et de l'impossibilité de connaître avec précision les réserves corporelles à partir de la concentration sérique, la mise en place du traitement demeure empirique.</p> <p>Posologie</p> <p>Prématurés et nouveau-nés :</p> <p>Lors de la nutrition parentérale, les apports recommandés en phosphore sont :</p> <p><u>Prématuré</u> : 0,75 à 3 mmol (23,3 mg à 93,0 mg) de phosphore/kg/jour, en fonction de la prise de poids journalière (1,53 mmol de phosphore pour 10 grammes de prise de poids corporel).</p> <p><u>Nouveau-né</u> : 1 à 2,3 mmol (31,0 mg à 71,3 mg) de phosphore/kg/jour.</p> <p>Enfants et nourrissons :</p> <p>Lors de la nutrition parentérale, les apports recommandés en phosphore sont :</p> <p><u>Nourrissons jusqu'à 12 mois</u> : 0,5 mmol (15 mg) de phosphore/kg/jour,</p> <p><u>Nourrissons de plus de 12 mois et enfants</u> : 0,2 mmol (6 mg) de phosphore/kg/jour.</p> <p>Adultes :</p> <p><u>Nutrition parentérale :</u></p> <p>De manière générale, les apports recommandés en nutrition parentérale sont de 10 à 30 millimoles de phosphore (soit de 310 mg à 930 mg de phosphore) par jour pendant la durée de la nutrition parentérale.</p> <p><u>Correction de l'hypophosphorémie :</u></p> <p>La dose cumulée doit être ajustée au poids corporel et à la déplétion sérique en phosphore. A titre indicatif, les doses suivantes peuvent être administrées sur 6 heures :</p> <table border="1" data-bbox="1131 1353 2089 1410"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 1353 1451 1410">Hypophosphorémie</th> <th data-bbox="1453 1353 1664 1410">40-60 kg</th> <th data-bbox="1666 1353 1877 1410">61-80 kg</th> <th data-bbox="1879 1353 2089 1410">81-120 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Hypophosphorémie	40-60 kg	61-80 kg	81-120 kg				
Hypophosphorémie	40-60 kg	61-80 kg	81-120 kg								

RCP approuvé au 02/10/2012	RCP approuvé au 10/07/2017			
	Sévère (< 1.0 mg/dl = 0.32 mmol/l)	0,125 mmol P/Kg/h	0,095 mmol P/Kg/h	0,07 mmol P/Kg/h
	Modérée (1.0-1.7 mg/dl = 0.32-0.55 mmol/l)	0,083 mmol P/Kg/h	0,07 mmol P/Kg/h	0,055 mmol P/Kg/h
<p>P : phosphore</p> <p>En l'absence d'anomalie de la fonction rénale et du taux des électrolytes sanguins, le traitement peut être poursuivi de façon fractionnée, jusqu'au retour à une phosphorémie de 2 mg/dl ou 0,7 mmol/l. La durée totale du traitement est en moyenne de quelques heures mais peut aller jusqu'à 3 jours.</p> <p>Chez l'adulte, le débit de perfusion habituel varie jusqu'à 10 mmol/heure et peut aller exceptionnellement jusqu'à 20 mmol/heure en unité de soins intensifs en cas d'hypophosphorémie symptomatique sévère menaçant le pronostic vital.</p> <p>Mode d'administration Voie intraveineuse lente en perfusion.</p> <p>Au cours de l'alimentation parentérale exclusive, les apports recommandés sont de 7,5 à 15 millimoles de phosphore (soit de 232,5 mg à 465 mg de phosphore) pour un apport de 1000 calories non protidiques.</p> <p>En cas de correction de l'hypophosphorémie, lorsque la voie parentérale est nécessaire, administrer 9 à 10 millimoles de phosphore (soit 279 mg à 310 mg de phosphore) en 12 heures.</p> <p>En l'absence d'anomalie de la fonction rénale et du taux des électrolytes sanguins, le traitement peut être poursuivi par fraction de 12 heures et aux mêmes doses, jusqu'au retour à une phosphorémie de 2 mg/dl ou 0,7 mmol/l.</p>				

RCP approuvé au 02/10/2012	RCP approuvé au 10/07/2017
4.3. Contre-indications	
<p>Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale chronique sévère ; • hyperphosphorémie ; • hypercalcémie, en raison du risque de précipitation du calcium dans les tissus mous 	<p>Ce produit ne doit pas être administré dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale chronique sévère, à l'exception des patients dont la phosphorémie est étroitement surveillée et qui nécessitent une supplémentation en phosphore ; • hyperphosphorémie • hypercalcémie, en raison du risque de précipitation du calcium dans les tissus mous
