

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

**DOGMATIL 200 mg, comprimé sécable**

Boîte de 12 (CIP : 34009 303 288-0 4)

**DOGMATIL 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule(IM)**

Boîte de 6 (CIP : 34009 303 287- 4 3)

**DOGMATIL 0,5 g/100 ml, SANS SUCRE, solution buvable**

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 303 290-5 4)

**DOGMATIL 50 mg, gélule**

Boîte de 30 (CIP : 34009 303 289-7 2)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Sulpiride
Code ATC (2012)	N05AL01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b><u>DOGMATIL 200 mg comprimé</u></b> Etats psychotiques aigus et chroniques</p> <p><b><u>DOGMATIL 100 mg/2 ml solution injectable IM</u></b> Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques</p> <p><b><u>DOGMATIL 0,5 mg/100 ml solution buvable</u></b> <u>chez l'adulte</u> Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles <u>chez l'enfant</u> Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques</p> <p><b><u>DOGMATIL 50 mg gélule</u></b> <u>chez l'adulte</u> Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. <u>chez l'enfant</u> Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant de plus de 6 ans, notamment dans le cadre des syndromes autistiques.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	DOGMATIL 0,5 g/100 ml solution buvable : 08/07/1974 DOGMATIL 50 mg gélule : 03/12/1973 DOGMATIL 200 mg comprimé sécable : 11/03/1974 DOGMATIL 100 mg/2 ml solution injectable IM : 20/09/1973
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux N05 : Psycholeptiques N05A : Antipsychotiques N05AL : Benzamides N05AL01 : Sulpiride
----------------	--

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 4 novembre 2008).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### DOGMATIL 200 mg comprimé

« Etats psychotiques aigus

Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

### DOGMATIL 100 mg/2 ml solution injectable

« Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

### DOGMATIL 0,5 mg/100 ml solution buvable

« Chez l'adulte : Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Chez l'enfant : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques. »

### DOGMATIL 50 mg gélule

« Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant de plus de 6 ans notamment dans le cadre des syndromes autistiques. »

## 04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

---

Les conclusions du précédent avis de réinscription de la gamme DOGMATIL du 17 janvier 2007 étaient les suivantes :

« En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par Dogmatil 200 mg, comprimé sécable et Dogmatil 100 mg/2 ml, solution injectable (IM) en ampoule reste important dans les indications de l'AMM.

Le service médical rendu par Dogmatil 0,5 g/100 ml sans sucre, solution buvable et Dogmatil 50 mg, gélule :

- est modéré dans le traitement des troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant (> 6 ans pour Dogmatil 50 mg, gélule). La Commission de la Transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles relatives au sulpiride dans cette indication et d'une place mal définie des neuroleptiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant (avis d'experts) ;
- est faible dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles compte tenu du caractère très limité des données disponibles dans cette indication et de la place restreinte de Dogmatil pour la prise en charge de l'anxiété.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. »

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse de la Cochrane comparant le sulpiride au placebo chez des patients atteints de schizophrénie. Deux études ont été incluses (113 patients)<sup>1</sup>. Globalement, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre sulpiride et le placebo. Les auteurs ont conclu que le niveau de preuve de la supériorité du sulpiride par rapport à un placebo est faible et que la pratique clinique doit s'appuyer sur d'autres sources que les essais cliniques jusqu'à la mise à disposition de résultats plus robustes.

Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique concernant le sulpiride dans les autres indications.

### 05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007, les principaux rectificatifs d'AMM concernant la tolérance de sulpiride ont été les suivants :

A la rubrique « effets indésirables » :

- Ajout des troubles cardiaques suivants « arythmies ventriculaires telles que tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque, mort subite »,
- Les facteurs de risques de prolongation de l'intervalle QT ont été mis à jour,
- Ajout des mentions : « Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques »,
- Ajout de « potentiellement fatal » pour le syndrome malin des neuroleptiques,
- Ajout des effets indésirables : troubles hépato-biliaires, troubles cutanés, convulsions.

---

<sup>1</sup> Omori I, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD007811.

A la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- la nécessité d'une utilisation avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral,
- le risque de mortalité augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques,
- le risque thromboembolique veineux avec les antipsychotiques,
- la nécessité d'une surveillance glycémique appropriée chez les patients diabétiques et les patients ayant des facteurs de risque de diabète.

La rubrique « Grossesse » a été mise à jour concernant l'exposition au sulpiride qui de « non recommandée » est devenue « envisageable quel que soit le terme de la grossesse » :

- « L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier du sulpiride. » ;
- « En conséquence, l'utilisation du sulpiride est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus. »

### 05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 21 031 prescriptions de DOGMATIL comprimé 200 mg, 96 352 prescriptions de DOGMATIL gélule 50 mg et 11 847 prescriptions de DOGMATIL 0,5 mg/100 ml solution buvable.

Le nombre de prescriptions de DOGMATIL solution injectable IM est trop faible pour figurer dans le panel.

### 05.4 Stratégie thérapeutique

#### 5.4.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques (DOGMATIL 200 mg comprimé)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie<sup>2,3,4,5</sup>. Le sulpiride sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

#### 5.4.2 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (DOGMATIL solution injectable IM)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide<sup>2</sup>. Le sulpiride par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

<sup>2</sup> Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

<sup>3</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009

<sup>4</sup> Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.

<sup>5</sup> Barnes TRF et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology* 25(5) 567-620

### **5.4.3 Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte (DOGMATIL solution buvable et DOGMATIL 50 mg gélule)**

Les antipsychotiques ne sont pas un traitement recommandé en première intention dans la prise en charge médicamenteuse en aigu des troubles anxieux de l'adulte compte-tenu de leurs effets indésirables, des données limitées concernant leur efficacité et des alternatives thérapeutiques disponibles (antidépresseurs ISRS et IRSN ou benzodiazépines)<sup>6,7</sup>. Les antipsychotiques restent un traitement de recours en cas de trouble anxieux sévère dans le cadre d'une prise en charge psychiatrique spécialisée. Le sulpiride reste une option thérapeutique dans cette situation.

### **5.4.4 Troubles graves du comportement chez l'enfant notamment dans le cadre des syndromes autistiques (DOGMATIL solution buvable et DOGMATIL 50 mg gélule chez l'enfant de plus de 6 ans)**

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique<sup>8</sup>.

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs<sup>9</sup>. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

---

<sup>6</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder in adults. London: NICE; 2011.

<sup>7</sup> Bandelow B et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. World J Biol Psychiatry 2008;9:248-312.

<sup>8</sup> Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

<sup>9</sup> D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 60 (2012) 52-61

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 janvier 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 1) Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le sulpiride entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par DOGMATIL 200 mg comprimé reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.**

#### 2) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

Le sulpiride entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par DOGMATIL solution injectable IM reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.**

#### 3) Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte

Les troubles anxieux sévères peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le sulpiride entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques (notamment les antidépresseurs).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par DOGMATIL solution buvable et gélule reste faible dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété en cas d'échec des thérapeutiques habituelles chez l'adulte.**

#### 4) Troubles graves du comportement chez l'enfant notamment dans le cadre des syndromes autistiques (DOGMATIL solution buvable et DOGMATIL 50 mg gélule chez l'enfant de plus de 6 ans)

Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retiennent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.

Le sulpiride entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou sont entourés.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par DOGMATIL solution buvable et gélule 50 mg reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement chez l'enfant notamment dans le cadre des syndromes autistiques.**

**La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.**

## 06.2 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 les indications de l'AMM.**

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

► **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.