Numéro unique de document : GT162017033

Date document : 25/09/2017

Direction : Evaluation

Pôle : Accès Innovation et Développement

Personne en charge : Sylvie Benchetrit

GT 16 Pédiatrie – N° 2017-03

Séance du 5 juillet 2017 de 10h30 à 13h en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
BENCHETRIT Sylvie	secrétaire, rédacteur, évaluateur	☒	☐
SEMAILLE Caroline	rédacteur, Directrice INFHEP	☒	☐
DUMARCET Nathalie	rédacteur, Chef de pôle GASTRO	☒	☐
GRENE-LEROUGE Nathalie	rédacteur, évaluateur	☒	☐
DOP Cécile	évaluateur	☒	☐
SANCTUSSY Dina	évaluateur	☒	☐
TEODOSIU Simona	évaluateur	☒	☐
PLOIN Dominique	membre (SFP)	☒	☐
AÏACHE Jean-Marc	membre	☐	☒ Excusé
BENSMAN Albert	Membre (SFP)	☐	☒ Excusé
BLASCO-RESPAUD Hélène	membre	☐	☒ Excusée
CHAMBIN Odile	membre	☐	☒ Excusée
DAOUD Patrick	Membre (SFN)	☒	☐
FONTAN Jean-Eudes	membre	☐	☒ Excusé (avis en amont)
KAGUELIDOU Florentia	Membre	☒ Par téléphone	☐
LAMBERT Aude	Expert ponctuel CRPV Strasbourg	☒ Par téléphone	☐
LEROUX Stéphanie	membre	☐	☒ Excusée
MOSCA Alexis	Expert ponctuel	☒	☐
PETITPAIN Nadine	Expert ponctuel CRPV Nancy	☒	☐
PINARD Jean-Marc	membre	☐	☒ Excusé
ROZE Jean-Christophe	Audité SFN	☒ Par téléphone	☐
SALLES Jean-Pierre	Audité SFP & SFEDP	☒	☐
SALIBA Elie	Audité Président SFN	☒	☐
TARRAL Eliane	membre	☒ Par téléphone	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	membre	☒ Par téléphone	☐
ZHAO Wei	membre	☐	☒ Excusé

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Ordre du jour	SB / CS / ND	Pour adoption		
2	Dossiers Produits – Substances (National)				
2.1	Phosphoneuros® – Bouchara - Recordati		Pour discussion	Non	Non
3.	Tour de Table				

2.1 Nom du dossier	Phosphoneuros® – Bouchara - Recordati
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☐
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☒
Noms des évaluateurs/experts	SEMAILLE Caroline / DUMARGET Nathalie / DOP Cécile SANCTUSSY Dina / TEODOSIU Simona / GRENE-LEROUGE Nathalie / BENCHETRIT Sylvie
Horaire de passage	10h30 à 13h

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☒
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐

Références documentaires

Fiche de synthèse jointe, précisant le Résumé Caractéristique Produit en vigueur

Phosphoneuros®-Argumentaire-Bouchara

Présentation de la problématique

- Contexte**

Suite au décès le 26 avril 2017, dans le cadre d'un surdosage en Phosphoneuros, de deux nouveau-nés prématurés de 8 et 11 jours, hospitalisés en réanimation de néonatalogie dans le même CHU, la Ministre de la Santé a adressé une saisine le 4 mai demandant à l'ANSM « d'engager dans les plus brefs délais, un travail avec les sociétés savantes de pédiatrie et de néonatalogie afin de déterminer le réel besoin en Phosphoneuros chez les enfants de moins de 10 ans et a fortiori chez les enfants prématurés et l'existence d'alternative thérapeutique pour sécuriser son administration par la mise en place d'un protocole national de dilution ».

Dans ce contexte, le Groupe de Travail (GT) Pédiatrie de l'ANSM a été consulté pour répondre aux deux questions suivantes :

- chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 10 ans, quels sont les situations de besoin en Phosphoneuros, et quel est le schéma posologique recommandé ?
- chez les prématurés, quels sont les situations de besoin en Phosphoneuros, quel est le schéma posologique recommandé et la durée de traitement ?

Le GT a été consulté à deux reprises (12 juin et 5 juillet 2017) : la première séance a permis un premier échange mais il a été nécessaire de consacrer une deuxième séance sur cette problématique afin d'auditionner les sociétés savantes concernées (SFP, SFN, SFEDP). De plus, le chef de service du CHU de Nancy et un néonatalogiste belge (Université de Liège) ont été auditionnés le 20 juin et le 3 juillet, respectivement, afin de recueillir leur expérience en matière de supplémentation en phosphore.

