

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**DIPHANTE** (phénytoïne sodique), anti-épileptique

Intérêt clinique important dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie en 2^e intention ou en association mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.

L'essentiel

- ▶ DIPHANTE a l'AMM dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association et dans la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.
- ▶ La phénytoïne est un traitement de 2^e intention dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées et partielles de par ses effets indésirables et l'existence d'alternatives mieux tolérées.
- ▶ Compte-tenu des données limitées 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 (lévétiracétam alors mentionné uniquement chez les patients à haut risque d'épilepsie), DIPHANTE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Stratégie thérapeutique**■ Epilepsie : crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et crises partielles**

Dans la prise en charge de l'épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en 1^{ère} 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 est utilisée dans les épilepsies graves.

Dans les épilepsies partielles, la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine sont les traitements de 1^{ère} intention. Dans les crises généralisées tonico-cloniques, la lamotrigine et le valproate de sodium sont les traitements de 1^{ère} intention.

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

La prévention systématique des crises convulsives suite à un traumatisme crânien 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. Le lévétiracétam sera préféré à la phénytoïne compte tenu de ses effets indésirables moindres.

Concernant la prévention en neurochirurgie, les recommandations nationales préconisent 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 la phénytoïne, la carbamazépine et le lévétiracétam, en soulignant que le lévétiracétam présente moins d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

DIPHANTE est un traitement de 2^e intention après échec des autres antiépileptiques dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées et des crises partielles de par ses effets indésirables et l'existence d'alternatives mieux tolérées

DIPHANTE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des crises précoces pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou lésion crânienne grave.

Données cliniques

- Dans l'indication d'épilepsie, les données reposent sur trois revues systématiques de la littérature. La revue Taylor et al. 2001 a suggéré davantage d'arrêts de traitement chez des adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées 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. 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 pour ces critères.
- Les revues Nolan et al. 2015 et Nolan et al. 2016 ont suggéré respectivement une absence de différence entre la carbamazépine et la phénytoïne pour la première et entre le valproate et la phénytoïne pour la seconde 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 adultes et enfants atteints de crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques généralisées. Les auteurs de la revue Nolan et al. 2015 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. Les auteurs de la revue Nolan et al. 2016 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.
- Dans l'indication en neurochirurgie et/ou lésion crânienne grave, deux revues systématiques de la littérature 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DIPHANTE est :
 - important dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association
 - 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
- 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.
- Avis :
 - favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de deuxième intention ou en association
 - défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2019 (CT-17121)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »