

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mars 2019***Date d'examen par la Commission : 20 février 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 février 2019
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 20 mars 2019.****phénytoïne sodique*****DIPHANTE 100 mg, comprimé quadrisécable****Boîte de 100 (CIP : 34009 300 926 1 3)**

Laboratoire CEVIDRA

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | N03AB02 (anti-épileptiques) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | <ul style="list-style-type: none">• « Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association,• Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave. Diphante ne doit jamais être utilisée pour traiter les crises d'absences. » |

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

| | |
|---------------------------------------|---|
| SMR | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Important</u> dans l'indication de traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association. - <u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge dans la solidarité nationale dans l'indication de prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave. |
| ASMR | <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association :</u> La Commission considère que DIPHANTE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association. ▶ <u>Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave :</u> Sans objet |
| ISP | DIPHANTE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p><u>Dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles,</u> DIPHANTE est un traitement de seconde intention après échec des autres antiépileptiques.</p> <p><u>En prévention et en traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou lésion crânienne grave,</u> compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées de faible niveau de preuve et des recommandations mentionnant l'utilisation non systématique d'une prophylaxie antiépileptique (uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie^{21,22,23,24,25}) avec dans ces cas-là le lévétiracétam comme principale molécule citée par les recommandations nationales^{22,23}, DIPHANTE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure décentralisée, pays rapporteur : Belgique) : 28/11/2017 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II |
| Classification ATC | 2018 N Système nerveux N03 Anti-épileptiques N03A Anti-épileptiques N03AB Dérivés de l'hydantoïne N03AB02 Phénytoïne |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité DIPHANTE 100 mg, comprimé quadrisécable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- « Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association,
- Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.

DIPHANTE ne doit jamais être utilisée pour traiter les crises d'absences. »

La spécialité DIPHANTE a été initialement mise à disposition sous le nom de DIPHANTOÏNE 100 mg, comprimé quadrisécable dans le cadre d'une importation à titre exceptionnel et transitoire de Belgique depuis avril 2014, afin de pallier la rupture d'approvisionnement de DI-HYDAN depuis mars 2014 en France et de permettre d'assurer une continuité de traitement pour les patients¹. Depuis le 27 février 2017, la spécialité DI-HYDAN 100 mg est à nouveau disponible dans les pharmacies de ville et pharmacies à usage intérieur. L'ANSM a précisé en mars 2017 que « les importations de DIPHANTOÏNE vont se poursuivre jusqu'à ce que cette spécialité obtienne une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et qu'elle soit prise en charge par l'Assurance Maladie en ville. Les patients actuellement équilibrés avec DIPHANTOÏNE pourront ainsi continuer à bénéficier de ce traitement et de nouveaux patients pourront être traités, le cas échéant »¹.

La spécialité DIPHANTE 100 mg, comprimé quadrisécable a ainsi obtenu une AMM le 28 novembre 2017. A noter que la spécialité DIPHANTE dispose d'une indication commune avec DI-HYDAN dans le traitement des épilepsies partielles et des crises tonico-cloniques. La spécialité DIPHANTE dispose en revanche d'une indication supplémentaire spécifique dans la prévention et le traitement des crises survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave. A noter que la spécialité DI-HYDAN dispose d'une AMM dans le traitement de la névralgie du trijumeau, indication non concernée par la spécialité DIPHANTE.

¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Site ANSM : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Remise-a-disposition-de-DI-HYDAN-et-maintien-sur-le-marche-francais-de-la-specialite-DIPHANTOÏNE-Point-d-Information> [accédé le 17/09/2018]

Deux spécialités à base de phénytoïne injectable disposent à ce jour d'une AMM dans la prévention des crises survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien :

- DILANTIN (phénytoïne sodique) dans la prévention des crises précoces survenant après une intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible,
- PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.

Ces spécialités sont réservées uniquement à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence (selon l'article R5121-96 du code de la santé publique) et sont inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis 1997 et 1998 (évaluation par la Commission le 22 octobre 1997 pour DILANTIN et le 21 octobre 1998 pour PRODILANTIN).

L'ANSM a par ailleurs informé d'une rupture de stock de DILANTIN 250 mg/5 ml depuis le 14 janvier 2018².

En termes de composition, il est à noter que la spécialité DIPHANTE contient 100 mg de phénytoïne sodique correspondant à 92 mg de phénytoïne en termes de poids moléculaire tandis que la spécialité DI-HYDAN contient 100 mg de phénytoïne base. Les posologies sont identiques pour les deux spécialités qui contiennent le même excipient à effet notoire (amidon de blé). Cependant, lors du passage d'une spécialité à l'autre, il peut être utile de réaliser une surveillance des taux plasmatiques de phénytoïne au cas par cas, chez certains patients.

Lors du dernier renouvellement d'inscription de la spécialité DI-HYDAN, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de DI-HYDAN restait important dans l'indication d'épilepsie et était insuffisant dans le traitement de la névralgie du trijumeau (indication non concernée par cet avis).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association,
- Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.

Diphante ne doit jamais être utilisée pour traiter les crises d'absences. »

04 POSOLOGIE

« La posologie doit être déterminée individuellement car, à dosage égal, les concentrations sériques en phénytoïne peuvent être extrêmement variables d'un patient à un autre. Le traitement par la phénytoïne doit être débuté à de faibles doses qui seront augmentées par paliers, jusqu'à l'obtention du contrôle des crises ou à l'apparition d'effets toxiques. Il est vivement recommandé de doser les concentrations sériques en vue d'un ajustement optimal du dosage. La concentration clinique efficace se situe entre 10 et 20 µg/ml ; mais, dans certains cas, le contrôle des crises tonico-cloniques est obtenu avec des concentrations sériques en phénytoïne inférieures. L'obtention de l'état d'équilibre des concentrations sériques peut prendre 7 à 10 jours. Il convient donc de patienter au moins sept à dix jours avant de modifier un dosage. Le traitement d'entretien correspond à la dose la plus basse d'anticonvulsivant permettant de contrôler les crises.