- **Rappel**

Phosphoneuros, qui a une AMM depuis 1998, est une solution buvable composée d'acide phosphorique, de calcium, de phosphate et de magnésium. Il est indiqué dans les situations suivantes (cf. AMM) :

- 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.

Suite à la survenue en 2016 d'un cas de surdosage lié à une erreur de prescription chez un nourrisson de 6 semaines les laboratoires Bouchara-Recordati (titulaire de l'AMM), à la demande de l'ANSM, ont déposé une demande de modification de la rubrique Posologie et Mode d'administration, afin de mieux définir la dose en fonction de l'âge.

Questions posées	<p>Chez les prématurés,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quelles sont les situations de besoin de supplémentation en phosphore per os en relais de l'injectable ? - S'il existe une/des situation(s) de besoin, quel serait le schéma posologique et la durée éventuelle du traitement ? <p>Chez les nouveau-nés à terme et les enfants < 10 ans,</p> <ul style="list-style-type: none"> - quelles sont les situations de besoin de supplémentation en phosphore per os ? - quel est le schéma posologique ? <p>Pour cette question, l'ANSM interviendra pour présenter le schéma posologique à valider dans cette population.</p>								
Votes									
	<table border="1"> <tr> <td>Nombre de votants sur nombre global</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'avis favorables</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'avis défavorables</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'abstention</td> <td>0</td> </tr> </table>	Nombre de votants sur nombre global	11	Nombre d'avis favorables	11	Nombre d'avis défavorables	0	Nombre d'abstention	0
Nombre de votants sur nombre global	11								
Nombre d'avis favorables	11								
Nombre d'avis défavorables	0								
Nombre d'abstention	0								
Avis relatif à la question posée									
Avis majoritaires	<p><i>Besoin en phosphore chez les prématurés</i></p> <p><u>Une synthèse des auditions réalisées en amont de cette séance a été présentée au GT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Audition de T Senterre (Service Universitaire de Néonatalogie, Liège, Belgique), 3 juillet 2017</i> <p><i>Dans le service de Néonatalogie du Dr Senterre (Liège), les grands prématurés sont systématiquement supplémentés en phosphore par voie parentérale puis par voie entérale avec un lait maternel enrichi par du phosphate de potassium. La voie entérale permet une bonne administration du phosphore, le phosphore étant absorbé à 90% au niveau du tube digestif. A noter qu'une revue Cochrane publiée en 2017 conclut que l'enrichissement des</i></p>								

laits maternels en phosphate ou en calcium n'améliore pas la croissance des enfants. Mais cette revue ne répond pas à la question de la stratégie thérapeutique chez les prématurés ayant une hypophosphatémie ou une hypophosphaturie, qui est un bon marqueur de carence. L'expert suggère que les apports quotidiens des suppléments à ajouter aux apports de lait en cas d'hypophosphatémie, soient de 0.5 à 1 mmol/kg de phosphate. La spécialité Phosphoneuros n'est pas commercialisée en Belgique.

En France, le lait maternel n'est enrichi que dans le cas de syndrome de renutrition.

- Audition de JM Hascoet (CHU de Nancy), 20 juin 2017

Le Pr Hascoet rappelle l'intérêt de la supplémentation les premières semaines de vie en phosphore chez les prématurés hypotrophes présentant un RCIU important, le Phosphoneuros étant administré par sonde gastrique en relais de l'administration par voie parentérale lorsque la voie centrale ne se justifie plus.

Le Phosphoneuros permet d'apporter rapidement des phosphores éléments (en 48 heures versus 10 – 15 jours avec le Phocytan).

Le Pr Hascoet s'interroge sur l'osmolarité du produit et propose que le produit ne soit pas administré pur mais dilué. La réalisation d'une préparation magistrale à partir du Phosphoneuros dans les PUI pour la population des nouveau-nés de moins d'un mois a été discutée au cours de cette audition car la présentation du Phosphoneuros n'est pas adaptée à cette population. D'autre part, le Pr Hascoet a suggéré d'inscrire clairement sur le flacon la quantité de phosphore contenu dans le flacon et de l'exprimer en mg.

Les représentants de la SFN rappellent qu'une enquête menée en avril 2017 auprès des services de néonatalogie au décours des deux décès sus-cités, a objectivé que les deux-tiers des services de néonatalogie déclaraient ne pas utiliser le Phosphoneuros. En revanche, 30% des services de néonatalogie déclarent utiliser le Phosphoneuros soit exceptionnellement, soit en routine, en cas d'hypophosphorémie de renutrition chez les prématurés présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Certains services ont souligné le caractère non adapté de la formulation chez les prématurés ; d'autres ne font pas de dilution et utilisent des seringues de 1 ml pour administrer entre 0,1 et 0,3 ml de la solution.

Selon les représentants de la SFN, Phosphoneuros est indispensable **chez les prématurés hypotrophes et présentant un RCIU important** afin de restaurer la masse osseuse et de prévenir hypercalcémie, hypercalciurie et ostéopénie dans les premières semaines de vie. La supplémentation en Phosphore s'effectue d'abord dans le cadre de la nutrition parentérale, où le Phocytan injectable est utilisé, puis par voie entérale où le Phosphoneuros prend le relais. L'utilisation de Phosphoneuros chez des prématurés correspond donc à des situations pour lesquelles la voie parentérale n'apparaît plus nécessaire et est donc relayée par la voie entérale, alors que la supplémentation en phosphore reste indispensable.

Cette période transitoire de besoin par voie orale en phosphore est le plus souvent de courte durée, 2-3 jours voire 5-10 jours, ce qui amène certains néonatalogistes à considérer que la supplémentation en phosphore n'est pas indispensable.

Les représentants de la SFN ont également indiqué l'importance de disposer d'un Thesaurus national concernant la pharmacopée en néonatalogie en raison de la

problématique spécifique de la prise en charge des prématurés nécessitant l'utilisation des produits en hors AMM.

La supplémentation en phosphore (Phocytan injectable ou Phosphoneuros par voie orale) chez des prématurés repose sur un rationnel physiopathologique et non sur des essais cliniques, en revanche des données sont disponibles concernant l'enrichissement en phosphore des laits maternels (revue Cochrane de 2017) (cf. audition de T Senterre).

Le GT conclut que les situations de besoin par voie entérale de Phosphoneuros chez les prématurés sont rares et concernent un petit nombre de prématurés ; elles vont probablement aller en grandissant, proportionnellement avec le nombre de prématurés (grossesse de plus en plus tardives, grossesse à risque ...).

Besoin en phosphore chez les enfants

Le représentant de la SFP et de la SFEDP indique que le rachitisme post natal n'a pas disparu en France même s'il est rare et que l'apport de phosphore reste indispensable. Le Phosphoneuros est très utilisé chez les enfants et les substituts ne sont pas adaptés. Pour rappel, le Phosphoneuros avait antérieurement été arrêté et la SF d'Endocrinologie pédiatrique avait demandé sa réintroduction.

Intérêt spécifique de Phosphoneuros

Phosphoneuros possède une grande biodisponibilité, ce qui permet de charger plusieurs fois par jour l'organisme en phosphore. De plus, il est administré par voie entérale, lieu d'absorption majeure du phosphore. Il est plus efficace que le Phocytan injectable (lorsque celui-ci est utilisé hors-AMM par voie orale).

Faut-il diluer Phosphoneuros ?

Il a été indiqué qu'il est important de raisonner en phosphore élément au moment de la prescription, de prescrire en mg de phosphore puis de convertir en ml pour les prématurés ou en gouttes pour les autres. L'administration doit se faire en une prise quotidienne sauf en situation d'urgence.

Une dilution peut favoriser le risque de surdosage. En effet, si dans le cadre d'une erreur d'administration, la dilution est omise, le prématuré peut être exposé à plus de 20 fois la dose recommandée exposant à une acidose.

Une dose > 50 mg/kg/jour expose à une hypercalcémie avec un risque de néphrocalcinose et d'hyperparathyroïdie.

Il est noté que les PUI n'ont pas l'habitude d'effectuer des préparations magistrales pour les prématurés à partir de phosphore (situation rare). Le risque d'erreur concernant les modalités de dilution expose à des conséquences extrêmement graves.

Existe-t-il des alternatives au Phosphoneuros ?

