

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 décembre 2013

### DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable

Boîte de 60 (CIP : 34009 303 030 3-0)

Laboratoire PRIMIUS LAB LIMITED

DCI	phénytoïne
Code ATC (2012)	N03AB02 (anti-épileptiques)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>Epilepsie :</b>  <b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit en monothérapie,</li> <li>• soit en association à un autre traitement antiépileptique: <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.</li> <li>- traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Chez l'enfant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit en monothérapie,</li> <li>• soit en association à un autre traitement antiépileptique: <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.</li> <li>- traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Traitement de la névralgie du trijumeau. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 06 mai 1988
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2012 N                    Système nerveux N03                Anti-épileptiques N03A              Anti-épileptiques N03AB            Dérivés de l'hydantoïne N03AB02        Phénytoïne

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par reconduction tacite pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2009.

Dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu de DI-HYDAN était :

- modéré dans la seule l'indication retenue, à savoir l'épilepsie en date du 14 février 2001.
- important dans l'épilepsie et faible dans la névralgie du trijumeau en date du 2 avril 2003.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Epilepsie:

Chez l'adulte:

- 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.

Chez 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.

Traitement de la névralgie du trijumeau. »

## 03.2 Posologie

« Il convient d'établir la posologie de DI-HYDAN et de la modifier s'il y a lieu en tenant compte des effets observés, de la tolérance propre à chaque malade et si possible des taux sanguins.

Adultes:

2 à 6 mg /kg et par jour en 1 ou 2 prises.

La dose usuelle moyenne est de 3 comprimés par jour.

La dose de 5 à 6 comprimés, parfois nécessaire, ne sera jamais dépassée.

Enfants:

3 à 8 mg/kg et par jour en 1 ou 2 prises.

De 5 à 10 ans, 1 à 2 comprimés en traitement d'attaque, puis il conviendra de déterminer la posologie appropriée.

Très jeunes enfants: la dose initiale sera d'un 1/2 comprimé deux fois par jour, puis adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le comprimé doit être écrasé avant administration. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité concernant DI-HYDAN.

Il a été identifié 3 revues de la littérature<sup>1,2,3</sup> ne modifiant pas les données disponibles sur la phénytoïne dans l'indication épilepsie.

Dans l'indication névralgie du trijumeau, une revue systématique de la littérature<sup>4</sup> n'a pas permis d'identifier de donnée clinique pertinente permettant d'étayer l'utilité de la phénytoïne dans cette indication. Cette revue Cochrane n'a pas identifié d'étude clinique randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, conduite sur une durée supérieure à 8 semaines avec la phénytoïne dans les douleurs neuropathiques chroniques incluant la névralgie du trijumeau.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2008 au 6 mai 2011). Leur analyse n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis le précédent avis de la Commission, en date du 2 avril 2003.

► Le profil de tolérance de DI-HYDAN n'est pas modifié. Les principaux effets indésirables mentionnés au RCP sont : hypersensibilité, nausées, vomissement, vertiges, troubles visuels, ataxie, confusion mentale, syndrome cérébellovestibulaire, gingivite hypertrophique, troubles hématologiques (notamment des complications rares et parfois fatales : thrombocytopénie, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopenie), troubles cutanés (notamment rash cutané).

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Il est à noter que DI-HYDAN avait fait l'objet de rupture d'approvisionnement suite à la suspension administrative en décembre 2011 des activités pharmaceutiques des laboratoires Alkopharm/Génopharm, qui fabriquaient/exploitaient une trentaine de médicaments, dont DI-HYDAN<sup>5</sup>. En mars 2012, une alternative thérapeutique, DIPHANTOINE 100 mg, comprimés quadrisécables, (phénytoïne sodique), du laboratoire Kela Pharma, avait été importée à titre exceptionnel et transitoire de Belgique. La remise à disposition normale de DI-HYDAN est effective depuis le 02 mai 2013.

---

<sup>1</sup> Tudur Smith C et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911. DOI: 10.1002/14651858.CD001911.

<sup>2</sup> Nolan SJ et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD001769. DOI:10.1002/14651858.CD001769.pub2.

<sup>3</sup> Nolan SJ et al. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD003615. DOI: 10.1002/14651858.CD003615.pub3.

<sup>4</sup> Birse F et al. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD009485. doi: 10.1002/14651858.CD009485.pub2. Review.

<sup>5</sup> ANSM. Les médicaments DI-HYDAN et ALKONATREM devraient être à nouveau disponibles en pharmacies à partir de la deuxième quinzaine de février 2013 - Point d'information. 13 février 2013.

Selon les données IMS en cumul mobile annuel août 2013, DI-HYDAN a fait l'objet d'environ 21000 prescriptions.

Selon les informations transmises par le laboratoire exploitant actuel, 265 000 boîtes de DI-HYDAN sont vendues par an.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte :

➤ **Dans l'indication « épilepsie » chez l'adulte et l'enfant, soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique**

Le traitement doit être adapté au type de crise aux éventuelles comorbidités et aux autres traitements. La monothérapie doit être privilégiée, néanmoins, la polythérapie est souvent utilisée dans les épilepsies graves.

Les effets indésirables de la phénytoïne et l'existence d'alternatives mieux tolérées limitent son utilisation aux échecs d'autres médicaments anti-épileptiques.

Dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, la phénytoïne peut s'envisager après échec des autres antiépileptiques<sup>6</sup>.

Dans les crises généralisées tonico-cloniques, l'utilisation de la phénytoïne n'est pas recommandée en cas d'absence ou de myoclonie ou en cas de suspicion d'épilepsie juvénile myoclonique<sup>6,7</sup>.

➤ **Dans l'indication « traitement de la névralgie du trijumeau »**

Le traitement médical de référence est la carbamazépine<sup>8,9,10,11,12</sup>.

La phénytoïne (300 mg/jour) est pratiquement abandonnée dans la névralgie du trijumeau à cause de ses effets indésirables (Sindou et al, 2007<sup>8</sup>) et elle n'est plus mentionnée comme traitement de la névralgie du trijumeau dans les recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie (2010)<sup>9</sup>.

La phénytoïne n'a donc plus de place dans la stratégie thérapeutique de la névralgie du trijumeau

---

<sup>6</sup> National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

<sup>7</sup> HAS. Guide Affection de longue durée. Épilepsies graves. Juillet 2007.

<sup>8</sup> SINDOU M et al. Aspects cliniques et thérapeutiques des névralgies essentielles du trijumeau et du glossopharyngien, EMC (Elsevier Masson), Neurologie, 17-023-A-80, 2007.

<sup>9</sup> Neuropathic pain: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: N. Attal et al.; EJoN, Volume 17, 2010

<sup>10</sup> Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Fiche de transparence. La prise en charge des douleurs neurogènes. Juin 2010

<sup>11</sup> van Kleef M. et al. Trigeminal neuralgia. Pain Practice, Volume 9, Issue 4, 2009 252–259.

<sup>12</sup> NICE. Neuropathic pain – pharmacological management. November 2013.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 avril 2003 doivent être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

➤ **Dans l'indication « épilepsie » chez l'adulte et l'enfant, soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique**

▮ 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 moyen, notamment du fait de l'existence d'effets indésirables fréquents limitant l'observance du traitement.

▮ Cette spécialité est un médicament de recours, utilisée après échec des autres alternatives antiépileptiques.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

➤ **Dans l'indication « traitement de la névralgie du trijumeau »**

▮ Les douleurs résultant des névralgies du trijumeau sont très intenses. Ces pathologies sont rares mais très invalidantes. Elles peuvent prendre un caractère chronique. Leur retentissement peut être important et à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est faible.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le traitement médical de référence de la névralgie essentielle du trijumeau est la carbamazépine. La phénytoïne n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la névralgie du trijumeau.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DI-HYDAN :**

- **reste important dans l'indication épilepsie :**

Chez l'adulte:

- 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.

Chez 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.

- **est insuffisant dans le traitement de la névralgie du trijumeau.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

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

Chez l'adulte:

- 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.

Chez 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.

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication du traitement de la névralgie du trijumeau.**

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

### **► Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.