² <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DILANTIN-250-mg-5-ml-solution-injectable-Rupture-de-stock>

Les comprimés de phénytoïne sodique contiennent de la phénytoïne sodique. Il est à noter que 100 mg de phénytoïne sodique correspondent à 92 mg de phénytoïne en termes de poids moléculaire ; en fonction des spécialités utilisées, l'équivalence moléculaire ne se retrouve pas nécessairement du point de vue biologique. Les praticiens doivent en tenir compte lors du changement de présentation pharmaceutique ; une surveillance des concentrations sériques est conseillée (cf. rubrique 4.4 du RCP).

Adultes :

2 à 6 mg/kg par jour.

Dose habituelle : 300 mg/jour. Dose journalière maximale chez l'adulte : 500 à 600 mg/jour. Dans la plupart des cas, des effets secondaires apparaissent à partir de 600 mg/jour, en raison de la toxicité du produit.

Population pédiatrique :

Nouveau-nés : 2,5 à 5 mg/kg divisés en 2 doses journalières égales, ajustées si nécessaire ; dose maximale : 7,5 mg/kg par jour.

- Enfants âgés de 1 mois à 12 ans : 2,5 à 5 mg/kg divisés en 2 doses journalières égales ajustées si nécessaire ; dose maximale : 7,5 mg/kg par jour, ou 300 mg/jour
- Enfants âgés de 12 ans et plus : comme pour les adultes (voir ci-dessus)

Personnes âgées :

Dose initiale de 3 mg/kg, en raison de leur moindre capacité à métaboliser la molécule (cf. rubrique 5.2 du RCP). Ensuite l'ajustement des doses est fait en fonction des concentrations sériques et de la réponse clinique. Lors de l'interprétation des concentrations plasmatiques, il convient de tenir compte de la possibilité d'une augmentation de la fraction non liée de phénytoïne (cf. rubrique 4.4 du RCP).

Polymorphisme génétique relatif à la pharmacocinétique de la phénytoïne :

Les gènes CYP2C9 et CYP2C19 présentent un polymorphisme génétique. CYP2C9*2 et CYP2C9*3 sont les deux variations alléliques les plus courantes, entraînant une réduction du métabolisme de la phénytoïne. Pour les métaboliseurs intermédiaires (CYP2C9*1/*2, *1/*3) et les métaboliseurs lents (CYP2C9*2/*2, *2/*3, *3/*3), respectivement, commencer avec 75 % et 50 % de la dose habituelle. Ensuite, ajuster la dose en fonction des concentrations sériques et de la réponse clinique (cf. rubrique 5.2 du RCP).

Patients obèses :

Le volume de distribution de la phénytoïne augmente avec le degré d'obésité. Chez les patients obèses, il faudra administrer des doses de charge absolues plus élevées de phénytoïne pour obtenir rapidement des concentrations sériques thérapeutiques. »

05 BESOIN MEDICAL

05.1 Epilepsie : crises partielles et crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal »)

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes³ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent engager le pronostic vital. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

³ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

Le diagnostic syndromique d'épilepsie repose à la fois sur l'anamnèse du patient, la réalisation d'un électroencéphalogramme et des examens d'imagerie cérébrale.

Le choix du traitement antiépileptique sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique et si celui-ci ne peut être déterminé par le type de crise principal. Ce choix devra tenir compte également des comorbidités, du sexe, de l'âge, du mode de vie et des préférences du patient. Dans la prise en charge de l'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement.⁴ Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 30 à 40 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes⁵. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmaco-résistante constitue un sur-risque de décès.

05.2 Crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave

Les crises précoces ou crises épileptiques de la phase aiguë, après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien grave, se définissent comme des crises convulsives survenant dans les 7 jours qui suivent la neurochirurgie ou le traumatisme. Elles sont à distinguer des crises tardives qui surviennent plus de 7 jours après l'intervention chirurgicale ou le traumatisme. Les crises post-lésionnelles aiguës sont partielles, partielles secondairement généralisées ou, plus souvent, d'apparence généralisée tonico-clonique⁶ et constituent un facteur de risque d'une épilepsie ultérieure⁶.

Les recommandations nationales^{6,7,8} précisent que la prévention systématique des crises convulsives par un traitement antiépileptique suite à un traumatisme craniofacial ou en prévention de neurochirurgie réglée n'est pas recommandée.

La prévention par traitement antiépileptique peut en revanche être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque (chez les traumatisés crâniens : Glasgow < 10 ; contusion corticale, embarrure, plaie craniocérébrale, survenue de convulsions au cours des 24 premières heures ; en neurochirurgie : type astrocytome cortical, méningiome sphénoïdal ou parasagittal, avec antécédent d'épilepsie et œdème péri-tumoral ou effet de masse important). Dans ces situations à risque, le traitement reposera sur le type de crise (généralisée ou partielle) avec comme principale molécule citée par les recommandations^{7,8} le lévétiracétam au regard de sa meilleure tolérance et de sa facilité d'administration.

05.3 Couverture du besoin médical dans ces deux indications

Concernant le traitement de l'épilepsie (crises partielles ou tonico-cloniques), le besoin médical consiste en la mise à disposition de nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvants plus efficaces et mieux tolérés que ceux déjà disponibles afin de réduire le taux toujours élevé d'épilepsies pharmaco-résistantes. Le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert.

⁴ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

⁵ Wilcox K.S, Dixon-Salazar T., Sills G.J et al. Issues related to development of new anti-seizure treatments. *Epilepsia*. 2013 ; 54 : 24–34.

⁶ Collège des enseignants de Neurologie. Orientation diagnostique et conduite à tenir devant un traumatisme craniofacial : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20orientation-diagnostique-conduite-tenir-devant-traumatisme-craniofacial> [consulté le 08/02/2018]

⁷ Geeraerts T., Velly L., Abdennour L. et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures) ; *Anesth Reanim*. 2016; 2: 431–453

⁸ Engrand N, Osinski D. [Antiepileptic prophylaxis for elective neurosurgery]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 ; 31 : e235-46.

Concernant la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave et compte-tenu de l'utilisation non systématique d'une prophylaxie antiépileptique recommandée^{6,7,8} (uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie), le besoin médical est considéré comme couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de DIPHANTE sont les autres antiépileptiques indiqués en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques et des crises partielles.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication | Date de l'avis (Motif) | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|--------------------------------|--|---------------------------|-----------|-------------------|----------------------------|
| DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Primius Lab</i> | Oui | Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques, - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 04/12/2013 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| URBANYL (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i> | Non | En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de <u>de plus de 6 ans</u> : - traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut) - traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire). | 07/09/2016 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| APAROXAL (phénobarbital) <i>Pierre Fabre Médicament</i> | Non | Chez l'adulte et chez l'enfant: soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 19/10/2011 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi-Aventis</i> | Non | | 07/12/2016 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i> | Non | | 07/12/2016 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP et génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i> | Non | Chez l'adulte et chez l'enfant: soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennon-Gastaut - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. » | 08/06/2016 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |

| | | | | | | |
|---|-----|--|--------------------|-----------|-------------|-----|
| EPITOMAX et génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i> | Non | En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. | 27/09/2017 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| KEPPRA et génériques (lévétiracétam) <i>UCB Pharma</i> | Non | En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association : ▪ dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois* présentant une épilepsie ; ▪ dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ; ▪ dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. | 17/04/2013 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| LAMICTAL et génériques (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i> | Non | <u>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus :</u> - Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques. - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <u>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans :</u> - Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut. | 02/10/2013 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |
| MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i> | Non | Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | 07/12/2016 (RI) | Faible | Sans objet. | Oui |
| TEGRETOL et génériques (carbamazépine) <i>Novartis Pharma</i> | Non | Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques, | 13/09/2017 (RI) | Important | Sans objet. | Oui |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

Concernant l'indication de prévention et traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave, deux spécialités à base de phénytoïne injectable disposent d'une AMM et sont réservées uniquement à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence (selon l'article R5121-96 du code de la santé publique) :

- DILANTIN (phénytoïne sodique) dans la prévention des crises précoces survenant après une intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible,
- PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.

En termes de recommandations :

- le Collège des enseignants de Neurologie⁶ précise que l'administration d'anticonvulsivant peut être utile chez des patients à haut risque (Glasgow < 10 ; contusion corticale, embarrure, plaie craniocérébrale, survenue de convulsions au cours des 24 premières heures) avec un choix de l'antiépileptique qui sera guidé par le type de manifestation comitiale (généralisée ou partielle), sans recommandations de molécules spécifiques
- la société française de réanimation (SFAR)⁷ précise que les arguments scientifiques ne permettent pas de recommander une prophylaxie anti-épileptique systématique dans le cadre du traumatisme crânien grave. Celle-ci peut néanmoins être envisagée en cas de facteur de risque et dans ce cas, le lévétiracétam sera préféré à la phénytoïne, compte tenu de ses effets secondaires moindres. En l'absence d'étude comparant différents traitements antiépileptiques dans le cadre du traitement d'une crise après traumatisme crânien grave, celui-ci doit être traité comme lors les autres pathologies susceptibles de générer une épilepsie
- l'Association de neuro-anesthésie-réanimation de langue française (ANARLF)⁸ préconise également de ne pas réaliser systématiquement une prophylaxie antiépileptique en neurochirurgie réglée en réservant celle-ci aux cas les plus à risque d'épilepsie (type astrocytome cortical, méningiome sphénoïdal ou parasagittal, avec antécédent d'épilepsie et œdème péri-tumoral ou effet de masse important...). Les molécules préférentiellement envisagées sont la phénytoïne, la carbamazépine et le lévétiracétam. Il est souligné que le lévétiracétam présente moins d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, en précisant que cet avantage paraît faible pour un traitement d'une semaine mais que sa simplicité d'utilisation motive le plus souvent son choix. Le valproate est aussi utilisable, mais moins étudié dans cette indication.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistance et invalidante, des alternatives thérapeutiques en dernier recours comme la neurochirurgie ou la stimulation du nerf vague peuvent être discutées.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ainsi que les spécialités à base de phénytoïne injectable DILANTIN et PRODILANTIN sont considérés comme cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, la spécialité DIPHANTOÏNE dispose d'une AMM en Belgique et au Luxembourg dans les indications d'épilepsie partielles, psychomotrices (partielles complexes) et tonico-cloniques (généralisées de type grand mal ou non généralisées).

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|------------|----------------------------|--|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Belgique | Oui | Traitement de certaines formes d'épilepsie notamment Grand Mal, crises tonico-cloniques, crises psychomotrices, crises focales partielles. |
| Luxembourg | | |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité DIPHANTE à base de phénytoïne sodique. Les données fournies par le laboratoire sont issues de la littérature.

Concernant l'indication d'épilepsie de type crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et crises partielles, le laboratoire a fourni 6 études^{9,10,11,12,13,14} dont 3 seront retenues :

- une étude⁹ ayant évalué l'efficacité de la phénytoïne en monothérapie chez les patients adultes non traités et ayant une épilepsie récemment diagnostiquée. L'indication évaluée ne correspondant pas à l'AMM de DIPHANTE (en monothérapie de deuxième intention après échec d'un antiépileptique), cette étude ne sera pas prise en compte
- une étude¹⁰ ayant évalué l'efficacité du clobazam en monothérapie par rapport à un traitement standard (carbamazépine ou phénytoïne) chez des enfants atteints d'épilepsie partielle ou de crises tonico-cloniques généralisées. L'analyse principale de l'étude ayant porté sur la comparaison du clobazam par rapport à un traitement standard (carbamazépine pour 67 % des patients sous traitement standard (n=78/116) ou phénytoïne pour 32 % des patients (n=38/116)) et non spécifiquement par rapport à la phénytoïne seule, cette étude ne sera pas présentée
- un rapport de l'Université du Connecticut et de l'hôpital Hartford¹¹ qui a comparé l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques (anciens versus nouveaux et innovants versus génériques) dans l'épilepsie. Cette évaluation ayant concerné les patients atteints de tout type d'épilepsie (partielle, généralisée de tout type, syndrome spécifique épileptique) et ayant présenté de nombreuses limites méthodologiques (critères de jugement principaux hétérogènes [pharmacocinétiques, efficacité ou tolérance], études observationnelles rétrospectives incluses, durée d'évaluation et de suivi hétérogènes...) ne sera pas présentée

⁹ Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 ; 48 : 639-44.

¹⁰ Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998 ; 39 : 952-9.

¹¹ Talati R, Scholle JM, Phung OJ et al. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Report No.: 11(12)-EHC082-EF

¹² Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 ; (4):CD002217.

¹³ Nolan SJ, Marson AG, Weston J et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; (8) :CD001911. doi: 10.1002/14651858.CD001911.pub2

¹⁴ Nolan SJ, Marson AG, Weston J et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; 4:CD001769. doi: 10.1002/14651858.CD001769.pub3

- une revue de la littérature actualisée¹² de la Cochrane qui a évalué l'efficacité et la tolérance du phénobarbital par rapport à la phénytoïne utilisé en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielle ou tonico-cloniques généralisées
- une revue de la littérature actualisée¹³ de la Cochrane qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la carbamazépine par rapport à la phénytoïne utilisé en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielle ou tonico-cloniques généralisées
- une revue de la littérature actualisée¹⁴ de la Cochrane qui a évalué l'efficacité et la tolérance du valproate par rapport à la phénytoïne utilisé en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielle ou tonico-cloniques généralisées

Concernant l'indication dans la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave, le laboratoire a fourni 3 études^{15, 16, 17} :

- une méta-analyse¹⁵ qui a évalué l'efficacité des antiépileptiques dans la prévention des crises provoquées (dans les 7 jours post-chirurgie ou traumatisme) et non provoquées (plus de 7 jours après)
- deux revues systématiques de la littérature^{16, 17} issues de la Cochrane ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité des antiépileptiques dans la prévention de l'épilepsie post-traumatisme crânien pour une et post-craniotomie pour l'autre

08.1 Efficacité

8.1.1 Epilepsie : crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et crises partielles

Une revue systématique de la littérature actualisée de la Cochrane (Taylor et al. 2001)¹² a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du phénobarbital par rapport à la phénytoïne en monothérapie chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées.

Ont été sélectionnées les études randomisées contrôlées comparant la phénytoïne par rapport au phénobarbital en monothérapie, réalisées en aveugle ou en ouvert. Les patients inclus étaient soit atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée ou en rechute après l'arrêt d'un antiépileptique en monothérapie. Les critères de jugement évalués étaient le délai jusqu'à l'arrêt du traitement, le délai jusqu'à rémission de 12 mois et le délai jusqu'à première crise après randomisation (sans précision sur le caractère principal ou secondaire des critères dans la publication). Au total, parmi les 10 études contrôlées randomisées correspondant aux critères sélectionnés, les données individuelles n'ont été disponibles que pour 4 études incluant 599 patients. Les résultats ont suggéré davantage d'arrêts de traitement chez les patients traités par phénobarbital que chez ceux traités par phénytoïne (HR = 1,62 (IC_{95%} [1,22 ; 2,14]) avec cependant la mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études (chi deux = 9,34, p= 0,009). Il a été en revanche suggéré une absence de différence en termes de rémission (période sans crise) à 12 mois et de délai de 1^{ère} crise post-randomisation sans mise en évidence d'hétérogénéité entre les études pour ces deux critères.

Une revue systématique de la littérature actualisée issue de la Cochrane (Nolan et al. 2015)¹³ a évalué l'efficacité de la carbamazépine par rapport à la phénytoïne en monothérapie chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les patients inclus étaient soit atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée ou en

¹⁵ Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001 ; 42 : 515-24.

¹⁶ Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA et al.. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD009900. DOI: 10.1002/14651858.CD009900.pub2.

¹⁷ Weston J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD007286. DOI: 10.1002/14651858.CD007286.pub3.

rechute après l'arrêt d'un antiépileptique en monothérapie. Au total, parmi les 12 études correspondant aux critères sélectionnés, les données individuelles n'ont été disponibles que pour 4 études incluant 595 patients. Les résultats ont suggéré une absence de différence entre la carbamazépine et la phénytoïne sur le délai d'arrêt du traitement (critère de jugement principal, HR = 1,04 (IC_{95%} [0,78 ; 1,39], NS) et sur les critères de jugement secondaire : le délai de rémission à 12 mois (HR = 1,01 (IC_{95%} [0,78 ; 1,31], NS), le délai de rémission à 6 mois (HR = 1,11 (IC_{95%} [0,81 ; 1,37], NS); et le délai de première crise post-randomisation (HR = 0,85 (IC_{95%} [0,70 ; 1,04], NS). Les auteurs précisent néanmoins que les intervalles de confiance des hazard ratios sont larges et que la possibilité d'importantes différences existantes n'a pas été exclue.

Une revue systématique de la littérature issue de la Cochrane (Nolan et al. 2016)¹⁴ a évalué l'efficacité du valproate par rapport à la phénytoïne en monothérapie chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les patients inclus étaient soit atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée ou en rechute après l'arrêt d'un antiépileptique en monothérapie. Au total, parmi les 11 études correspondant aux critères sélectionnés, les données individuelles n'ont été disponibles que pour 5 études incluant 669 patients. Les résultats ont suggéré une absence de différence entre le valproate et la phénytoïne sur le délai d'arrêt du traitement (critère de jugement principal, HR = 1,09 (IC_{95%} [0,76 ; 1,55]), NS) et sur les critères de jugement secondaires : le délai de rémission à 12 mois (HR = 0,98 (IC_{95%} [0,78 ; 1,23], NS), le délai de rémission à 6 mois (HR = 0,95 (IC_{95%} [0,78 ; 1,15], NS) et le délai de première crise post-randomisation (HR = 0,93 (IC_{95%} [0,75 ; 1,14], NS). Les auteurs soulignent que la classification erronée des types de crises chez 49 % des patients atteints de crise généralisée a pu constituer un biais dans les résultats de cette évaluation.

8.1.2 Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (Temkin 2001)¹⁵ a évalué l'efficacité de 7 anti-épileptiques, dont la phénytoïne, dans la prévention des crises provoquées (dans les 7 jours post-chirurgie ou traumatisme) et non provoquées (plus de 7 jours après). Au total, 47 études cliniques ont été incluses dont 3 études (n=825 patients) ayant évalué la phénytoïne versus placebo (ou absence de traitement) dans la prévention des crises provoquées post-craniotomie et 4 études (n=880 patients) ayant évalué la phénytoïne dans la prévention des crises provoquées post-traumatisme crânien. Les résultats ont suggéré une efficacité de la phénytoïne versus placebo (ou absence de traitement) sur les crises provoquées après craniotomie (RR = 0,42 ; IC_{95%} [0,25 ; 0,71]) ou post-traumatisme crânien (RR = 0,33 ; IC_{95%} [0,19 ; 0,59]). Aucune donnée concernant des tests d'hétérogénéité entre les études n'est présentée dans la publication. Il est à noter également qu'aucune précision n'a été faite sur la formulation galénique de phénytoïne administrée dans les études (injectable ou per os).

Une revue systématique de la littérature issue de la Cochrane (Thompson et al. 2015)¹⁶ a comparé l'efficacité des traitements antiépileptiques (dont la phénytoïne) et agents neuroprotecteurs (tels que les antioxydants et les radicaux libres) par rapport au placebo (ou à la prise en charge standard) dans la prévention de l'épilepsie post traumatisme crânien, peu importe la sévérité du traumatisme. Les patients de tout âge ont été inclus. Au total, 10 études cliniques ont été incluses comprenant 2 326 patients. Parmi ces études, 5 ont évalué le pourcentage de patients ayant présenté une crise précoce après le traumatisme (critère de jugement principal) traités par antiépileptique par rapport au placebo (ou à la prise en charge standard) et ont inclus 987 patients. Trois études ont évalué la phénytoïne IV en dose de charge puis per os en traitement d'entretien, une étude a évalué la phénytoïne IV uniquement et une étude a évalué la carbamazépine. Les résultats poolés ont suggéré une diminution du risque de crise précoce sous traitement antiépileptique (phénytoïne ou carbamazépine) par rapport au placebo (ou à la prise en charge standard) (RR = 0,42, IC_{95%} [0,23-0,73] ; I²= 29 %). Deux études ont comparé des antiépileptiques (levetiracetam et valproate) avec la phénytoïne en administration IV uniquement. Aucune différence n'a été suggérée sur le risque de crise précoce entre les deux groupes (RR = 0,66, IC_{95%} [0,20 ; 2,12], I²= 29%).

Les auteurs concluent à une preuve de faible qualité de la réduction du risque de crise précoce post-traumatique avec un antiépileptique par rapport au placebo ou à la prise en charge standard. Aucune preuve n'a démontré l'efficacité dans la réduction du risque sur les crises tardives ou sur la mortalité. Aucune conclusion ne peut être rendue sur l'efficacité ou la tolérance de la phénytoïne en comparaison aux autres antiépileptiques.

Une revue systématique de la littérature issue de la Cochrane (Weston et al. 2015)¹⁷ a eu pour objectif d'établir l'efficacité et la tolérance des traitements antiépileptiques, dont la phénytoïne, utilisés en prévention des crises épileptiques suite à une craniotomie. Au total, 8 études cliniques ont été incluses comprenant 1 602 patients parmi lesquelles 7 études ayant évalué la phénytoïne par rapport au placebo ou à un autre antiépileptique (6 ont évalué la phénytoïne IV en dose de charge puis per os en traitement d'entretien et une a évalué la phénytoïne IV uniquement sur 3 jours post-opératoires). Seule une étude monocentrique ayant comparé la phénytoïne au placebo a suggéré une différence significative dans la survenue des crises précoces. Les 6 autres comparaisons ont été non significatives. Les auteurs concluent à un faible niveau de preuve pour suggérer l'efficacité ou non des antiépileptiques en prophylaxie dans la prévention des crises post-craniotomie au regard notamment des limites méthodologiques.

Au total, les données permettant d'établir l'efficacité de la phénytoïne dans les crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave sont limitées avec un faible niveau de preuve.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

La revue systématique de la littérature actualisée de la Cochrane (Taylor et al. 2001)¹² a suggéré davantage d'arrêts de traitement chez les patients traités par phénobarbital que chez ceux traités par phénytoïne (HR = 1,62 (IC_{95%} [1,22 ; 2,14]) avec cependant la mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études (chi deux = 9,34, p= 0,009). Compte-tenu de l'absence de différence significative suggérée en termes de délai de crise (à 12 mois ou 1^{ère} crise post-randomisation) entre les deux groupes, les auteurs ont suggéré un plus fort taux d'arrêts de traitement dans le groupe phénobarbital probablement en raison de ses effets indésirables.

Les revues systématique de la littérature actualisées issues de la Cochrane (Nolan et al. 2015 et 2016)^{13,14} ont suggéré une absence de différence en termes de délai d'arrêt de traitement entre la carbamazépine et la phénytoïne (HR = 1,04 (IC_{95%} [0,78 ; 1,39], NS) pour la première revue et entre le valproate et la phénytoïne (HR = 1,09 (IC_{95%} [0,76 ; 1,55]), NS) pour la seconde revue.

8.2.2 Données issues du RCP

« Des réactions cutanées potentiellement mortelles, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées ; le risque le plus élevé se situe au cours des premières semaines de traitement, et il est accru chez les patients porteur du gène HLA-B*1502.

La phénytoïne peut entraîner un syndrome d'hypersensibilité qui se manifeste généralement lors de la première exposition au médicament, l'intervalle moyen avant l'apparition se situant entre 17 et 21 jours. Parfois, ce syndrome s'exprime sous la forme d'un rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

On a pu observer chez certains patients sous phénytoïne une hépatotoxicité aiguë, potentiellement fatale, mais cela n'est pas fréquent. L'apparition des symptômes se produit généralement au cours des six premières semaines de traitement. Cela peut se présenter sous la forme d'une partie des symptômes du rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou seul avec d'autres signes et symptômes ; notamment : ictère, transaminases élevées, hépatomégalie, éosinophilie, et/ou leucocytose.

Bien que l'on n'ait pas établi de rapport de cause à effet, des rapports indiquent des cas de lymphadénopathie ayant entraîné un lymphome malin.

Les patients sous antiépileptiques sont exposés à un risque accru de comportements d'idées suicidaires.

La phénytoïne étant un antiépileptique dit « inducteur enzymatique », elle peut réduire la densité osseuse et donc accroître les risques d'ostéomalacie, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ; ce principalement au bout de 2 ans de traitement et chez les patients âgés de plus de 40 ans.

Des effets sur l'hématopoïèse et des anémies mégaloblastiques ont été rapportés lors de traitements à long terme par phénytoïne.

Dans le cadre d'un traitement à long terme, on observe souvent une hyperplasie des gencives, surtout chez les enfants et les adolescents. »

Concernant la grossesse :

« Il a été démontré, pour tous les anticonvulsivants, que le nombre global de malformations constatées chez les enfants issus de femmes épileptiques traitées, est 2 à 3 fois plus élevé que dans le reste de la population (environ 3 %). Les malformations les plus courantes liées à la phénytoïne sont : fente labiale et anomalies cardiovasculaires. La prise de phénytoïne au cours du premier trimestre de la grossesse expose le fœtus à un risque spécifique - le syndrome fœtal dû à l'hydantoïne - qui est associé à : anomalies cranio-faciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de la croissance intra-utérine et déficience intellectuelle.

La phénytoïne traverse la barrière placentaire

On a rapporté un certain nombre de cas au cours desquels l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse a entraîné une pathologie maligne chez l'enfant, essentiellement des neuroblastomes.

Des cas de chondrodysplasie ponctuée ont également été rapportés suite à une exposition prénatale à la phénytoïne.

La phénytoïne est tératogène chez le rat, la souris et le lapin.

Des cas d'hypocalcémie, de tétanie et d'hypophosphatémie ont été observés chez des enfants issus de mères épileptiques ayant pris de la phénytoïne pendant la grossesse.

Un cas de syndrome hémorragique a été observé chez un nourrisson. La vitamine K peut corriger cet effet.

L'utilisation de la phénytoïne peut entraîner une carence en vitamine D avec hypocalcémie, et une carence en acide folique ; il peut donc s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine D et de l'acide folique. Un dérèglement de l'équilibre phosphocalcique et une déminéralisation osseuse peuvent survenir mais cela reste rare.

Tenant compte des divers éléments cliniques observés :

- les bénéfices et les risques de l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse doivent être pesés.
- en cas de grossesse il est absolument nécessaire de réduire le dosage de la phénytoïne afin d'obtenir la dose strictement nécessaire pour prévenir l'apparition de crises pendant la grossesse.

Les femmes enceintes sous phénytoïne doivent être soigneusement suivies. En plus des précautions habituelles, il est nécessaire de faire attention aux concentrations sériques en phénytoïne, acide folique, vitamine D, et calcium. »

8.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2006 au 31 janvier 2012. Au cours de cette période, les syndromes de Stevens Johnson et les nécrolyses épidermiques toxiques ont été ajoutés au RCP. Il s'agit d'effets indésirables connus déjà mentionnés dans le RCP de la spécialité DI-HYDAN à base de phénytoïne.

08.3 Données de prescription

Les données d'utilisation de DIPHANTE n'étant pas disponibles, les données de prescriptions et de ventes de la spécialité DI-HYDAN sont présentées à titre indicatif.

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité DI-HYDAN 100 mg est estimé à 18 788. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

D'après les données GERS ville et hôpital, environ 138 806 boîtes de DI-HYDAN ont été vendues en 2018 parmi lesquelles 70 620 boîtes à l'hôpital et 68 186 boîtes en ville.

08.4 Résumé & discussion

A l'appui de la demande d'inscription de DIPHANTE, aucune étude clinique n'a été réalisée avec cette spécialité. Pour rappel, la spécialité DIPHANTE a été initialement mise à disposition sous le nom de DIPHANTOÏNE 100 mg, dans le cadre d'une importation à titre exceptionnel et transitoire de Belgique depuis avril 2014, afin de pallier la rupture d'approvisionnement de DI-HYDAN pour les indications « Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association ». DI-HYDAN est désormais disponible mais les importations se sont poursuivies pour que les patients actuellement équilibrés avec DIPHANTOÏNE/DIPHANTE puissent continuer à bénéficier de ce traitement et que de nouveaux patients puissent être traités, le cas échéant.

A noter que l'AMM de DIPHANTE a validé une indication dont ne dispose pas DI-HYDAN : « Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave ».

Les données fournies par le laboratoire sont issues de la littérature.

► Concernant l'indication d'épilepsie,

Les données reposent sur trois revues systématiques de la littérature issues de la Cochrane (Taylor et al. 2001, Nolan et al. 2015 et Nolan et al. 2016).

La revue systématique Taylor et al. 2001 a évalué l'efficacité du phénobarbital par rapport à la phénytoïne en monothérapie chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les résultats ont suggéré davantage d'arrêts de traitement chez les patients traités par phénobarbital que chez ceux traités par phénytoïne (HR = 1,62 (IC_{95%} [1,22 ; 2,14]) avec cependant la mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études (chi deux = 9,34, p= 0,009). Il a été en revanche suggéré une absence de différence en termes de rémission (période sans crise) à 12 mois et de délai de 1^{ère} crise post-randomisation sans mise en évidence d'hétérogénéité entre les études pour ces deux critères.

La revue Nolan et al. 2015 a suggéré une absence de différence entre la carbamazépine et la phénytoïne sur le délai d'arrêt du traitement (critère de jugement principal) et sur le délai de rémission à 12 mois, à 6 mois et le délai de première crise post-randomisation (critères secondaires) chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les auteurs précisent néanmoins que les intervalles de confiance des hazard ratios sont larges et que la possibilité d'importantes différences existantes n'a pas été exclue.

La revue Nolan et al. 2016 a suggéré une absence de différence entre le valproate et la phénytoïne sur le délai d'arrêt du traitement (critère de jugement principal) et sur le délai de rémission à 12 mois, à 6 mois et le délai de première crise post-randomisation (critères secondaires) chez des patients adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les auteurs soulignent que la classification erronée des types de crises chez 49 % des patients atteints de crise généralisée a pu constituer un biais dans les résultats de cette évaluation.

Il est à noter que la place de la phénytoïne dans l'indication d'épilepsie est établie depuis de nombreuses années en tant que traitement de seconde intention de par ses effets indésirables et l'existence d'alternatives mieux tolérées^{18,19,20}.

► **Concernant l'indication de prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave,**

Les données sont limitées. Les deux revues systématiques récentes de la littérature issue de la Cochrane (Thompson et al. 2015 et Weston et al. 2015) concluent à un faible niveau de preuve pour suggérer l'efficacité ou non des antiépileptiques en prophylaxie dans la prévention des crises post-craniotomie ou post-traumatisme crânien au regard notamment des limites méthodologiques.

08.5 Programme d'études

Selon le laboratoire, aucune nouvelle étude n'est en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Epilepsie : crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et crises partielles^{19,20}

Le choix du traitement antiépileptique dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, de l'histoire médicale du patient et de sa vulnérabilité aux profils d'effets indésirables des différents antiépileptiques.

Dans la prise en charge de l'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. L'association de molécules sera utilisée dans les épilepsies graves.

La phénytoïne constitue un traitement de seconde intention de par ses effets indésirables et l'existence d'alternatives mieux tolérées.

Dans les épilepsies partielles, la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine sont les traitements de première intention. La phénytoïne est un traitement de seconde intention chez l'adulte et l'enfant, soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement épileptique,

Dans les crises généralisées tonico-cloniques, la lamotrigine et le valproate de sodium sont les traitements de première intention. A noter que le valproate de sodium est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (cf. RCP de DEPAKINE). La phénytoïne n'est pas recommandée en cas d'absence ou de myoclonie ou en cas de suspicion d'épilepsie juvénile myoclonique.

Chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistance et invalidante, des alternatives thérapeutiques en dernier recours comme la neurochirurgie ou la stimulation du nerf vague peuvent être discutées.

¹⁸ HAS. Guide Affection de longue durée. Épilepsies graves. Juillet 2007.

¹⁹ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

²⁰ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

Place de DIPHANTE dans la stratégie thérapeutique : DIPHANTE est un traitement de seconde intention après échec des autres antiépileptiques dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles.

09.2 Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave

Les crises précoces ou crises épileptiques de la phase aiguë, après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien grave se définissent comme des crises convulsives survenant dans les 7 jours qui suivent l'intervention ou le traumatisme.

Concernant la prévention suite à un traumatisme crânien, le Collège des enseignants de Neurologie²¹ précise que la prévention systématique des crises convulsives n'est pas recommandée. L'administration d'anticonvulsivant peut être utile chez des patients à haut risque (Glasgow < 10 ; contusion corticale, embarrure, plaie craniocérébrale, survenue de convulsions au cours des 24 premières heures) avec un choix de l'antiépileptique qui sera guidé par le type de manifestation comitiale (généralisée ou partielle), sans recommandations de molécules spécifiques.

Les recommandations 2016 de la société française de réanimation (SFAR)²² mentionnent que chez les patients traumatisés crâniens graves adultes, il ne faut probablement pas administrer de médicament antiépileptique en prévention primaire, dans le but de diminuer l'incidence de l'épilepsie post-traumatique (précoce et tardive). Les arguments scientifiques ne permettent pas de recommander une prophylaxie anti-épileptique systématique dans le cadre du traumatisme crânien grave. Celle-ci peut néanmoins être envisagée en cas de facteur de risque et dans ce cas, le lévétiracétam sera préféré à la phénytoïne, compte tenu de ses effets secondaires moindres. En l'absence d'étude comparant différents traitements antiépileptiques dans le cadre du traitement d'une crise après traumatisme crânien grave, celui-ci doit être traité comme lors les autres pathologies susceptibles de générer une épilepsie

Concernant la prévention en neurochirurgie, l'Association de neuro-anesthésie-réanimation de langue française (ANARLF) a publié en 2012 une revue des recommandations²³ concernant la prophylaxie antiépileptique en neurochirurgie réglée. Elle préconise également de ne pas réaliser systématiquement une prophylaxie antiépileptique en neurochirurgie réglée en réservant celle-ci aux cas les plus à risque d'épilepsie (type astrocytome cortical, méningiome sphénoïdal ou parasagittal, avec antécédent d'épilepsie et œdème péri-tumoral ou effet de masse important...). Les molécules préférentiellement envisagées sont les molécules les plus étudiées : la phénytoïne, la carbamazépine et le lévétiracétam. Il est souligné que le lévétiracétam présente moins d'effet secondaires et d'interactions médicamenteuses, en précisant que cet avantage paraît faible pour un traitement d'une semaine mais que sa simplicité d'utilisation motive le plus souvent son choix. Le valproate est aussi utilisable, mais moins étudié dans cette indication. Il est précisé que la prise d'un traitement antiépileptique préopératoire devra être maintenue sans interruption et sans nécessité d'ajouter un autre traitement antiépileptique de façon systématique pour la couverture périopératoire.

²¹ Collège des enseignants de Neurologie. Orientation diagnostique et conduite à tenir devant un traumatisme craniofacial : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20orientation-diagnostique-conduite-tenir-devant-traumatisme-craniofacial> [consulté le 03/12/2018]

²² Geeraerts T., Velly L., Abdennour L. et al. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures) ; Anesth Reanim. 2016; 2: 431–453

²³ Engrand N, Osinski D. [Antiepileptic prophylaxis for elective neurosurgery]. Ann Fr Anesth Reanim. 2012 Oct;31(10):e235-46.

Les recommandations internationales^{24, 25} mentionnent la phénytoïne pour réduire l'incidence des crises post-traumatiques précoces chez les patients atteints de traumatisme sévère (perte de conscience prolongée, amnésie, hématome intracrânien ou contusion cérébrale au scanner et/ou fracture du crâne avec enfoncement). L'utilisation prophylactique d'antiépileptiques n'est en revanche pas recommandée pour prévenir les crises tardives (> 7 jours post lésion).

Il est à noter que deux spécialités à base de phénytoïne injectable disposent à ce jour d'une AMM :

- DILANTIN (phénytoïne sodique) dans la prévention des crises précoces survenant après une intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible,
- PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.

Ces spécialités sont réservées uniquement à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence (selon l'article R5121-96 du code de la santé publique) et sont inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis 1997 et 1998 (évaluation par la Commission le 22 octobre 1997 pour DILANTIN et le 21 octobre 1998 pour PRODILANTIN).

L'ANSM a par ailleurs informé d'une rupture de stock de DILANTIN 250 mg/5 ml depuis le 14 janvier 2018 et a rappelé également en janvier 2017 suite à des signalements d'usage hors AMM du PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) chez les enfants de moins de 5 ans, associés à un pourcentage plus élevé, en comparaison des autres groupes d'âge, de cas de surdosages d'issue fatale (arrêts cardiaques et/ou décès) que la spécialité PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique) n'était pas indiquée chez l'enfant de moins de 5 ans²⁶.

Place de DIPHANTE dans la stratégie thérapeutique : compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées de faible niveau de preuve en prévention et en traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou lésion crânienne grave et des recommandations mentionnant l'utilisation non systématique d'une prophylaxie antiépileptique (uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie^{21,22,23,24,25}) avec dans ces cas-là le lévétiracétam comme principale molécule citée par les recommandations nationales^{22,23}, DIPHANTE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

09.3 Phénytoïne et grossesse

Quelle que soit l'indication, le RCP de DIPHANTE précise que « pour tous les anticonvulsivants, il a été démontré que le nombre global de malformations constatées chez les enfants de femmes épileptiques traitées, est 2 à 3 fois plus élevé que dans le reste de la population (environ 3 %). Les malformations les plus courantes liées à la phénytoïne sont : fente labiale et anomalies cardiovasculaires. La prise de phénytoïne au cours du premier trimestre de la grossesse expose le fœtus à un risque spécifique - le syndrome fœtal dû à l'hydantoïne - qui est associé à : anomalies cranio-faciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de la croissance intra-utérine et déficience intellectuelle. [...]

Tenant compte des divers éléments cliniques observés :

- les bénéfices et les risques de l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse doivent être pesés.

²⁴ Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition. Neurosurgery. 2017 ; 80 : 6-15.

²⁵ Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003 ; 60 :10-6

²⁶ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prodilantin-75-mg-ml-fosphenytoine-sodique-Erreurs-medicamenteuses-pouvant-etre-d-issue-fatale-en-particulier-chez-les-enfants-ages-de-moins-de-5-ans-utilisation-hors-AMM-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- en cas de grossesse il est absolument nécessaire de réduire le dosage de la phénytoïne afin d'obtenir la dose strictement nécessaire pour prévenir l'apparition de crises pendant la grossesse.

Les femmes enceintes sous phénytoïne doivent être soigneusement suivies. En plus des précautions habituelles, il est nécessaire de faire attention aux concentrations sériques en phénytoïne, acide folique, vitamine D, et calcium. »

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Epilepsie : crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et crises partielles

- ▶ Les diverses formes d'épilepsie se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est modéré notamment au regard de son profil de tolérance.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité (cf. section 06. Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ Cette spécialité est un médicament de recours, utilisée après échec des autres alternatives antiépileptiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence,
- du besoin médical à disposer de nouvelles alternatives plus efficaces et mieux tolérées que celles déjà disponibles afin de réduire le taux toujours élevé d'épilepsies pharmacorésistantes,
- des données limitées en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux autres antiépileptiques,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de donnée d'impact sur l'organisation des soins,

DIPHANTE par rapport à la présentation DI-HYDAN déjà existante n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DIPHANTE est important dans l'indication de traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

10.1.2 Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave

► Les crises précoces suite à une agression cérébrale aiguë constituent un facteur de risque d'une épilepsie ultérieure pouvant être caractérisée par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.

► Au regard des données d'efficacité et de tolérance limitées de faible niveau de preuve, le rapport efficacité/effets indésirables de DIPHANTE dans cette indication est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité (cf. rubrique « 05.1. Comparateurs »).

► Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées de faible niveau de preuve en prévention et en traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou lésion crânienne grave et des recommandations mentionnant l'utilisation non systématique d'une prophylaxie antiépileptique recommandée (uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie^{21,22,23,24,25}) avec dans ces cas-là le lévétiracétam comme principale molécule citée par les recommandations nationales^{22,23}, DIPHANTE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence,
- du besoin médical considéré comme couvert de par l'utilisation non systématique d'une prophylaxie antiépileptique (uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie),
- des données limitées en termes de prophylaxie/traitement des crises précoces,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert,
- l'absence de données d'impact sur l'organisation des soins,

DIPHANTE par rapport à la présentation DI-HYDAN déjà existante n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DIPHANTE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans la solidarité nationale dans l'indication de prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association :

La Commission considère que DIPHANTE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association.

► Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave :

Sans objet

010.3 Population cible

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1 000²⁷, soit 334 900 à 469 000 patients épileptiques. Si l'on considère que l'efficacité de la monothérapie est assurée dans environ 60 à 70% des cas (avis d'expert), la population cible de DIPHANTE en monothérapie dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées et des crises partielles peut être estimée entre 200 900 à 328 300 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

²⁷ Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Rev Neurol 2004;160:22-30