

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

glycérophosphate de sodium anhydre

GLYCEROPHOSPHATE DE
SODIUM KABI 216 mg/mL
(1 mmol/mL),

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Solution d'électrolytes
- Adultes / Adolescents / Enfants / Nourrissons / Nouveau-nés
- Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion est un médicament de première intention dans la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible et pour l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive.

Il est indispensable de prendre en compte l'âge du patient, ce d'autant que les taux plasmatiques du phosphate varient en fonction de l'âge (d'autant plus élevés que l'enfant est jeune).

Chez l'adulte, la Commission rappelle que la correction de l'hypophosphorémie par un apport par voie veineuse est indiquée si la phosphorémie est inférieure à 0,32 mmol/L (< 10 mg/L).

Si la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,64 mmol/L (entre 10 et 20 mg/L), la voie d'administration varie selon que le patient est symptomatique ou non :

- par voie orale chez les patients asymptomatiques ;
- par voie veineuse chez les patients symptomatiques lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,48 mmol/L (entre 10 et 15 mg/L) ;
- par voie orale chez les patients symptomatique lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,48 et 0,64 mmol/L (entre 15 et 20 mg/L).

L'apport de phosphore par voie veineuse est également indiqué en cas de nutrition parentérale exclusive.

	Dans la population pédiatrique, les seuils de phosphore ne sont pas définis dans le cadre de recommandations, cependant le taux critique est supérieur à 0,32 mmol/L.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de l'usage médical bien établi de l'apport du phosphore pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et au cours de la nutrition parentérale exclusive, – des alternatives thérapeutiques disponibles en France, notamment sous forme de phosphore organique, – du profil de tolérance connu et favorable, hormis chez les sujets présentant une insuffisance rénale, hypernatrémie, hypercalcémie, une hyperphosphatémie, un état de choc ou une déshydratation, la Commission considère que GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits à base de phosphore déjà disponibles en France.
Population cible	L'introduction de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de l'hypophosphorémie n'est pas de nature à modifier la population cible des patients nécessitant un apport de phosphore.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission recommande une révision du libellé de l'indication de l'AMM de GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, afin de clarifier la sévérité de l'hypophosphorémie en fonction l'âge, du fait que le seuil proposé de 0,32 mmol/L correspond à une hypophosphorémie de stade sévère uniquement chez des patients adultes et est plus élevé dans la population pédiatrique.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Profil de tolérance	10
3.2.1 Données issues des études cliniques	10
3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	11
3.2.3 Données issues du RCP	11
3.3 Données d'utilisation	11
3.4 Modification du parcours de soins	11
3.5 Programme d'études	11
4. Discussion	11
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	12
5.2 Service Médical Rendu	12
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	13
5.4 Population cible	14
5.5 Demande de données	14
5.6 Autres recommandations de la Commission	14

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	L'AMM de la spécialité GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion a été octroyée, en France, le 4 avril 2024 selon une procédure nationale et sur la base réglementaire d'un usage médical bien établi en application de l'article 10a) de la directive 2001/83/CE. Cette spécialité contient 216 mg de glycérophosphate de sodium anhydre correspondant à 306,1 mg de glycérophosphate de sodium pentahydraté pour 1 mL de solution à diluer pour perfusion. Il est à noter que cette spécialité contient également 2 mmol (46 mg) de sodium et 1 mmol (620 mg) de phosphate pour 1 mL de solution à diluer. Il existe d'autres spécialités qui contiennent du phosphate organique, notamment les spécialités PHOCYTAN (glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté) dosées à 0,33 et 0,66 mmol/ml en solution à diluer pour perfusion, indiquées dans : – « 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 ». PHOCYTAN (glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté) 0,33 et 0,66 mmol/ml contient respectivement 125,4 et 250,8 mg de glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté pour 1 ml de solution à diluer pour perfusion. Ces spécialités sont actuellement disponibles et inscrites sur la liste de sécurité sociale (excepté le dosage à 0,33 mmol/ml) et agréée aux collectivités. Dans son avis de renouvellement d'inscription du 07 juillet 2018 sur PHOCYTAN (glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté), la Commission a maintenu un SMR important dans les indications de l'AMM.
Indication concernée par l'évaluation	« GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion est indiquée chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) pour : – Correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère (phosphorémie < 0,3 mmol/L) – Apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Sodium glycérophosphate (B05XA14) GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion – 20 ampoules polypropylène de 20 mL (CIP : 34009 3028 8627)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	FRESENIUS KABI FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 04/04/2024

Conditions et statuts	Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	« La posologie est individuelle et basée sur les besoins en supplémentation du patient considéré. Particulièrement en pédiatrie, les doses doivent être ajustées en prenant en compte les taux sériques en calcium, phosphore, potassium, magnésium ainsi que le taux de créatinine ». Pour plus de précision, se référer aux RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un additif pour solutions intraveineuses/électrolytes.
Mécanisme d'action	Le glycérophosphate de sodium est un phosphate organique et permet une supplémentation intraveineuse en phosphore. Le glycérophosphate est un intermédiaire métabolique du métabolisme lipidique. Tout effet pharmacodynamique autre que le maintien des voies métaboliques normales est peu probable.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ce médicament est pris en charge dans les indications de l'AMM en Grèce et en Slovaquie. Ce médicament n'a pas d'AMM aux Etats-Unis.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 20 novembre 2024. • Date d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2}

La distribution du phosphore est ubiquitaire dans l'organisme et est répartie entre 3 compartiments :

- 85 % dans l'os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite ;
- 14 % (non osseux) dans le milieu intracellulaire : fonctions protéiques, cellulaires (synthèse d'ATP, d'acides nucléiques, phosphorylation activatrice de lipides) et composant majeur de l'ADN, de l'ARN et des membranes phospholipidiques ;
- 1 % (non osseux) dans le milieu extracellulaire : (10 % liés aux protéines, 6% complexés au Ca^{2+} et au Mg^{2+} , et 84 % sous forme libre : H_2PO_4^- et HPO_4^{2-} (tampon fixe intra et extracellulaire)).

Dans l'organisme, le phosphore peut donc se trouver sous 2 formes : inorganique, sous forme libre essentiellement (phosphates) ou sous forme organique, constituant des phospholipides et des acides nucléiques et de l'ATP.

Les réserves corporelles de phosphore et de phosphate sont en équilibre dynamique. L'homéostasie du phosphate est maintenue par l'absorption digestive, l'excrétion rénale et l'équilibre entre le phosphate extracellulaire et le stock osseux ou intracellulaire.

¹ Physiologie et physiopathologie rénales. Collège universitaire de néphrologie.

² Thomas C, Fourrier F. Hypophosphorémies en réanimation. Réanimation. 2003;12(4):280-287.

La concentration normale de phosphate du plasma est, à jeun, comprise entre 0,82 et 1,40 mmol/l chez l'adulte et varie selon un rythme circadien avec un nadir le matin. Elle est physiologiquement plus élevée chez les nouveau-nés (1,5 à 2,6 mmol/L), les nourrissons (1,2 à 2,1 mmol/L) et les enfants (0,9 à 1,7 mmol/L), et l'adolescent jusqu'à la fin de la croissance.

Description de la maladie

Une diminution de la phosphatémie peut survenir dans trois types de circonstances :

- réduction des apports alimentaires ou augmentation des pertes intestinales ;
- diminution ou une absence de la réabsorption rénale du phosphate ;
- transfert du phosphate vers le secteur intracellulaire ou l'os.

Le recours à une nutrition parentérale exclusive ou encore l'usage de certains médicaments sont susceptibles de provoquer ou de favoriser l'hypophosphorémie. L'apport de phosphore en cas de nutrition parentérale exclusive est alors nécessaire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La nature et la gravité des symptômes cliniques dépendent de l'ampleur de la déplétion en phosphore et sont très variables, en fonction de la cause sous-jacente et de l'état individuel du patient.

La majorité des hypophosphatémies sont légères ($> 0,6$ mmol/L) à modérées ($0,3$ à $0,6$ mmol/L), asymptomatiques ou se manifestent par des symptômes peu spécifiques (anorexie et faiblesse musculaire) et ne nécessitent pas d'autres mesures thérapeutiques que la correction de l'affection sous-jacente. Bien que rares, les hypophosphatémies sévères doivent être connues, car elles démasquent le plus souvent une déplétion phosphorée et sont associées à une morbidité et une mortalité significative en l'absence de substitution.

L'hypophosphatémie lorsqu'elle est sévère ($< 0,3$ mmol/L), elle peut s'accompagner de :

- troubles musculaires : faiblesse musculaire (membres, diaphragme, digestive, cardiaque) ;
- troubles neurologiques : paresthésies, mouvements anormaux, tremblement, irritabilité, confusion, crise convulsive ;
- troubles osseux : défaut de minéralisation (rachitisme, ostéomalacie).

2.2 Prise en charge actuelle^{3,4}

La substitution en phosphore est indiquée lors d'hypophosphatémie symptomatique ainsi que dans tous les cas d'hypophosphatémies sévères, mêmes asymptomatiques. En cas d'hypophosphatémie légère à modérée symptomatique, une substitution orale est le plus souvent sûre et suffisante.

L'instauration d'une nutrition parentérale exclusive expose le patient à une carence en phosphore qui doit être systématiquement substitué.

Il est rappelé que les malades justifiant d'une assistance nutritionnelle doivent être pris en charge à l'hôpital puis peuvent par la suite être pris en charge dans le cadre d'une hospitalisation à domicile. L'assistance nutritionnelle vient compléter une alimentation orale ou entérale insuffisante (moins de 1200 kcal non protéiques par jour). Il s'agit d'une situation transitoire dans l'attente de la reprise d'une

³ Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Galimberti A, Schneider SM, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. Clin Nutr. 2020;39(6):1645-1666.

⁴ Padelli M, Leven C, Sakka M, Plée-Gautier E, Carré JL. Causes, conséquences et traitement de l'hypophosphorémie : une revue systématique de la littérature. Presse Med. 2017 Nov;46(11):987-999.

alimentation orale ou entérale suffisante. La durée de traitement à domicile est comprise entre 1 semaine et 2 mois par voie centrale (durée au-delà de laquelle le patient doit être pris en charge dans le cadre d'un centre agréé de Nutrition Parentérale et Entérale à Domicile), et entre 7 et 14 jours par voie périphérique. Une administration inférieure à 7 jours n'est pas justifiée.

Il est fortement recommandé que ces spécialités soient prescrites par un spécialiste ou sur le conseil d'un spécialiste.

La nutrition parentérale nécessite, en dehors de l'apport de protéines et d'énergie sous forme de glucides et de lipides, un apport d'oligo-éléments, d'électrolytes et de vitamines. Hors des Centres agréés de nutrition, il n'est pas possible de réaliser des mélanges « à la formule » adaptés au besoin de chaque patient et fabriqués pour chaque patient. Le prescripteur devra donc recourir aux mélanges ternaires et les compléter si besoin. Dans ce contexte, la nutrition parentérale peut justifier, chez certains patients, une supplémentation en phosphore.

Les mélanges contenant du phosphore sont à risques de précipités phosphocalciques. Ce risque est, entre d'autres facteurs, augmenté en cas de mélange de sels inorganiques de calcium et de phosphate et si l'adjonction du calcium est réalisée avant celle du phosphate.

Les nouveau-nés⁵ représentent une population particulière car ces patients présentent plus souvent des troubles métaboliques dans les premiers jours de vie, comme une dysnatrémie, une hypercalcémie, une hypophosphorémie ou une hyperglycémie. Une nutrition parentérale adaptée et permettant de corriger ces désordres métaboliques est donc nécessaire. Ils ne pourront bénéficier d'une nutrition parentérale standardisée, mais devront recevoir une nutrition parentérale individualisée.

Les apports recommandés en calcium et phosphore sont d'ailleurs très élevés chez le nouveau-né prématuré, et donc à haut risque d'incompatibilité physico-chimique.

Cependant, l'utilisation de sels organiques (largement disponibles en France) a nettement réduit ce risque. Le risque de précipité est augmenté selon la concentration des éléments, le pH de la solution, l'ordre des ajouts, la présence ou non de lipides, etc.

La correction de l'hypophosphorémie par un apport par voie veineuse est indiquée si la phosphorémie est inférieure à 0,32 mmol/L (< 10 mg/l).

Si la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,64 mmol/L (entre 10 et 20 mg/l), la voie d'administration varie selon que le patient est symptomatique ou non :

- Par voie orale chez les patients asymptomatiques ;
- Par voie veineuse chez les patients symptomatiques lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,48 mmol/l (entre 10 et 15 mg/l) ;
- Par voie orale chez les patients symptomatique lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,48 et 0,64 mmol/l (entre 15 et 20 mg/l).

L'apport de phosphore par voie veineuse est également indiqué en cas de nutrition parentérale totale.

En pédiatrie, la nutrition parentérale concerne les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme présentant une pathologie médicale ou chirurgicale contre-indiquant une nutrition entérale immédiate. Chez le nouveau-né prématuré, les apports recommandés de calcium et de phosphore sont très élevés.

Un apport de phosphate par voie veineuse concerne également les enfants en nutrition parentérale exclusive.

⁵ HAS. Recommandation de bonne pratique. Nutrition parentérale en néonatalogie. Avril 2018.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation :

- pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère (phosphorémie < 0,3 mmol/l) chez les patients adultes et la population pédiatrique,
- en apport de phosphore au cours de l'alimentation parentérale exclusive.

Apport de phosphate sous forme inorganique

- PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN 174,20 mg/ml, solution pour perfusion (agrée aux collectivités) ;
- PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE RENAUDIN 136,10 mg/ml, solution pour perfusion (agrée aux collectivités).

Apport de phosphate sous forme organique

- PHOCYTAN 0,33 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion (agrée aux collectivités) ;
- PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion (liste de sécurité sociale et agréée aux collectivités).

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité évaluée sont commercialisés en ampoule de 10 mL contrairement à celle-ci qui est en ampoule de 20 mL.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
PHOSPHATE DIPOTASSIQUE RENAUDIN 174,20 mg/ml, solution pour perfusion 10 ampoules en verre de 10 mL (phosphate dipotassique) Laboratoire Renaudin	Correction de l'hypophosphorémie sévère (phosphorémie < 0,3 mmol/l) chez des patients avec une kaliémie inférieure à 3 mmol/l. Apport de phosphore au cours de l'alimentation parentérale exclusive.	-	-	-
PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE RENAUDIN 136,10 mg/ml, solution pour perfusion 10 ampoules en verre de 10 mL (phosphate monopotassique) Laboratoire Renaudin	Correction de l'hypophosphorémie sévère (phosphorémie < 0,3 mmol/l) chez des patients avec une kaliémie inférieure à 3 mmol/l. Apport de phosphore au cours de l'alimentation parentérale exclusive.	5 mars 2003 (Inscription collectivités)	Important	V
PHOCYTAN 0,33 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion 10 ampoules en verre de 10 mL (Glucose-1-Phosphate disodique tétra hydraté) Laboratoire Aguettant	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.	5 janvier 2005 (inscription Sécurité Sociale (B/10) et Collectivités (B/10 et B/50) de PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion) 10 mars 2010 (renouvellement de PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion) 5 décembre 2018 (renouvellement de PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion)	Important	V

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) pour :

- Correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère (phosphorémie < 0,3 mmol/L)
- Apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive »

par les alternatives d'apport en phosphate sous forme organique disponibles actuellement.

Cependant, il persiste un besoin à disposer des solutions contenant du phosphate sous forme organique associées à d'autres électrolytes en fonction des besoins du patient.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les publications de 5 études issues d'une revue de la littérature :

- **Castillo Salinas et al. (2013)⁶** : étude comparative versus phosphate de potassium (inorganique), randomisée, en double aveugle, monocentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du glycérophosphate de sodium chez 35 nouveau-nés nécessitant une nutrition parentérale et d'âge chronologique inférieur à 1 mois. Cette publication est disponible qu'en espagnol et seul l'abstract est disponible est anglais. Le groupe ayant reçu une supplémentation par phosphate organique a eu une AUC moyenne de 0,53 ($\pm$ 1,6) contre 0,72 ($\pm$ 0,9) pour le groupe recevant du phosphate inorganique.
- **Mazouri et al. (2017)⁷** : étude comparative versus placebo, randomisée, en ouvert, monocentrique, ayant évalué les effets de l'ajout de phosphore par voie intraveineuse à la nutrition parentérale sur le métabolisme du calcium et du phosphore chez 50 nouveau-nés prématurés en mesurant le contenu minéral osseux. Le groupe ayant reçu la NPT avec du GLYCOPHOS intraveineux (spécialité à base de glycérophosphate de sodium non disponible en France) a eu une phosphatase alcaline sérique de 360 ± 60 mg/dl versus 762 ± 71 mg/dl, $p < 0,001$ pour le groupe placebo. Étant donné de l'indication hors AMM (ostéopénie chez les prématurés) de cette étude, les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.
- **Ozer Bekmez et al. (2022)⁸** : étude de cohorte observationnelle, prospective et monocentrique, ayant évalué la fréquence et la sévérité de l'hypophosphatémie et de l'hypercalcémie après une supplémentation en glycérophosphate de sodium dès le premier jour de vie en nutrition parentérale chez 261 nouveau-nés sous NP. Le taux moyen de phosphore sérique observé a été de $5,26 \pm 0,84$ mg/dl dans le groupe phosphore précoce versus $4,99 \pm 0,82$ dans le groupe à NPT standardisées. Du fait que le produit testé n'était pas systématique glycérophosphate de sodium, ces données sont présentées à titre indicatif.

⁶ Castillo Salinas F. Clinical efficacy of organic phosphorus in newborns who require parenteral nutrition. Revista Espanola de Pediatría 2013;69(6):312-318

⁷ Mazouri, A., et al. Does adding intravenous phosphorus (Glycophos) to parenteral nutrition has (sic) any effects on calcium and phosphorus metabolism and bone mineral content in preterm neonates? Acta Medica Iranica, 2017; 55: 395-398

⁸ Ozer Bekmez B, Oguz SS. Early vs late initiation of sodium glycerophosphate: Impact on hypophosphatemia in preterm infants <32 weeks. Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):415-423. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.011. Epub 2021 Dec 10. PMID: 35007810.

- **Costello et al. (1995)⁹** : étude non contrôlée, réalisées chez 19 nouveau-nés de très faible poids de naissance et d'âge gestationnel moyen de 28 semaines recevant des solutions de nutrition parentérale contenant une supplémentation additionnelle en glycérophosphate de sodium, utilisé comme seule source de phosphore pour augmenter la quantité de phosphore fournie dans les solutions de nutrition parentérale de 0,5-1,0 mmol/kg/jour à 1,5 mmol/kg/jour perfusés plus de 24 heures. À titre indicatif, les augmentations moyennes (ET) de la concentration plasmatique de phosphore par rapport au départ à 12, 36 et 60 heures après le début de la nutrition parentérale supplémentée en glycérophosphate ont été de 0,33 (0,08), 0,72 (0,3) et 0,90 (0,3) mmol/L. Du fait de son faible niveau de preuve, les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.
- Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de **Bech et al (2013)¹⁰** qui ne sera pas détaillée dans le présent avis, l'étude étant réalisée chez 50 patients adultes ayant bénéficié d'une supplémentation en phosphate monopotassique, phosphate inorganique, et non par glycérophosphate de sodium, phosphate organique.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études présentées dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues des études cliniques

- **Topp H et al (2011)¹¹** : étude pharmacocinétique, randomisée, en double aveugle, croisée à deux séquences, dont l'objectif était de comparer les profils pharmacocinétiques du phosphate inorganique dans le sérum après administration continue de glycérophosphate pur et de glycérophosphate contenu dans des émulsions de NPT sur 10 volontaires sains (5 hommes et 5 femmes).

Un total de 3 événements indésirables d'intensité légère a été détecté dans le groupe recevant du glycérophosphate pur après le début de la perfusion intraveineuse, alors qu'aucun événement indésirable n'a été observé dans le groupe test après le traitement. Un seul de ces effets indésirables (céphalées) était lié à l'administration du médicament selon la publication.

- **Topp H et al (2011)¹²** : étude randomisée, en double aveugle, croisée, à deux séquences, dont l'objectif était de comparer les profils pharmacocinétiques du phosphate inorganique dans le sérum et l'urine après administration intraveineuse de glycérophosphate de sodium et de phosphate de sodium inorganique chez 27 volontaires en bonne santé (17 hommes et 10 femmes). Vingt-cinq sujets ont terminé l'étude et étaient éligibles pour l'analyse de tolérance.

Après l'administration du médicament, un total de 15 sujets a signalé la survenue d'au moins 1 événement indésirable (EI) lié au traitement : hypocalcémie chez 4 volontaires recevant du glycérophosphate de sodium (16%) et 5 volontaires (20%) recevant du phosphate inorganique.

⁹ Costello, I., et al. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995; 73: F44-45.

¹⁰ Bech A, Blans M, Raaijmakers M, Mulkens C, Telting D, de Boer H. Hypophosphatemia on the intensive care unit: individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume. J Crit Care. 2013 Oct;28(5):838-43.

¹¹ Topp H, Hochfeld O, Bark S, Grossmann M, Joukhadar C, Westphal M, Straatsma H, Rothenburger M. Glycerophosphate does not interact with components of parenteral nutrition. Pharmacology. 2011;88(1-2):114-20.

¹² Topp H, Hochfeld O, Bark S, Grossmann M, Joukhadar C, Westphal M, Straatsma H, Rothenburger M. Glycerophosphate is interchangeable with inorganic phosphate in terms of safety and serum pharmacokinetics. Pharmacology. 2011;88(3-4):193-200.

Aucun EI grave n'est survenu.

3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Aucun risque important, risque important potentiel ou information manquante n'a été identifié par le PGR (version 0.0 du 10 février 2021).

3.2.3 Données issues du RCP

Aucun effet indésirable associé au glycérophosphate de sodium n'a été rapporté à ce jour.

3.3 Données d'utilisation

Sans objet.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Aucune étude en cours ou à venir.

4. Discussion

L'AMM de la spécialité GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL a été octroyée, en France, le 4 avril 2024 par procédure nationale sur la base d'un usage médical bien établi en application de l'article 10a) de la directive 2001/83/CE.

Au total, l'utilisation de glycérophosphate de sodium dans les différentes études disponibles a suggéré une efficacité et une tolérance acceptable dans la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive. Cependant, la portée de ces résultats est limitée par la faible robustesse de la méthodologie des études et par l'absence de comparaison de GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL aux comparateurs cliniquement pertinents tel que PHOCYTAN (glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté), solution à diluer pour perfusion, disponible en France. Selon le RCP, aucun effet indésirable associé au glycérophosphate de sodium n'a été rapporté.

Compte tenu des données bibliographiques d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, est un médicament de première intention dans la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère lorsque le recours à la voie orale est impossible et pour l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale exclusive.

Il est indispensable de prendre en compte l'âge du patient, ce d'autant que les taux plasmatiques du phosphate varient en fonction de l'âge (d'autant plus élevés que l'enfant est jeune).

Chez l'adulte, la Commission rappelle que la correction de l'hypophosphorémie par un apport par voie veineuse est indiquée si la phosphorémie est inférieure à 0,32 mmol/L (< 10 mg/L).

Si la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,64 mmol/L (entre 10 et 20 mg/L), la voie d'administration varie selon que le patient est symptomatique ou non :

- par voie orale chez les patients asymptomatiques ;
- par voie veineuse chez les patients symptomatiques lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,32 et 0,48 mmol/L (entre 10 et 15 mg/L) ;
- par voie orale chez les patients symptomatique lorsque la phosphorémie est comprise entre 0,48 et 0,64 mmol/L (entre 15 et 20 mg/L).

L'apport de phosphore par voie veineuse est également indiqué en cas de nutrition parentérale exclusive.

Dans la population pédiatrique, les seuils de phosphore ne sont pas définis dans le cadre de recommandations, cependant le taux critique est supérieur à 0,32 mmol/L. La posologie est individuelle et basée sur les besoins en supplémentation du patient considéré. Particulièrement en pédiatrie, les doses doivent être ajustées en prenant en compte les taux sériques en calcium, phosphore, potassium, magnésium ainsi que le taux de créatinine.

Pour rappel, GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, est considéré comme riche en sodium (920 mg de sodium par ampoule de 20 mL). Cela doit être particulièrement pris en compte pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

Il convient de surveiller attentivement les concentrations des électrolytes plasmatiques et, en particulier, les concentrations sériques de calcium, potassium, phosphore et magnésium qui doivent être contrôlées à intervalles réguliers (au moins une fois par jour en début de traitement).

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.2 Service Médical Rendu

- ➔ Une hypophosphorémie importante peut-être à l'origine de complications parfois graves (neurologiques, cardiologiques, musculaires...) notamment chez les sujets fragilisés.

- ➔ GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL est un traitement à visée symptomatique.
- ➔ GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) présente un rapport efficacité/effets indésirables important.
- ➔ Il existe une alternative à cette spécialité.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de première intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en l'absence de prise en charge adaptée,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de l'usage médical bien établi de l'apport de phosphore dans des situations cliniques bien déterminés à savoir l'âge du patient,
- de l'absence d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, est important chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adultes et les enfants de la naissance à 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et l'apport de phosphore au cours de la nutrition parentérale, et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'usage médical bien établi de l'apport du phosphore pour la correction de l'hypophosphorémie modérée à sévère et au cours de la nutrition parentérale exclusive,
- des alternatives thérapeutiques disponibles en France, notamment sous forme de phosphore organique,

- du profil de tolérance connu et favorable, hormis chez les sujets présentant une insuffisance rénale, hypernatrémie, hypercalcémie, une hyperphosphatémie, un état de choc ou une déshydratation,

La Commission considère que GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits à base de phosphore déjà disponibles en France.

5.4 Population cible

La Commission ne dispose pas de données permettant d'estimer le nombre de patients relevant d'un apport supplémentaire de phosphore par voie parentérale au cours de l'alimentation parentérale à domicile.

D'après les données GERS, en 2023, 37 360 unités de PHOCYTAN 0,33 mmol/mL et 3 561 860 unités de PHOCYTAN 0,66 mmol/mL ont été dispensées à l'hôpital.

L'introduction de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de l'hypophosphorémie n'est pas de nature à modifier la population cible des patients nécessitant un apport de phosphore.

5.5 Demande de données

Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Autres demandes

La Commission recommande une révision du libellé de l'indication de l'AMM de GLYCEROPHOSPHATE DE SODIUM KABI (glycérophosphate de sodium anhydre) 216 mg/mL (1 mmol/mL), solution à diluer pour perfusion, afin de clarifier la sévérité de l'hypophosphorémie en fonction l'âge, du fait que le seuil proposé de 0,32 mmol/L correspond à une hypophosphorémie de stade sévère uniquement chez des patients adultes et est plus élevé dans la population pédiatrique.