



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juillet 2009

RESIKALI, poudre pour suspension buvable ou rectale
B/1 récipient multidose polyéthylène de 500 g avec cuillère mesure polystyrène (CIP : 380 498-6)

LABORATOIRES FRESENIUS MEDICAL CARE FRANCE

Polystyrène sulfonate de calcium

Code ATC (2009) : V03AE01

Liste II

Date de l'AMM : 04 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle ; membre rapporteur : Pays-Bas)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Polystyrène sulfonate de calcium

1.2. Indications

« Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Administration par voie orale ou en lavement rectal.

Les posologies recommandées sont données à titre indicatif. Elles doivent être déterminées en fonction des contrôles cliniques et biologiques réguliers.

La durée du traitement au RESIKALI, qui est un échangeur cationique à base de calcium est fonction des résultats d'examens quotidiens de la concentration sérique en potassium. Si cette concentration chute à 5 mmol/l, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'elle dépasse 5 mmol/l, le traitement doit reprendre.

Voie orale

Chez les adultes, y compris les personnes âgées :

20 grammes (1 cuillère-mesure) de poudre 1 à 3 fois par jour, mélangée à 150 ml de liquide.

Chez les enfants, y compris ceux en bas âge :

0,5 à 1,0 g/kg de poids corporel par jour en plusieurs prises, mélangé à 150 ml de liquide.

Cette préparation doit être fractionnée au moins en 3 prises réparties sur 24 heures.

RESIKALI ne doit pas être administré par voie orale à des nouveau-nés.

RESIKALI doit être pris au moins 3 heures après l'absorption d'anti-acides ou de laxatifs tels que l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium ou le carbonate de calcium (voir rubrique 4.4).

RESIKALI doit être pris avec les repas principaux.

Pour les liquides appropriés pour la dilution de RESIKALI avant administration orale, voir rubrique 6.6.

Voie rectale (Lavement)

Chez les adultes, y compris les personnes âgées :

Après un lavement rectal, 40g (2 cuillères-mesure) sont mis en suspension dans 150 ml de solution de glucose à 5 % puis administrés 1 à 3 fois par jour. En début de traitement, une administration par voie rectale ou par voie orale peut favoriser une baisse rapide de la concentration sérique en potassium.

Durée de rétention : 6 heures

Enfants :

Lorsqu'il n'est pas possible de l'administrer par voie orale, une dose au moins équivalente à une dose orale peut être administrée par voie rectale, diluée dans les mêmes rapports que ceux prescrits chez l'adulte. Après un lavement rectal, le colon doit être irrigué pour assurer une élimination adéquate de la résine.

Cependant, une attention particulière est nécessaire lors d'une administration rectale de ce produit à des enfants ou des nouveau-nés. En effet, un dosage excessif ou une dilution inadaptée peut conduire à un agglomérat de la résine. Par conséquent, lors d'une administration de ce produit à des enfants nés prématurés ou à des nouveau-nés de faible poids corporel, une attention particulière est nécessaire en raison d'un risque d'hémorragie gastro-intestinale ou de nécrose du colon. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

V : Divers
V03 : Tous autres produits thérapeutiques
V03AE : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie
V03AE01 : Polystyrène sulfonate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

- KAYEXALATE, poudre pour suspension orale et rectale (polystyrène sulfonate de sodium), indiqué dans l'« hyperkaliémie ».
- CALCIUM SORBISTERIT, poudre orale (polystyrol sulfonate calcique) indiqué en « Prévention et traitement de l'hyperkaliémie au cours de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique ».

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Selon la sévérité de l'hyperkaliémie : insuline, bicarbonate de sodium, β mimétiques par voie intraveineuse, diurétiques kaliurétiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni quatre études. Seules 2 études ayant comparé le polystyrol sulfonate calcique (CALCIUM SORBISTERIT, produit identique à RESIKALI) au polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE) ont été retenues.

3.1. Efficacité

3.1.1 Méthode :

Les deux études avaient le même schéma

- études ouvertes croisées, randomisées en 2 groupes de patients adultes, insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse.
- La durée du traitement a été de 1 mois pour chaque spécialité étudiée et la posologie adaptée en fonction de la kaliémie.

Critères de jugement :

- principal : kaliémie à la fin de chaque période de traitement
- secondaires : natrémie, calcémie et phosphorémie à la fin de chaque période de traitement.

3.1.2 Résultats :

Rapport d'étude clinique n°¹

- trente-six patients ont été inclus, dont 27 ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Treize patients ont été traités par CALCIUM SORBISTERIT puis KAYEXALATE (groupe 1) et 14 par KAYEXALATE puis CALCIUM SORBISTERIT (groupe 2). Ils étaient âgés de 28 à 67 ans dans le groupe 1, de 20 à 62 ans dans le groupe 2. L'ancienneté de la dialyse était de 2 à 8 ans dans les 2 groupes.

¹ Pr FILLASTRE – rapport non publié.1981

- la dose administrée a été comprise entre 2 et 14 mesures par semaine. Pour 25 patients, la dose administrée a été stable et identique pendant les deux périodes de traitement.
- les dialyses ont été poursuivies à leur rythme habituel. Vingt-six patients /27 étaient traités par KAYEXALATE avant le début de l'étude.
- Les résultats concernant la kaliémie figurent dans le *tableau 1* il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les traitements :

Tableau 1 : kaliémie sous traitement

	Kaliémie (mEq/l)	
	J ₃₀	J ₆₀
Groupe 1	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,5
Groupe 2	4,8 ± 0,8	5 ± 0,8

- Les résultats concernant les critères secondaires de jugement figurent dans le *tableau 2* :

Tableau 2 : natrémie, calcémie et phosphorémie sous traitement

	Natrémie (mEq/l)*		Calcémie (mmol/l)		Phosphorémie† (mmol/l)	
	J ₃₀	J ₆₀	J ₃₀	J ₆₀	J ₃₀	J ₆₀
Groupe 1	134,7 ± 4,2	138,6 ± 2,6	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,5
Groupe 2	138,8 ± 3,6	138,4 ± 1,6	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,6

*p< 0,01 pour la natrémie plus élevée sous kayexalate mais tous les dosages étaient dans les limites de la normale ; † : p< 0,01 pour la phosphorémie, plus élevée sous kayexalate

Rapport d'étude clinique n° 2

- Trente et un patients ont été inclus, dont 24 ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Treize patients ont été traités par CALCIUM SORBISTERIT puis KAYEXALATE (groupe 1) et 11 par KAYEXALATE puis CALCIUM SORBISTERIT (groupe 2). Ils étaient âgés de 36 à 79 ans dans le groupe 1, de 24 à 70 ans dans le groupe 2. L'ancienneté de la dialyse était de 1 à 11 ans.
- les dialyses ont été poursuivies à leur rythme habituel. Vingt-deux patients /24 étaient traités par KAYEXALATE et deux patients par CALCIUM SORBISTERIT avant le début de l'étude.
- Les résultats concernant la kaliémie figurent dans le *tableau 3* il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les traitements:

Tableau 3 : kaliémie sous traitement

	Kaliémie (mEq/l)	
	J ₃₀	J ₆₀
Groupe 1	5,4 ± 0,9	5,2 ± 0,6
Groupe 2	5,1 ± 0,5	5 ± 0,6

- Les résultats concernant les critères secondaires de jugement figurent dans le *tableau 4* :

Tableau 4 : natrémie, calcémie et phosphorémie sous traitement

	Natrémie (mEq/l)*		Calcémie (mEq/l)		Phosphorémie† (mEq/l)	
	J ₃₀	J ₆₀	J ₃₀	J ₆₀	J ₃₀	J ₆₀
Groupe 1	135 ± 2,6	137 ± 1,8	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,4
Groupe 2	136 ± 2,5	135 ± 1,6	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,8 ± 0,4	1,4 ± 0,5

*p< 0,01 pour la natrémie plus élevée sous kayexalate mais tous les dosages étaient dans les limites de la normale ; † : p< 0,01 pour la phosphorémie, plus basse sous CALCIUM SORBISTERIT

3.2. Tolérance

3.2.1 Rapport d'étude clinique n° 1

- un décès a été considéré comme non imputable au traitement.

- il y a eu 6 sorties d'essai pour événement indésirable, toutes sous traitement par CALCIUM SORBISTERIT :
 - o une hypercalcémie en début de traitement chez un patient ayant une poussée de pancréatite chronique et considéré comme inclus à tort,
 - o une hyperkaliémie en fin de traitement,
 - o quatre intolérances digestives.
- 3.2.2 Rapport d'étude clinique n°2²
 - il y a eu 1 sortie d'essai pour événement indésirable : un cas de nausées sous kayexalate.
- 3.2.3 Effets indésirables mentionnés dans le RCP :
 - Les effets indésirables les plus fréquents mentionnés dans le RCP sont : hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, nausées et vomissements. Les effets indésirables graves mentionnés sont nécrose du colon (peu fréquent) occlusion intestinale (rare).

3.3. Conclusion

Deux études cliniques de faible effectif ont comparé l'efficacité et la tolérance du polystyrol sulfonate calcique (CALCIUM SORBISTERIT) au polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE) chez des patients hémodialysés. Elles n'ont pas montré de différence significative en fin de traitement pour la valeur de la kaliémie.

La natrémie en fin de traitement était statistiquement plus élevée sous polystyrène sulfonate de sodium, toutefois sans différence cliniquement significative, puisque les valeurs étaient dans les limites de la normale. La phosphorémie était significativement plus basse en fin de traitement sous polystyrol sulfonate calcique.

Sur le plan de la tolérance, l'effet indésirable le plus fréquent a été une intolérance digestive, toutefois les faibles effectifs inclus ne permettent pas de conclure à une différence entre les deux spécialités.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- L'hyperkaliémie est responsable de troubles cardiaques qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un médicament de première intention dans les indications de l'AMM.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles dans le traitement de l'hyperkaliémie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La nature et l'urgence du traitement hypokaliémiant dépendent de la sévérité de l'hyperkaliémie. Il peut comprendre : insuline, bicarbonate de sodium, β mimétiques par voie

intraveineuse, résine échangeuse d'ions, hémodialyse, diurétiques kaliurétiques, régime pauvre en potassium³
Cette spécialité est un médicament de première intention dans les indications de l'AMM.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.4.2 Taux de remboursement : 100%

3 Hummel A *et al.* Hyperkaliémie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. La revue du praticien. 2001 ; 51 :667-673