



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

DANTRIUM 100 mg, gélule

Boîte de 30 gélules (321 561-7)

DANTRIUM 25 mg, gélule

Boîte de 50 gélules (321 560-0)

Laboratoire MERCK LIPHA SANTE SAS

dantrolène sodique

Liste I

Date de l'AMM : 29/06/1978

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

dantrolène sodique

1.2. Indications

- Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémipariés, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.

Le dantrolène est particulièrement utile aux patients dont la motricité résiduelle est bonne et chez lesquels la spasticité est un obstacle important à la réadaptation fonctionnelle.

- Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.

L'administration de dantrolène ne dispense pas de l'application des autres mesures générales préventives de l'hyperthermie maligne.

1.3. Posologie

Formes évoluées de spasticités

La posologie quotidienne optimale est individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance de façon à n'éliminer que les manifestations gênantes de spasticité.

Administrer le traitement au cours des repas en 2 à 3 prises par jour.

Commencer le traitement à raison 25 mg par jour et augmenter progressivement par fractions de 25 mg, sans dépasser 400 mg par jour.

Chaque nouvelle posologie doit être maintenue plusieurs jours afin d'évaluer les résultats cliniques avant d'augmenter à nouveau la dose.

La durée du traitement est limitée à 6 semaines. Si aucune amélioration ne s'est manifestée à cette date, il semble inutile de poursuivre le traitement au delà.

Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique

Il peut être nécessaire d'utiliser des doses de 1 à 2 mg/kg, 4 heures et 8 à 12 heures avant l'intervention, voire toutes les 6 à 8 heures durant 3 jours.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 2 avril 2003:

- **Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémipariés, aux parapariés et à la sclérose en plaques.**

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est : modéré

- **Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.**

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est : insuffisant

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE
M03 : MYORELAXANTS
M03C : MYORELAXANTS A ACTION DIRECTE
M03CA : DANTROLENE ET DERIVES
M03CA01 : Dantrolène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les spécialités LIORESAL et ses génériques.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments antispastiques.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005) : ces spécialités sont prescrites dans 75.9% des cas à des hommes.

Elles sont utilisées dans 21.4% des cas dans le traitement des « lésions traumatique de la moelle épinière », dans 19.9% des cas dans le traitement « d'hémiplégie », dans 13.6% des cas dans le traitement « d'épilepsie » et dans 12.2% des cas dans le traitement des « parapariés et tétrapariés ».

Ces spécialités sont prescrites dans le cadre d'un traitement au long cours.

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- **Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.**

La spasticité apparaît à la suite d'une lésion du système nerveux central. C'est un symptôme présent à des degrés divers chez 90% des patients atteints de sclérose en plaques¹.

En cas de spasticité, le tonus musculaire est augmenté en permanence. En cas de spasticité spinale, sont observées des contractions incontrôlées, répétitives, involontaires et souvent douloureuses des muscles squelettiques.

La spasticité peut se limiter à quelques muscles ou à quelques groupes musculaires, mais elle peut également toucher l'ensemble du corps. Si elle n'est pas suffisamment traitée et/ou si elle est traitée tardivement, la spasticité peut entraîner un raccourcissement musculaire, une déformation des articulations, des douleurs, des escarres.

La spasticité est un symptôme particulièrement fréquent en cas d'hémiplégie, paraplégie ou de sclérose en plaques.

La spasticité se caractérise donc par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

- **Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.**

L'hyperthermie maligne peranesthésique est une myopathie génétiquement transmise sur le mode dominant et quasiment sans expression clinique en dehors de la survenue de la crise. Cette dernière peut être déclenchée par une exposition aux anesthésiques halogénés ou la succinylcholine.

L'hyperthermie maligne peranesthésique est caractérisée par une élévation rapide de la température, le développement d'une rigidité musculaire généralisée, des troubles du rythme cardiaque, une hypercapnie et une cyanose.

En l'absence de traitement l'issue de cette crise est fatale dans la plupart des cas.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

- **Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Parmi les effets indésirables du dantrolène, une hépatotoxicité liée à la dose a été observée. Plusieurs cas d'hépatites mortelles ont été signalés.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

¹ Lebrun C. Indications thérapeutiques à visée symptomatique de la spasticité dans la sclérose en plaques. Rev. Neurol. 2001 ; 157 : 8-9, 1045-1050.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses notamment² :

- o La prise en charge kinésithérapique
- o Le traitement par voie orale par d'autres classes thérapeutiques : benzodiazépines(diazépam), baclofène, tizanidine (ATU),
- o Le traitement par le baclofène intrathécal (en cas de spasticité permanente et rebelle) .
- o L'injection intramusculaire de toxine botulique(spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral).
- o Les interventions chirurgicales fonctionnelles (neurotomies et radicotomies)

- **Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.**

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

En l'absence d'un test simple de dépistage, la prévention générale de l'hyperthermie maligne peranesthésique repose sur l'examen de l'anamnèse familiale à la recherche de l'accident en rapport avec l'anesthésie et surtout sur l'éviction des agents déclenchants.

Seul le dantrolène voie IV (DANTRIUM INTRA VEINEUX), qui est réservé à l'usage hospitalier, est indiqué, chez l'adulte et chez l'enfant, dans le traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique, en association avec les mesures générales de prise en charge.

Le dantrolène par voie orale n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de cette affection.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est mal établi.

Conclusion du service médical rendu

- **Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.**

Le service médical rendu par ces spécialités pour cette indication est modéré.

- **Prévention de l'hyperthermie maligne peranesthésique.**

Le service médical rendu par ces spécialités pour cette indication est insuffisant

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'ensemble des indications sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémiplésies, aux paraplégies et à la sclérose en plaques.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement :35%

² ANAES, Fédération Française de Neurologie . Conférence de consensus :la Sclérose en plaques ;juin2001