



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI 216 mg/mL (1 mmol/mL) (sodium (glycérophosphate de) pentahydraté) (CT-20848)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Tu fais rentrer Madame Hanachi, Stéphanie ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Hanachi en situation de conflit d'intérêts.

(Mouna Hanachi rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Hanachi. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation du GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole pour 10 minutes environ, puis au Professeur Niaudet comme expert interne. Enfin, on discutera avec la commission.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription du GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI qui est dosé à 216 milligrammes par millilitre, soit 1 millimole par millilitre, en solution à diluer pour perfusion. Cette demande d'inscription concerne la ville et l'hôpital.

L'indication de l'AMM est que le GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI est indiqué chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et l'apport du phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive. Cette AMM de procédure nationale a été octroyée le 4 avril 2024 selon un statut réglementaire d'un usage bien établi. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Il faut savoir qu'il existe en France d'autres spécialités solution à diluer pour perfusion qui contiennent du phosphate, à savoir : le PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN qui est dosé à 174,20 milligrammes par millilitre. C'est un phosphate inorganique, et la particularité de son AMM est qu'elle est restreinte à l'hypophosphorémie sévère. Il existe également le PHOCYTAM qui est du glucose 1-phosphate disodique tétra hydraté dosé à 0,33 et 0,66 millimole par millilitre. Il a la particularité d'être indiqué dans l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible. Ce sont les différences par rapport au produit que vous examinez ce jour.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les publications de cinq études issues d'une revue de la littérature. Ces données ne vous seront pas détaillées du fait de leur faible niveau de preuve, de l'utilisation d'un produit autre que celui étudié ce jour ou encore du fait que l'objectif de l'étude était hors AMM. D'où l'importance pour ce dossier de l'expertise du Professeur Mouna Hanachi pour l'aspect chez l'adulte et du Professeur Niaudet pour la population pédiatrique. Je laisse la parole à ces experts pour vous apporter plus de précisions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Madame Hanachi, c'est à vous.

M^{me} HANACHI.- Bonjour. Merci de me recevoir et merci de votre confiance. J'ai regardé en détail le projet depuis plusieurs semaines maintenant. Je vais surtout m'attarder sur la partie clinique et les indications cliniques du phosphore en général et plus particulièrement, je me suis intéressée à ce qu'apporte cette nouvelle molécule.

En effet, la supplémentation en phosphore, notamment par voie intraveineuse, est indiquée au cours de la renutrition et notamment au cours de l'utilisation de la renutrition parentérale. Cette supplémentation est systématique. Aujourd'hui, nous avons deux molécules citées. Celle qui est la plus utilisée est le PHOCYTAN, parce qu'il y a une indication dans l'hypophosphorémie modérée et sévère, alors que la deuxième molécule, RENAUDIN, n'est indiquée dans l'hypophosphorémie que sévère. Il y a des produits de supplémentation, des molécules, le PHOSPHONEUROS par exemple, qu'on utilise pour la supplémentation orale. Ce n'est pas le sujet.

Il y a plusieurs indications : la supplémentation en phosphore pendant la renutrition par voie parentérale et au long cours, même sans dénutrition, et la supplémentation en phosphore lors de la renutrition des patients en situation de dénutrition pour éviter le syndrome de renutrition inapproprié. Ce sont les deux principales utilisations à l'hôpital. Je passe sur tout ce qui est utilisation en néphro dans les tubulopathies, qui ne sont pas mon domaine. Pour l'instant, cette indication est totalement couverte par les deux molécules déjà présentes.

Il y a cet aspect organique/inorganique qui est différent avec plus ou moins des spécificités et des avantages mis en avant par le laboratoire, que j'en apprécie pas en clinique. Je ne vois pas d'intérêt supplémentaire en clinique. Par contre, là où cela pourrait être intéressant d'avoir une troisième molécule, indiquée dans des situations sévères et modérées, c'est de pouvoir pallier à d'éventuelles ruptures de stock. On en a vécu au cours de la pandémie Covid, où on a eu vraiment des difficultés à nous approvisionner en micronutriments, notamment par voie intraveineuse chez les patients en situation de dénutrition et chez les patients sous nutrition parentérale.

L'intérêt que je vois serait celui de pouvoir avoir un médicament supplémentaire, mais le fait que ce soit supérieur à ce qui existe déjà me questionne. Je rappelle que je suis clinicienne et que je parle de mon expérience clinique chez les adultes. Je pense que la molécule est intéressante et qu'elle viendrait plutôt en complément ou utilisée de façon équivalente aux molécules déjà existantes, et notamment au PHOCYTAN, qui est pour nous, à l'APHP, la molécule qu'on utilise le plus.

Il y a donc deux indications : prévention du syndrome de renutrition inapproprié et supplémentation aiguë et au long cours chez les patients dépendants à la nutrition parentérale.

Nous utilisons également les nouvelles recommandations de l'ASPEN, le PHOCYTAN, pour la prévention du syndrome de renutrition inappropriée, même en l'absence d'hypophosphorémie initiale.

Je ne sais pas si j'ai répondu à vos attentes, mais je reste disponible pour tout ce qui est physiopathologie, physiologie et pharmacocinétique, et surtout pour le côté pédiatrique, je ne me sens pas compétente pour pouvoir statuer là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, c'est pour cela que l'on passe la parole à Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci, Pierre. Je vais faire quelques rappels pour expliquer la physiopathologie. D'abord, le rôle du phosphore est extrêmement important pour le développement du squelette et sa minéralisation. Le phosphore entre aussi dans la composition des membranes cellulaires, des acides nucléiques. Il a un rôle très important dans le stockage d'énergie au niveau des mitochondries, et un rôle dans l'équilibre acido-basique. Vous voyez que le phosphore a un rôle physiologique majeur.

Les conséquences de l'hypophosphorémie, lorsqu'elle est inférieure au seuil chez l'adulte de 0,32 millimole par litre, c'est la possibilité de complications majeures comme la rhabdomyolyse, une hémolyse, une détresse respiratoire, une dépression myocardique et des troubles neurologiques.

L'hypophosphorémie peut être en rapport avec une diminution de l'absorption intestinale ou l'absence d'alimentation, conduisant à la dénutrition, à une redistribution du phosphore du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire. Cela se voit dans le traitement de l'acidocétose lorsqu'on perfuse avec de l'insuline ou également au cours de l'alcalose respiratoire aiguë.

Enfin, les hypophosphorémies s'observent lorsqu'il y a une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphore au niveau du rein, dans les tubulopathies type Fanconi, dans l'hyperparathyroïdie et le rachitisme vitamino-résistant où il y a une production excessive de FGF23.

Vous avez donné le niveau des hypophosphorémies majeures qui justifient une supplémentation par voie veineuse, mais il faut savoir que la phosphorémie chez l'enfant est plus haute que chez l'adulte. En effet, chez le nouveau-né, les niveaux sont de 1,5 à 2,6 millimoles par litre pour les valeurs normales, et cela décroît au fur et à mesure de la croissance chez le nourrisson et chez l'enfant.

Dans quelle situation la voie veineuse est-elle indiquée ? C'est ce que l'on a dit chez l'adulte lorsque la phosphorémie est inférieure à 0,32 millimole par litre, soit 10 milligrammes par litre. Chez les patients symptomatiques, lorsque la phosphorémie se situe entre 0,32 et 0,48 millimole par litre, qui sont des hypophosphorémies modérées, mais s'il y a des symptômes, cela justifie une voie veineuse. Chez les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme qui présentent une pathologie médicale ou chirurgicale qui contre-indiquent une nutrition entérale immédiate, et ces nouveau-nés sont alimentés par perfusion, et bien sûr en cas de nutrition parentérale exclusive, où les apports de phosphore par voie veineuse sont indiqués.

Le GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI, auquel nous sommes sollicités, solution à 1 millimole par millilitre, soit 216 milligrammes par millilitre, apporte le phosphore sous forme organique.