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<p>Mises en garde SOLUTION HYPEROSMOLAIRE A DILUER IMPERATIVEMENT AVANT EMPLOI Tenir compte de la présence de sodium. Précautions particulières d'emploi Surveiller attentivement les concentrations des électrolytes plasmatiques et, en particulier, les concentrations sériques de calcium et de phosphore qui doivent être contrôlées toutes les 12 à 24 heures. Surveillance de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée en cas d'altération de la fonction rénale.</p>	<p>Mises en garde SOLUTION HYPEROSMOLAIRE A DILUER IMPERATIVEMENT AVANT EMPLOI. Tenir compte de la présence de sodium et de glucose. Précautions particulières d'emploi Surveiller attentivement les concentrations des électrolytes plasmatiques et, en particulier, les concentrations sériques de calcium et de phosphore qui doivent être contrôlées toutes les 12 à 24 heures. Surveillance de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée en cas d'altération de la fonction rénale.</p>
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p>Associations déconseillées + Sels de calcium IV Incompatibilité physico-chimique.</p> <p>Associations à prendre en compte + Salicylés Augmentation de l'excrétion des salicylés par alcalinisation des urines.</p>	<p>Associations déconseillées + Sels de calcium IV Incompatibilité physico-chimique.</p> <p>Associations à prendre en compte + Salicylés Augmentation de l'excrétion des salicylés par alcalinisation des urines.</p>
4.6. Grossesse Fertilité, grossesse et allaitement	
Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement si besoin.	Ce produit peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement si besoin.
4.8 Effets indésirables	
<p>Il s'agit essentiellement d'une hyperphosphorémie, rarement observée, excepté en cas d'insuffisance rénale, d'acidose, d'acromégalie, d'hémolyse, de</p>	<p>La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : Très fréquent (≥1/10) ; Fréquent (≥1/100, <1/10) ; Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; Rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>• Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Il s'agit essentiellement d'une hyperphosphorémie, rarement observée, excepté en cas d'insuffisance rénale, d'acidose, d'acromégalie, d'hémolyse, de</p>

RCP approuvé au 02/10/2012	RCP approuvé au 10/07/2017
<p>rhabdomyolyse, de destruction tissulaire ou encore d'intoxication à la vitamine D.</p> <p>L'hyperphosphorémie peut entraîner une hypercalcémie qui peut être sévère et peut conduire à des calcifications tissulaires ectopiques, en particulier chez les patients souffrant déjà d'hypercalcémie.</p>	<p>rhabdomyolyse, de destruction tissulaire ou encore d'intoxication à la vitamine D.</p> <p>· Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>L'hyperphosphorémie peut entraîner une hypercalcémie qui peut être sévère et peut conduire à des calcifications tissulaires ectopiques, en particulier chez les patients souffrant déjà d'hypercalcémie. conduire à une précipitation de sels de phosphate de calcium dans les tissus mous avec calcifications ectopiques et entraîner une hypocalcémie.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
4.9 Surdosage	
<p>Un surdosage ou une perfusion trop rapide peuvent entraîner une hyperphosphorémie (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'administration d'une quantité trop importante et/ou trop prolongée de phosphate de sodium peut entraîner des perturbations hydroélectrolytiques (surcharge hydrosodée).</p> <p>Le traitement d'un surdosage est l'arrêt immédiat de l'apport de phosphore et la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques.</p> <p>Il peut être nécessaire d'utiliser des mesures spécifiques pour faire baisser la phosphatémie comme l'administration orale d'un agent chélatant les phosphates ou une dialyse rénale.</p>	<p>Un surdosage ou une perfusion trop rapide peuvent entraîner une hyperphosphorémie (voir rubrique 4.8), une hyperglycémie et des perturbations hydroélectrolytiques (surcharge hydrosodée).</p> <p>L'administration d'une quantité trop importante et/ou trop prolongée de phosphate de sodium peut entraîner des perturbations hydroélectrolytiques (surcharge hydrosodée).</p> <p>Le traitement d'un surdosage est l'arrêt immédiat de l'apport de phosphore et la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques.</p> <p>Il peut être nécessaire d'utiliser des mesures spécifiques pour faire baisser diminuer la phosphatémie comme l'administration orale d'un agent chélatant chélateur des les phosphates ou une dialyse rénale.</p>
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
<i>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</i>	
SUBSTITUTS DU PLASMA ET SOLUTIONS POUR PERFUSION /	Classe Pharmacothérapeutique : SUBSTITUTS DU PLASMA SANG ET

RCP approuvé au 02/10/2012	RCP approuvé au 10/07/2017
<p>ELECTROLYTES Code ATC : B05X.</p> <p>L'ion phosphate constitue l'anion principal des fluides intracellulaires. Il est présent dans l'organisme à 80 % sous la forme bivalente (HPO_4^{2-}) et à 20 % sous la forme monovalente (H_2PO_4^-).</p> <p>Il est impliqué dans plusieurs processus physiologiques de l'organisme : maintien des concentrations intracellulaires de calcium, métabolisme glucidique et lipidique, rôle tampon vis à vis du fluide intracellulaire, métabolisme cellulaire, élimination des ions H^+ au niveau du rein.</p> <p>La concentration plasmatique normale en ions phosphate est de 0,8 à 1,5 mmol/l. Environ 80 % des phosphates présents dans l'organisme se trouvent dans l'os.</p>	<p>SOLUTIONS POUR PERFUSION / ELECTROLYTES—ADDITIFS POUR SOLUTIONS INTRAVEINEUSES Code ATC : B05XA09.</p> <p>L'ion phosphate constitue l'anion principal des fluides intracellulaires. Il est présent dans l'organisme à 80 % sous la forme bivalente (HPO_4^{2-}) et à 20 % sous la forme monovalente (H_2PO_4^-).</p> <p>Il est impliqué dans plusieurs processus physiologiques de l'organisme : maintien des concentrations intracellulaires de calcium, métabolisme glucidique et lipidique, rôle tampon vis à vis du fluide intracellulaire, métabolisme cellulaire, élimination des ions H^+ au niveau du rein.</p> <p>La concentration plasmatique normale en ions phosphate est de 0,8 à 1,5 mmol/l. Environ 80 % des phosphates présents dans l'organisme se trouvent dans l'os. Le phosphore intervient dans la performance des muscles cardiaques et diaphragmatiques, ceci probablement en relation avec l'ATP intracellulaire. Le phosphore régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et par conséquent intervient dans la régulation du transport de l'oxygène vers les tissus. La connaissance des causes probables ayant induit l'état d'hypophosphatémie reste la base de la mise en route du traitement le plus approprié.</p>
<i>6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation</i>	
<p>Pas d'exigences particulières.</p>	<p>PHOCYTAN doit être dilué en tenant compte de l'osmolarité finale appropriée. Par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 ml à 30 ml de PHOCYTAN peuvent être dilués dans au moins 250 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ; • 10 ml à 30 ml de PHOCYTAN peuvent être dilués dans au moins 250 ml de solution pour perfusion de glucose à 5 %. • <p>Les solutions de nutrition parentérale doivent être inspectées avant perfusion à la recherche d'un éventuel changement de couleur et/ ou une éventuelle formation de précipité, de complexe insoluble ou de cristaux.</p>