	Il n'existe pas d'autres spécialités contenant du phosphore par voie orale (le Phocytan a une AMM pour une administration parentérale). Seule, la spécialité Phosphoneuros assure un apport parfaitement quantifiable en éléments phosphore.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<u>Propositions du GT</u>	Par SEMAILLE Caroline / DUMARCET Nathalie	Échéance 2017-2018
	<p><i>Situations de besoin en phosphore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez le prématuré hypotrophe présentant un RCIU important nécessitant une fortification en phosphore après l'arrêt de l'alimentation parentérale, dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - ostéopénie, rachitisme, - hypophosphorémie ou hypophosphaturie (< 1,1 mmol/L), lors de la phase de renutrition. - Chez l'enfant né à terme : indications de l'AMM de Phosphoneuros. <p><i>Dose de Phosphoneuros</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez le prématuré hypotrophe <p>Un protocole d'utilisation devra décrire les conditions d'utilisation chez les prématurés. Ce protocole sera rédigé sous l'égide de la SFN au 2me semestre 2017 et publié sur le site de la Société Française de Néonatalogie (SFN).</p> <p>Le GT est d'accord avec la proposition de JC Rozé de la SFN : Phosphoneuros dilué dans 5 ml de lait maternel à la dose de 0,12 ml/kg/jour en une prise par jour pendant 3 jours.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser une seringue à 1 mL graduée tous les 0,02 mL avec un embout entéral afin d'éviter les erreurs de voie d'administration (IV notamment).</p> <p>Un pharmacien hospitalier membre du GT avait proposé en amont de la réunion le dispositif BAXA. Il s'agit d'un bouchon en silicone en forme de cône qui peut s'adapter sur tous les flacons et qui permet de connecter la seringue au flacon, dans des conditions d'hygiène satisfaisantes. Ce genre de dispositif est une alternative si on s'oriente vers la solution de Phosphoneuros non diluée chez les prématurés à la dose de 0.12 mL/kg en une prise par jour : d'où la prescription médicale en mg de phosphore élément (et non pas en phosphate), avec la correspondance en mL (plutôt qu'en mmol) à préciser. L'utilisation d'une seringue de 1 ml permet de prélever la solution pure à diluer dans du lait par l'infirmière juste avant administration.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'enfant né à terme <p>Après avoir discuté de la dose de Phosphoneuros à recommander en fonction de l'âge, sur la base des propositions du laboratoire Bouchara, le GT est d'accord avec la proposition du laboratoire. Il souhaite que la dose de Phosphoneuros soit exprimée en goutte et en phosphore-élément (mg/kg/jour),</p>	

Problématique de la pipette

Pour les pédiatres, la présentation en gouttes est adaptée pour une utilisation en ville par les familles. Pour une utilisation destinée aux prématurés en milieu hospitalier, une présentation en ml est adaptée.

La problématique du dosage en gouttes est discutée : il est moins précis que celui en ml habituellement utilisé à l'hôpital (variation estimée de 0,1 à 0,3 ml par goutte), mais est plus pratique pour les parents. La possibilité de disposer de deux pipettes, l'une graduée en ml et l'autre en gouttes a été discutée mais n'a pas été retenue en raison du risque de confusion que cela générerait en pratique.

Le GT recommande de modifier la pipette existante de Phosphoneuros, afin de faire débiter la graduation par 5, 10 et 15 gouttes (actuellement la pipette est graduée toutes les 10 : la graduation démarre à 10 gouttes jusqu'à 100 gouttes). En effet, les dosages proposés par le laboratoire « à titre indicatif » pourraient inclure les 5, 10 ou 15 gouttes selon les catégories d'âges, et permettre ainsi une meilleure précision (par goutte et lors du comptage du nombre de gouttes, important chez les plus grands enfants) avec une administration plus rapide (4-5 gouttes/kg/prise pour le nouveau-né, 7-10 gouttes/kg/prise pour le nourrisson de 1 à 12 mois).

Conditionnements de Phosphoneuros

Il a été proposé de demander au Laboratoire d'ajouter :

- sur le conditionnement secondaire et primaire, la concentration en phosphore élément en mg/mL,
- sur le conditionnement secondaire, « Réserve aux enfants nés à terme ».

Le laboratoire devra se mettre en conformité avec les recommandations aux industriels, d'avril 2016, concernant les dispositifs doseur / d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses.

Points divers

Il est proposé qu'un suivi national de pharmacovigilance soit mis en place.

Le dossier Phosphoneuros illustre la problématique du bon usage des produits de santé chez les prématurés de tout petit poids.

La SFN s'est engagée d'ici fin 2017 à publier des recommandations sur l'utilisation du Phosphoneuros afin de restreindre son utilisation aux rares situations de besoin chez les prématurés et d'encadrer le mode d'administration et les mesures de suivi (phosphaturie en particulier dans ce cadre). Ces recommandations seront publiées sur le site de la SFN et relayées auprès des services de néonatalogie. Elles s'inscrivent dans le cadre de l'élaboration d'un Thésaurus concernant la pharmacopée en néonatalogie.