Comme il a été rappelé par la cheffe de projet, il y a deux comparateurs cliniquement pertinents, que sont le PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN, dont il existe soit le phosphate dipotassique, soit monopotassique. Ces phosphates RENAUDIN apportent le phosphore sous forme inorganique. Et le PHOCYTAN, dont il existe deux posologies, apporte le phosphore sous forme organique. La différence importante entre ces deux comparateurs est que l'apport de phosphate sous forme organique réduit considérablement le risque de précipitation, dans les solutés de perfusion, avec le calcium. On privilégie a priori, pour les apports par voie veineuse, l'apport de phosphore sous forme organique, et c'est ce que fait le GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM.

Les points critiques des données disponibles, comme la cheffe de projet vous l'a dit, le dossier pour cette demande d'inscription repose sur quelques publications dont pratiquement aucune ne peut être vraiment retenue. Le GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM n'a pas été comparé aux comparateurs cliniquement pertinents et en particulier au PHOCYTAN. Par contre, il permet de corriger une hypophosphorémie sévère et la tolérance est excellente, sans signaux de sécurité.

En conclusion, l'AMM avait été octroyée en France au mois d'avril dernier sur la base d'un usage médical bien établi dans les indications de correction des hypophosphorémies modérées à sévères, apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans.

J'aurais quelques remarques à faire. Une hypophosphorémie que l'on définit inférieure à 0,3 est une hypophosphorémie sévère et non pas modérée à sévère. Chez les enfants, la phosphorémie est plus élevée et le seuil pour une hypophosphorémie sévère est donc plus élevé que chez les adultes. Mais je n'ai pas retrouvé dans la littérature la définition d'une hypophosphorémie sévère dans les différentes tranches d'âge que sont les nouveau-nés, les nourrissons ou les enfants plus grands.

Il pourrait être discuté de revoir la place du PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN qui apporte le phosphore sous forme inorganique dans la correction de l'hypophosphorémie par voie veineuse, dans la mesure où cela expose au risque de précipitation dans les solutés de perfusion avec le calcium.

Ma proposition pour la pédiatrie serait celle d'un SMR important, d'une ASMR de niveau V et bien sûr pas d'ISP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à tous les deux. Avant qu'on commence les échanges, je voulais juste faire un commentaire sur la remarque de Madame Hanachi par rapport aux ruptures de stock. Je précise pour l'ensemble des membres que notre évaluation ne doit pas tenir compte de cette notion de rupture de stock qui est plutôt dans le

giron de l'ANSM, mais pas de l'évaluation de la CT. Ceci dit, sur le fond, vous avez totalement raison, mais disons que ce n'est pas dans nos cordes.

On avait une première question d'Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Oui, on a bien entendu de la part des experts que le PHOCYTAN était le comparateur cliniquement le plus pertinent. On est d'accord qu'il a aussi l'indication en pédiatrie. À partir du moment où il y a l'indication en pédiatrie, je parle surtout aux nouveaux, vous avez lu la doctrine et on en a parlé la semaine dernière. Quand vous reprenez l'algorithme de la doctrine, à partir du moment où vous avez un comparateur cliniquement pertinent et que le laboratoire n'a pas fait l'effort de le comparer à ce comparateur cliniquement pertinent, l'algorithme est très simple : c'est SMR obligatoire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui et non. Ça peut être une ASMR V. Dans la mesure où c'est un produit qui est totalement équivalent ou a priori équivalent, mais on va voir parce que d'autres questions méritent d'être discutées, il y a tout de même beaucoup de situations où, dans une même condition, on a mis une ASMR V.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Je suis d'accord, Pierre, mais on a tout de même une doctrine. L'algorithme a été présenté la semaine dernière. C'est-à-dire que le laboratoire pouvait le comparer au PHOCYTAN, qui est sur le marché depuis longtemps. Le laboratoire n'a pas fait l'effort de le faire. Je suis d'accord avec toi, en théorie, il n'y a pas de raison que ce médicament ne corrige pas les hypophosphorémies. Mais à force d'accepter de glisser un peu et de tolérer un certain nombre de situations parce qu'on considère que le laboratoire ne l'a pas fait, mais ce n'est pas grave, on perd notre rigueur méthodologique. Je rappelle que si nous avons été choisis, c'est aussi par rapport à une évaluation, et Pierre l'a répété le premier jour, une démarche véritablement *evidence-based medicine*. Je crois que cet élément, on doit le garder à l'esprit et surtout pour éviter d'être pollué par un certain nombre de considérations sociales ou politiques.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Il y a des mains levées.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Le laboratoire n'a fait aucune étude, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, comme dit Charles, c'est un usage bien établi par ailleurs. J'avais un commentaire et une question. J'insiste totalement aussi, peut-être en tant que pédiatre, sur ce qu'a dit Patrick. C'est vraiment important pour les médecins d'adultes : la phosphorémie normale chez l'enfant est le paramètre biologique le plus spécifique de la pédiatrie de phosphore. En gros, la phosphatémie dans la première année de vie est au moins deux fois plus élevée que chez l'adulte. Une phosphatémie jusqu'à 3 millimoles par litre n'est pas choquante du tout. Il faut bien intégrer ça.

De ce fait, ça remet en cause, je ne fais que redire ce qu'a dit Patrick, la notion de sévérité de l'hypophosphorémie. Une phosphorémie inférieure à 0,3 chez un enfant de 15 jours est absolument dramatique. C'est plus que sévère, c'est profond, tout ce que vous voulez, mais

on ne peut pas considérer que le seuil de 0,3 s'applique à tous les âges. Même si, comme l'a dit Patrick, il n'y a pas de données précises pour définir une hypophosphatémie sévère dans toutes les tranches d'âge.

J'avais une question peut-être à la cheffe de projet ou à Patrick. J'avais la notion, quand j'étais prescripteur, que le PHOCYTAN avait comme problème d'apporter pas mal de sodium, ce qui pouvait être un travers chez certains patients. Peux-tu nous dire, à quantité de phosphore égale, la différence d'apport en sodium ? C'est un point qui me semble important chez l'adulte aussi, d'ailleurs, en milligramme pour milligramme. Peut-être que tu ne peux pas nous répondre tout de suite, mais c'est une notion importante. Le point faible du PHOCYTAN, qui est largement utilisé partout, c'est l'apport sodé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Selon l'AMM, le PHOCYTAN contient 1517 milligrammes de sodium par flacon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut le rapporter à l'apport potassique. Faites peut-être le calcul en off pendant qu'on continue. Ce qui serait important, c'est de savoir la quantité de sodium par milligramme de phosphore, par exemple. À mon avis, c'est un point considérable.

Il y avait ensuite des questions de Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si on attend d'avoir des essais cliniques randomisés pour valider un médicament, on ne peut pas en valider beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Surtout dans cette catégorie de médicaments. Je suis d'accord.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Avec des recommandations solides tout de même, c'est équivalent à ce qu'il y a sur le marché en effet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. On ne peut pas comparer un anticancéreux avec un produit de nutrition parentérale comme ça.

Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je partage tout à fait ce qui a été dit. Je comprends tout à fait les aspects doctrinaux aussi, donc je suis très partagée. Mais je partage votre remarque, Pierre, sur l'importance de l'apport sodique par rapport à l'apport de phosphore. C'est un enjeu majeur pour nous et je n'ai pas de notion pour ce produit. C'était exactement ma question.

En effet, je me questionne sur comment appliquer la doctrine à un produit biologique aussi simple que le phosphore versus une TKI. Pour moi, c'est très complexe. Si je vois qu'il y a une vraie question entre phosphore et sodium, là, il y a un vrai enjeu, au moins en pédiatrie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Mais c'est aussi la richesse de la commission. Il y a une doctrine, et on ne peut pas travailler sans doctrine parce que c'est vraiment le fil conducteur. On doit avoir une doctrine, ne serait-ce que pour avoir la meilleure

reproductibilité possible d'un avis sur l'autre, d'un mois sur l'autre, d'une année sur l'autre, d'un membre sur l'autre. Mais il y a des situations comme celle-ci qui illustrent des cas particuliers auxquels, personnellement, je ne peux pas ne pas être ouvert.

Patricia.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Je vois que les concentrations sont différentes puisque c'est 0,33 ou 0,66 millimole par litre dans le PHOCYTAN. Là, dans la spécialité c'est 1 millimole par millilitre. Cela peut-il poser des problèmes en pratique ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- De volumes, non. C'est de toute façon de très petits volumes. J'ai envie de dire, chez les prématurés, peut-être que ça compte parce qu'on tient compte du volume que représentent les ions ou les électrolytes que l'on apporte. De toute façon, c'est pris en compte systématiquement, mais je ne pense pas que ce soit un problème important.

