

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dantrolène sodique hémihydraté

AGILUS 120 mg,

poudre pour solution injectable

Inscription : Primo-inscription

Hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 29 janvier 2025

- Anesthésie
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrissons
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'hyperthermie maligne per anesthésique chez les adultes et les enfants de tous âges en association avec les mesures générales de prise en charge.

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique), déjà disponible.

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 – Janvier 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un hybride
Précisions	Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique). Pour rappel, la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 7 novembre 1985 (SMR et ASMR non disponibles). Ces deux spécialités sont commercialisées par le même laboratoire. La spécialité hybride AGILUS, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémiheptahydraté), diffère de la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique) de par : – leurs dosages en substance active avec respectivement 120 mg de dantrolène sodique hémiheptahydraté par flacon d'AGILUS et 20 mg de dantrolène sodique par flacon de DANTRIUM INTRAVEINEUX – leurs excipients avec la présence de deux excipients à effets notoires (hydroxypropylbétadex [une cyclodextrine] et macrogol) contenus dans la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) augmentant la solubilité du dantrolène et réduisant ainsi le temps de préparation et le volume de liquide tandis que la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) contient du mannitol et de l'hydroxyde de sodium ; à noter que la présence d'hydroxypropylbétadex est associée à des mises en garde et précautions d'emploi (cf. rubrique « 2. Complément d'informations » ci-dessous). Au total, la reconstitution d'AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) est ainsi réalisée avec 20 ml d'eau pour préparations injectables en agitant pendant environ 1 minute, avant de vérifier la présence éventuelle de particules là où la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) est reconstituée avec 60 ml d'eau pour préparation injectable, agitation du flacon jusqu'à dissolution de la solution puis nécessité supplémentaire de filtration de la solution reconstituée avec le dispositif de filtration à usage unique fourni. La dose initiale de dantrolène administrée est de 2,5 mg/kg de poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques correspondant respectivement à 1 à 2,5 flacons de la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) contre 8 à 10 flacons chez l'adulte de la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique). En termes de posologie, il est rappelé que tant que les principaux symptômes cliniques de tachycardie, d'hypoventilation, d'hyperacidité prolongée (surveillance requise du pH et de la pression partielle de dioxyde de carbone (pCO₂)) et d'hyperthermie persistent, une injection en bolus de 2,5 mg/kg doit être répétée toutes les 10 minutes jusqu'à amélioration des anomalies physiologiques et métaboliques. Si une dose cumulée de 10 mg/kg ou plus est envisagée, le diagnostic d'hyperthermie maligne per anesthésique doit être réévalué. A noter selon les informations du laboratoire que la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté), spécialité hybride, est destinée à

	remplacer la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) dont l'arrêt de commercialisation est prévu en juillet 2025.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Agilus est indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne per anesthésique chez les adultes et les enfants de tous âges en association avec les mesures générales de prise en charge. »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	Dantrolène sodique hémihéptahydraté (M03CA01) AGILUS 120 mg, poudre pour solution injectable – 6 flacons en verre (CIP : 34009 551 016 4 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NORGINE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 29 mai 2024 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet. Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH)
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 29 janvier 2025.

2. Complément d'informations

Utilisation actuelle du dantrolène injectable dans le traitement de la crise d'hyperthermie maligne per anesthésique

L'usage médical du dantrolène injectable en tant que traitement de référence de la crise d'hyperthermie maligne per anesthésique est bien établi depuis plusieurs années^{1,2,3}. Le dantrolène injectable est par ailleurs soumis à une obligation de mise à disposition d'un stock de sécurité encadrée par la circulaire DGS/DH/SQ 2 n° 99-631 du 18 novembre 1999⁴ relative au traitement de l'hyperthermie maligne per anesthésique afin de traiter, dans les meilleurs délais, toute crise débutante dès suspicion du diagnostic. Cette circulaire impose aux établissements de santé où sont réalisées des anesthésies la disponibilité immédiate de 18 flacons de dantrolène injectable 20 mg (spécialité DANTRIUM IV) par site anesthésique associé à l'établissement, une accessibilité facilitée à 18 flacons complémentaires dans un lieu de stockage précis et centralisé au sein du même établissement distant des sites d'anesthésie dans un délai compatible avec les impératifs de sécurité. Cette organisation relative à la bonne disponibilité du dantrolène injectable doit être retranscrite via une procédure indiquant les lieux de stockage

¹ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Recommandations de Pratiques Professionnelles. Prise en charge de l'Hyperthermie Maligne. 2019

² Orphanet urgences. Bonnes pratiques en cas d'urgence - Hyperthermie maligne de l'anesthésie. 2017. Disponible sur : https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/HyperthermieMaligneAnesthesie_FR_fr_EMG_ORPHA423.pdf [accédé le 10/01/2025]

³ Glahn KPE, Bendixen D, Girard T et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. Br J Anaesth. 2020 ; 125 :133-40.

⁴ Circulaire DGS/DH/SQ 2 n° 99-631 du 18 novembre 1999 relative au traitement de l'hyperthermie maligne pré-anesthésique. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-48/a0483172.htm#:~:text=La%20crise%20d%27hyperthermie%20maligne%20est%20une%20complication%20secondaire%20%C3%A0,musculaire%2C%20souvent%20accompagn%C3%A9%20de%20rigidit%C3%A9> [accédé le 10/01/2025]

sur les sites d'anesthésie, le nom et la fonction de la personne responsable du stock et précisant les modalités de la mise à disposition des doses complémentaires doit être écrite et affichée au bloc opératoire.

Données disponibles à l'appui de l'évaluation de la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté)

Données chez l'adulte

Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité hybride AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté).

L'évaluation de la spécialité hybride AGILUS, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémiheptahydraté) repose principalement sur une étude monocentrique NPJ5008-01/2020 – partie 1 (EudraCT2020-005719-35 : - non publiée) randomisée, en ouvert, à dose unique, avec deux périodes en cross-over ayant démontré la bioéquivalence entre AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) et la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) à une dose de 60 mg de dantrolène administré par voie intraveineuse chez 16 sujets sains âgés de 18 à 55 ans pesants au moins 55 kg et ayant un IMC entre 19 et 32 kg/m².

L'AMM a été également obtenue sur la base de données de la littérature relatives à l'usage du dantrolène dans cette indication. Lors d'une revue et d'une analyse rétrospectives d'études de cas contenant suffisamment de données entre 1979 et 2020, 116 patients adultes (âgés de 18 ans et plus) ont reçu du dantrolène comme traitement de l'hyperthermie maligne. Parmi ces patients, 112 (97 %) auraient survécu. La dose thérapeutique médiane administrée était de 2,4 mg/kg et, chez la majorité des patients (58 %), une dose thérapeutique de 2,5 mg/kg était suffisante pour résoudre un épisode d'hyperthermie maligne. Chez 87 % des patients, les doses thérapeutiques n'ont pas dépassé 5 mg/kg et chez 95 % des patients, les doses n'ont pas dépassé 10 mg/kg.

Données pédiatriques

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement conduite avec la spécialité AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) dans la population pédiatrique. Les données de la littérature ont appuyé l'AMM dans cette population. Une revue et une analyse rétrospectives d'études de cas contenant suffisamment de données entre 1979 et 2020 a rapporté 91 patients pédiatriques (âgés de < 1 mois à 18 ans au plus) ayant reçu du dantrolène comme traitement de l'hyperthermie maligne. Parmi ces patients, 87 (96 %) auraient survécu. La dose thérapeutique médiane administrée était similaire pour toutes les tranches d'âge du groupe pédiatrique, allant de 2 à 3 mg/kg et, chez la majorité des patients (59 %), une dose thérapeutique de 2,5 mg/kg était suffisante pour résoudre un épisode d'hyperthermie maligne. Chez 89 % des patients, les doses thérapeutiques n'ont pas dépassé 5 mg/kg et chez 98 % des patients, les doses n'ont pas dépassé 10 mg/kg.

Profil de tolérance de AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) et mises en gardes et précautions d'emploi associées à l'excipient à effet notoire hydroxypropylbétadex

Le profil de tolérance d'AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté) rapporté lors de l'étude NPJ5008-01/2020 précitée a été cohérent avec celui de la spécialité DANTRIUM INTRAVEINEUX (dantrolène sodique) avec la faiblesse des muscles squelettiques comme EI le plus fréquemment

rapporté, en lien avec le mécanisme d'action du dantrolène. Concernant la pédiatrie, le RCP précise que le profil pharmacocinétique du dantrolène rapporté lors d'une étude clinique chez des enfants recevant une dose de 2,4 mg/kg était similaire à celui observé chez les adultes avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'environ 10 heures chez les enfants ($n = 10$) âgés entre 2 et 7 ans devant subir une intervention chirurgicale mineure non urgente. Aucun problème lié à la sécurité spécifique à la population pédiatrique (quelle que soit la tranche d'âge) n'a été identifié par rapport à la population adulte.

En revanche, à la différence de la spécialité de référence DANTRIUM INTRA VEINEUX (dantrolène sodique), la spécialité AGILUS (dantrolène sodique hémihéptahydraté) contient de l'hydroxypropylbétadex, excipient à effet notoire, augmentant la solubilité du dantrolène et réduisant ainsi, le temps de préparation et le volume de liquide. Il est souligné que la dose maximale d'hydroxypropylbétadex contenue dans AGILUS (dantrolène sodique hémihéptahydraté) est de 300 mg/kg administré en 50 minutes (dans le cas d'une dose maximale permise d'AGILUS de 10 mg/kg) et supérieure au seuil décrit dans les recommandations EMA (200 mg/kg/jour pour une utilisation supérieure > 2 semaines)^{5,6}.

L'hydroxypropylbétadex a été associé à une ototoxicité lors d'études effectuées chez l'animal (cf. rubrique 5.3 du RCP) et des cas de déficience auditive ont été observés lors d'études réalisées dans d'autres contextes cliniques. Des cas de déficience auditive ont été notamment observés à des niveaux d'exposition à l'hydroxypropylbétadex comparables à ceux de la plage la plus élevée des doses recommandées d'AGILUS (dantrolène sodique hémihéptahydraté). Dans la plupart des cas, la déficience auditive a été transitoire et de sévérité légère à modérée.

La rubrique « 4.4 Mises en garde et Précautions d'emploi » du RCP précise ainsi la nécessité de réévaluation du diagnostic chez les patients nécessitant des doses élevées d'AGILUS (dantrolène sodique hémihéptahydraté). Il est par ailleurs rapporté que le risque potentiel de déficience auditive peut être particulièrement préoccupant chez les patients présentant un risque accru de perte auditive, par exemple infections de l'oreille récurrentes/chroniques. Par ailleurs, l'hydroxypropylbétadex étant éliminé par filtration rénale, il est rappelé que l'exposition à l'hydroxypropylbétadex devrait être plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale pouvant rendre ces risques potentiels associés plus élevés chez ces patients.

Le risque de perte de l'audition est ainsi inscrit au Plan de Gestion des Risques (PGR) d'AGILUS (dantrolène sodique hémihéptahydraté) en tant que risque important potentiel et un questionnaire de suivi fait partie du PGR afin de disposer d'informations détaillées pour évaluer ce risque.

Par ailleurs, l'hydroxypropylbétadex est associé à un effet classe réversible des cyclodextrines qui à doses élevées dans le cadre d'une administration intraveineuse chronique sont néphrotoxiques (présence de cellules épithéliales tubulaires rénales vacuolées)⁷. En particulier concernant l'usage chez les jeunes enfants de moins de 2 ans, les données relatives à cette toxicité sont limitées. La fonction glomérulaire inférieure peut protéger contre la toxicité rénale chez ces patients, mais peut entraîner une augmentation des taux sanguins de cyclodextrines conduisant à une augmentation des effets indésirables extra-rénaux.

⁵ EPAR AGILUS : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agilus> [consulté le 21/01/2025]

⁶ Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). 2019

⁷ Questions and answers on cyclodextrins in the context of 5 the revision of the guideline on 'Excipients in the label 6 and package leaflet of medicinal products for human use' 7 (CPMP/463/00 Rev. 1). 2014

Il est à noter que dans le cadre de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à développer une nouvelle formulation sans cet excipient à effet notoire dans un délai de 5 ans avec nécessité de soumettre des rapports annuels à l'EMA.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Le comparateur cliniquement pertinent est la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique), disposant de la même indication que celle d'AGILUS (dantrolène sodique hémiheptahydraté). Pour rappel, la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis le 7 novembre 1985 (SMR et ASMR non disponibles).

3.2 Service Médical Rendu

- L'hyperthermie maligne per anesthésique 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

AGILUS, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémiheptahydraté), n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique).

La Commission considère que le service médical rendu par AGILUS, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémiheptahydraté), est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence DANTRIUM INTRAVEINEUX, lyophilisat pour préparation injectable (dantrolène sodique), déjà inscrite.

3.4 Population cible

L'introduction de AGILUS, poudre pour solution injectable (dantrolène sodique hémihydraté), dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible des patients atteints d'hyperthermie maligne per anesthésique.

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

La Commission souligne le développement prévu de la nouvelle formulation d'AGILUS (dantrolène sodique hémihydraté) sans excipient notoire à base d'hydroxypropylbétadex et souhaite être informée de la mise à disposition de celle-ci.