



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
9 octobre 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019  
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.*

### *polystyrène sulfonate de calcium*

#### **RESIKALI, poudre pour suspension buvable / rectale**

**B/1 récipient multidose polyéthylène de 500 g avec cuillère mesure polystyrène (CIP : 34009 380 498 6 2)**

Laboratoire CENTRE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES

Code ATC	<b>V03AE01 (résine échangeuse de cations pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 04/07/2007 Rectificatif d'AMM : 04/02/2016 (cf. 04.2 Tolérance)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	V V03 V03A V03AE V03AE01	Divers Tous autres produits thérapeutiques Tous autres produits thérapeutiques Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie Polystyrène sulfonate

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité RESIKALI réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 09/12/2014.

RESIKALI, dont le principe actif est le polystyrène sulfonate de calcium, est une résine échangeuse de cations qui, en libérant du calcium et se liant au potassium libre dans le tractus gastro-intestinal, augmente l'excrétion fécale du potassium et entraîne la réduction du taux de potassium sérique.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 1<sup>er</sup> avril 2015, la Commission avait considéré que le SMR de RESIKALI restait important dans l'indication de son AMM.

Pour rappel, depuis 2011, la spécialité RESIKALI a remplacé la spécialité CALCIUM SORBISTERIT (polystyrol sulfonate calcique) des laboratoires FRESENIUS MEDICAL CARE FRANCE, également indiquée dans le traitement de l'hyperkaliémie au cours de l'insuffisance rénale et qui n'est plus commercialisée.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

### 03.2 Posologie

« 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 du 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, 40 g (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.

### Population pédiatrique :

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 0.5 à 1.0 g/kg de masse corporelle par jour en suspension dans 150 ml de glucose à 5 %. Cette préparation doit être fractionnée au moins en trois doses réparties sur 24 heures. 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 (voir rubrique 4.4), une attention particulière est nécessaire en raison d'un risque d'hémorragie gastro-intestinale ou de nécrose du colon. »

## **04** ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### **04.1** Efficacité

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

### **04.2** Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20/03/2007 au 22/07/2011). Quatre cas de pharmacovigilance ont été rapportés durant cette période, pour lesquels tous les événements indésirables ont été jugés graves :

- un ulcère duodéal, possiblement imputable à la spécialité,
- un fécalome chez un nouveau-né suite à un surdosage,
- une nécrose et une perforation intestinale ayant une issue fatale, possiblement imputables à la spécialité,
- une hypercalcémie, une sécheresse buccale, une aggravation de la constipation et une nausée, possiblement imputables à la spécialité.

Aucune mesure additionnelle de minimisation des risques n'a été prise en conséquence.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 04/02/2016), et ont notamment concerné la rubrique « 4.2 Posologie et modalités d'administration » par l'ajout de la posologie de RESIKALI par voie rectale dans la population pédiatrique (« 0,5 à 1,0 g/kg de masse corporelle par jour en suspension dans 150 ml de glucose à 5 %. Cette préparation doit être fractionnée au moins en trois doses réparties sur 24 heures. »), et la rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement ».

► Pour rappel, les spécialités RESIKALI et KAYEXALATE (autre résine échangeuse de cations) sont associées à des problèmes de tolérabilité en raison du goût et de leur texture désagréable, ce qui peut limiter l'adhérence du patient au traitement. Elles ont fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi en cas d'association avec du sorbitol (pour éviter la constipation) en raison de la survenue de rares cas, potentiellement fatals, de nécroses intestinales.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité RESIKALI est estimé à 17 042. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients ayant une insuffisance rénale et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3,4,5</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 01/04/2015, la place de RESIKALI dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La prise en charge de l'hyperkaliémie est différente chez les patients ayant une hyperkaliémie menaçante et chez les patients dont la kaliémie doit être abaissée progressivement. La nature et l'urgence du traitement hypokaliémiant dépendent de la sévérité de l'hyperkaliémie.

Le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie repose sur la mise en œuvre de diverses interventions, qui peuvent comprendre : l'administration intraveineuse de calcium (en cas de signes cliniques), d'insuline avec du glucose intraveineux, de beta-2-mimétiques (intraveineux ou inhalés), de bicarbonate de sodium (en cas d'acidose métabolique sévère) et éventuellement la dialyse.

Pour le traitement chronique de l'hyperkaliémie ou dans les cas où la kaliémie peut être abaissée progressivement, le régime alimentaire pauvre en potassium, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques de l'anse, les résines échangeuses de potassium par voie digestive et/ou le cas échéant, la diminution ou l'arrêt des médicaments hyperkaliémiant (inhibiteurs du SRAA) sont recommandés. Un traitement chronique vise à prévenir les récurrences d'hyperkaliémie en corrigeant les causes sous-jacentes modifiables (telles que les sources d'apport en potassium ou l'acidose métabolique) et en contrôlant la concentration sérique de potassium.

<sup>1</sup> Kovesdy C.P. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2014.

<sup>2</sup> Kovesdy C.P. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. Am J Med. 2015.

<sup>3</sup> HAS. Guide Parcours de Soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février 2012.

<sup>4</sup> Ashurst J. Evidence-Based Management Of Potassium Disorders In The Emergency Department. Emerg Med Pract. 2016.

<sup>5</sup> NHS. Guideline for the Management of Acute Hyperkalaemia in Adults. April 2016. Disponible sur : <https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jijm4n690.pdf&ver=786>

Le RCP de RESIKALI indique que sa prescription doit être interrompue si la kaliémie baisse en dessous de 5 mEq/L. La Commission considère que la valeur seuil de 5 mEq/L en dessous de laquelle la prescription doit être interrompue ne semble pas cliniquement adaptée dans la mesure où les valeurs normales de kaliémie se situent entre 3,5 et 5 mEq/L.

La Commission rappelle que les résines échangeuses de cations, dont RESIKALI, n'ont pas de place dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie en raison de leur délai d'action.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 01/04/2015 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hyperkaliémie peut être responsable de troubles cardiaques qui engagent le pronostic vital du patient.
- ▶ RESIKALI est un traitement curatif de l'hyperkaliémie.
- ▶ Son rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres résines échangeuses de cations (KAYEXALATE et VELTASSA).
- ▶ Il s'agit d'un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RESIKALI, poudre pour suspension buvable ou rectale reste important dans le « traitement de l'hyperkaliémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris les patients sous dialyse ».**

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

#### ▶ **Conditionnements**

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