Francis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Ma question rejoint peut-être celle qui a été évoquée précédemment. Je ne voyais pas tellement bien ce que pouvait apporter une comparaison avec le PHOCYTAN, mais je vais la formuler à l'envers en demandant à l'expert : finalement, qu'attendrait-elle d'un nouveau produit qui apporte du phosphore et qui répondrait à des problèmes qu'on n'a pas, à mon avis, avec, par exemple, le PHOCYTAN ? Je parle uniquement pour l'adulte.

M^{me} HANACHI.- Comme je l'ai dit, je ne vois pas de bénéfice supplémentaire si ce n'est le même qu'apporte le PHOCYTAN aujourd'hui. C'est ce que j'avais dit. Je ne sais pas si j'avais été claire.

Pour l'apport en sodium, cependant, chez l'adulte, on n'a pas de problème d'apport supplémentaire ou d'excès d'apport en sodium sauf chez des patients qui ont soit un grêle court avec des pertes digestives importantes, soit en réanimation où ils sont perfusés avec un apport déjà IV de sodium qui est très important. Finalement, le petit apport du PHOCYTAN, pour nous en médecine adulte, est négligeable. On est plus confronté à des problèmes d'hyponatrémie qu'autre chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien. Ce que je disais c'était pour la pédiatrie et même pour les petits enfants.

M^{me} HANACHI.- Pour l'adulte, je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Si.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pierre, j'ai une réponse pour le sodium. Le PHOCYTAN, c'est 30 milligrammes de sodium par millilitre. Pour le GLYCEROPHOSPHATE, c'est 46 milligrammes de sodium par millilitre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce n'était pas par millilitre que je voulais. C'était par milligramme de phosphore.

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'avais par millimole par millilitre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, il faut par millimole de phosphore. On veut apporter milligrammes de phosphore. Quelle est la charge sodée associée à cet apport phosphate que l'on souhaite ? La réponse ne peut pas être par millilitre. C'est forcément par milligramme ou par millimole de phosphore.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça va être beaucoup moins avec le GLYCEROPHOSPHATE.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si c'est ça, c'est un avantage pour la pédiatrie considérable, je pense.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je partage complètement votre avis. C'est un pour deux pour le PHOCYTAN. Je voudrais savoir combien c'est pour l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Céline.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Je voulais savoir si, finalement, en multipliant les références, on attend le gain en sodium. Mais en multipliant les références, s'il y avait un risque de confusion, ce serait grave ou pas ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Précise ta question. Confusion entre quoi et quoi ?

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Entre PHOCYTAN 0,66 et GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM, on ne voit pas les ampoules, donc je ne peux pas savoir vraiment. Mais si tu as les deux en service, est-ce grave, si tu te trompes entre l'un et l'autre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est toujours grave.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai du mal à imaginer qu'il y ait confusion. Il y aurait plus de risques de confusion avec les deux formes de PHOCYTAN.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- D'accord. Moins avec celle-là ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est un autre produit, donc il n'y a pas de raison de confondre les deux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet a-t-elle pu finir le calcul ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On manque d'éléments pour PHOCYTAN. Je vous donne une précision, mais cela ne va pas répondre à la question. Pour un millilitre de solution à diluer du produit KABI, il y a 2 millimoles par millilitre de sodium. Je cherche encore des éléments pour PHOCYTAN pour comparer.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour le GLYCEROPHOSPHATE, 216 milligrammes de phosphore par millilitre et 46 milligrammes de sodium par millilitre. PHOCYTAN, 20 milligrammes de phosphore par millilitre et 30 milligrammes de sodium par millilitre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est à la faveur du GLYCEROPHOSPHATE, c'est évident. Il y en a trois fois moins dans le GLYCEROPHOSPHATE, à peu près. Si c'est ça, personnellement et pour la pédiatrie, c'est un avantage majeur.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Effectivement, c'est un des avantages.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On avait trois pédiatres, Patrick, Véronique et moi, et on est tous les trois unanimement de cet avis. Ne serait-ce que pour cela, c'est un élément important.

La proposition est de l'aligner sur le PHOCYTAN et je vous laisse passer au vote. Pour les nouveaux membres, je donne toujours un avis du bureau avant qu'on vote, sauf quand il n'y a pas d'avis du bureau, ce qui arrive parfois.

Je laisse Stéphanie prendre la main.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Excusez-moi, on a fait une erreur. Il faut auparavant que l'expert se déconnecte avant le vote. Je suis désolé, c'est moi qui suis fautif. On a été pris dans le feu de la discussion. Je suis désolé, Madame Hanachi. Merci beaucoup pour votre participation, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée. Au revoir.

(Mouna Hanachi quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Complément d'information, je suis désolé, ce vote a beaucoup de ratés et on va le reprendre, Stéphanie. Parce qu'on vous a expliqué, pour les nouveaux, la première fois, qu'on vous a dit que quand on ne votait pas dans la totalité de l'AMM, on doit voter un SMR en miroir sur la partie qu'on laisse de côté, je dirais. Ici, on vote pour les formes sévères. L'intitulé était « formes modérées à sévères définies par inférieur à 0,3 ».

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'indication pour le PHOCYTAN, c'est bien modéré à sévère. C'était le RENAUDIN qui était restreint uniquement au sévère. Là, vous voulez restreindre également au sévère pour le KABI ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, le problème, c'est plutôt un problème de libellé. Je pense que tous ici, nous sommes d'accord pour dire que 0,3, ce n'est pas modéré à sévère.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je suis d'accord, mais dans le libellé de l'AMM, le 0,3 n'est pour détailler que le niveau sévère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Parce que la parenthèse est après le mot sévère. Si c'est ça, je suis d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Après, on peut rajouter entre parenthèses le taux pour le modéré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais existe-t-il ? Y a-t-il un consensus sur modéré ? Pour moi, non.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Chez la pédiatrie ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne crois pas. Mais la parenthèse m'ennuie, parce qu'elle n'est pas adaptée à l'enfant. Or on n'a plus l'enfant dans notre avis.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qu'on peut vous proposer, c'est que dans le libellé du SMR, on enlève la parenthèse, et dans la strate, on l'explique bien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je serai assez d'avis. Mais ce n'est pas la peine de revoter un miroir dans ce cas. On ne revote pas sur ceux qui ont déjà voté.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble qu'on modifie l'AMM, si on enlève quelque chose qui a été mis dans l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une parenthèse. Mais oui, tu as raison. D'habitude, on n'y touche pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On met un SMR insuffisant dans toutes les situations ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on pourrait envoyer un courrier à l'ANSM. Il est vrai que l'ANSM est présente, mais il faudrait officialiser cette démarche. Je ne suis absolument pas d'accord avec cette notion de 0,3 qui s'applique à la fois à l'adulte et à l'enfant. Il n'existe pas de consensus pour définir un seuil de 0,3 chez l'enfant. La parenthèse ne me convient pas. La proposition de ne pas mettre de parenthèse me conviendrait, car si nous définissons cela ultérieurement dans la stratégie, cela résoudrait le problème. Dans l'intitulé, je supprimerais clairement le 0,3. Je ne sais pas si nous avons le droit de le faire à ce stade, mais il faut que nous l'assortissions d'un courrier. Nous l'avons déjà fait deux ou trois fois.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On ne vote pas le SMR dans l'indication de l'AMM. On vote le SMR en réécrivant le même libellé sans la parenthèse. En parallèle, il faut voter un SMR insuffisant dans d'autres situations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y en a pas. Non, ce n'est pas défini. À mon avis, ce n'est pas utile. On reste sur un vote global, sans miroir, mais on modifie cela dans notre texte et on écrit à l'ANSM. Tu peux continuer, Stéphanie.

(Il est procédé à la suite du vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. J'ai 21 voix pour l'alignement, et 1 voix pour un SMR faible et une ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est l'alignement. Pour information, la cheffe de projet et Patrick de son côté ont refait les calculs d'apport sodé, et ils sont identiques. Merci à eux pour leurs calculs. On a bien voté, puisqu'on a voté l'alignement.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire