



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - ACEMAP 20 mg (penfluridol) (CT-21191)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il reste le dossier qui n'a pas pu être fait ce matin : ACEMAP. Je vois que Sylvie est connectée. Je l'en remercie. Y a-t-il encore assez de membres ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Si personne ne se lève, j'ai 17 votants.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Vous êtes obligés de rester, on ferme les portes à clé, on va essayer d'aller vite. C'est un dossier qui ne devrait pas trop poser de problème.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'inscription de ACEMAP, une spécialité à base de penfluridol, 20 milligrammes, en comprimé. C'est une molécule antipsychotique de première génération à longue durée d'action, administrable par voie orale de manière hebdomadaire. Le laboratoire sollicite une inscription sur les listes Ville et collectivités dans l'indication AMM, à savoir dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes. Ce produit a obtenu une AMM décentralisée le 31 octobre 2023 sur la base d'un usage médical bien établi.

Il faisait l'objet d'une importation à titre exceptionnel et transitoire depuis 2013 jusqu'en 2025, suite à l'arrêt de commercialisation de SEMAP, une spécialité également à base de penfluridol 20 milligrammes en comprimé, dont la commercialisation a été arrêtée en 2007. Il avait une indication AMM plus large que l'indication d'ACEMAP, à savoir : Les états psychotiques chroniques : schizophrénies, dépressions chroniques non schizophréniques. Lors de sa dernière évaluation qui était un renouvellement d'inscription en 2007, la Commission avait considéré que le SMR restait important.

Pour revenir à la demande pour ACEMAP, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V par rapport aux neuroleptiques injectables de longue durée d'action, et il ne revendique pas d'ISP.

Concernant les données fournies c'étaient des études bibliographiques. Nous avons retenu une revue Cochrane qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du penfluridol dans le traitement de la schizophrénie ou d'un trouble psychique par rapport au placebo, à d'autres antipsychotiques, ou aucune intervention. Les critères de jugement ont été l'amélioration du score CGI qui est un score d'état global d'état de santé, et le besoin d'antipsychotiques supplémentaires.

Nous avons sollicité l'expertise de Madame Viaux. Il n'y a pas de contribution d'association de patients pour ce dossier.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Sylvie, on t'écoute.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- J'ai fait bref. Quand vous avez vu, il n'y a pas beaucoup de choses.

Un bref rappel, mais je pense que vous savez tout ce que c'est que la schizophrénie, on l'avait déjà présentée. Il y a les symptômes positifs, les idées délirantes, les hallucinations ou les symptômes négatifs qui sont plutôt l'émoussement de la vie psychique, émotionnelle et

sociale. Le SEMAP a une indication par rapport à ces deux types de symptômes, ce qui n'est pas forcément le cas de tous. Il y a fréquemment des comorbidités. On est sur 0,7 % de la population mondiale. En France, ça représente à peu près 600 000 personnes, avec un pic d'apparition entre 18 et 25 ans, et un *sex-ratio* qui est de 1 à 1,4 selon les études. Il y a beaucoup de surmortalité et surmorbidity, avec une espérance de vie qui est diminuée de 16 ans chez les hommes et de 14 ans quasiment chez les femmes aussi. Je vous passe un peu de tout cela. On en a déjà parlé pour l'ABILIFY.

La stratégie thérapeutique est un peu en trois temps. Il y a la phase psychotique aiguë où l'on utilise tout ce que l'on peut. Il y a pas mal de médicaments de nouvelle génération, mais aussi les premières générations. On parle souvent de la première et de la deuxième génération, mais les antipsychotiques typiques ou atypiques. Le SEMAP et l'ACEMAP font partie de la première génération. Il y a plus d'effets secondaires, mais qui sont bien connus. On utilise un peu les deux en phase aiguë. Il y a ensuite la phase de stabilisation qui dure six à huit mois, et la phase de stabilité et d'entretien. C'est plus sur cette troisième phase que se situe ce médicament, en particulier avec cette question de la problématique de l'observance et des rechutes qui sont fréquentes. C'est la tolérance. Souvent, on a beaucoup de réhospitalisation ou de rechute dues à l'arrêt des traitements. C'est un point vraiment important dans la stratégie thérapeutique.

Comme disait la cheffe de projet, on n'avait pas grand-chose dans le dossier puisqu'on a uniquement cette étude Soares. Il y en avait d'autres qui étaient vraiment peu adaptées. Elle date de 2012, mais elle reprend des études qui datent des années 70 et 80. Elle compare les médicaments, la molécule puisqu'on n'est pas sur l'ACEMAP. On est sur le penfluridol, qui était plutôt le SEMAP à l'époque, qui comparait soit versus placebo, soit versus les antipsychotiques de première génération à libération immédiate, sur 24 heures, et aux antipsychotiques à libération prolongée, mais qui sont des premières générations peu utilisées. Je vous l'ai remis dans la diapositive d'avant, mais ce ne sont pas les médicaments qu'on utilise le plus en ce moment. Le MODECATE, **FLUANXOL**. Ils existent toujours, le eractyle aussi. Mais sur les dernières études des molécules qu'on a regardées, on comparait plutôt au **XEPLION**, au **RISPERIDALCONSTA** et à l'ABILIFY **MAINTENA**. Là, on n'a aucune comparaison par rapport à ces médicaments qui sont actuellement les plus utilisés en libération prolongée.

On est sur un besoin médical partiellement couvert, puisqu'effectivement, sur les patients stabilisés, on n'a que des médicaments avec injection intramusculaire. C'est la seule molécule existante qui permet une administration per os qui a une durée d'action d'une semaine à peu près grâce à sa pharmacocinétique.

En allant assez rapidement, il y avait un petit biais de population étudiée. Puisque sur cette étude, qui était plutôt une revue de la littérature, on avait des populations de patients qui étaient essentiellement hospitalisés. Il n'y avait plus de patients avec une comorbidité habituelle. Depuis que je vous ai rendu le rapport, je suis tombée sur un article de la revue du praticien. Comme je ne connaissais pas très bien ce médicament, j'ai tout de même pas mal recherché, et j'ai compris pourquoi je ne le connaissais pas bien. Il est beaucoup utilisé par les équipes mobiles, en particulier pour les SDF, les gens dans la rue. Il y a eu une pétition au moment où il y a eu cette rupture. La rupture est aussi due à des changements de laboratoire.

Le fait qu'il ait été peu mis en avant, mais il était vraiment utilisé dans cette indication pour des patients qui ont des compliances vraiment très difficiles et qui ne vont pas accepter d'injection IM en particulier.

Les limites de ce qu'on avait là, c'est qu'on est sur des études des années 70 et 80, avec des méthodologies qui sont moins robustes qu'actuellement. Par exemple, il n'y avait pas de données sur les randomisations. Après, les éléments étaient assez nets. Les résultats versus placebo sont très nets. Il a la même sécurité que les autres antipsychotiques de première génération connus. Par contre, il y a une supériorité vis-à-vis de la tolérance et de l'observance par rapport aux autres. Les résultats sur cette étude sont assez nets. Comme je vous l'ai déjà dit, on n'avait pas de comparaison vis-à-vis des antipsychotiques de deuxième génération à longue durée, mais qui n'existaient effectivement pas trop dans les années 80. C'est aussi normal.

Il y a un impact sur la morbi-mortalité. Oui, puisque quand on parle des rechutes, des effets secondaires à long terme, des comorbidités induites, c'est essentiellement dû à l'arrêt des traitements. On peut considérer qu'il y a un impact sur la morbi-mortalité, un impact sur l'organisation des soins, puisque cela permet une meilleure observance et mieux toléré. Il n'y a pas nécessité d'intervention d'infirmières ou de CMP pour prendre le médicament. On peut même se demander pourquoi il n'a pas été mis un peu plus en avant. Il y a un impact sur la qualité de vie, puisque les patients sont plus autonomes et le traitement est moins intrusif. Il se situe dans la phase d'entretien au niveau de la stratégie thérapeutique et la population cible est estimée par le laboratoire.

À la fois, ils disaient que cela peut toucher 300 000 patients, mais que c'était plutôt 2 500 qu'ils mettaient en évidence dans leur proposition. Il y avait des petites recommandations particulières qui étaient surtout indiquées par le Vidal sur les populations âgées, puisqu'il y a un passage hépatique et il n'y avait pas de données chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Pour répondre à la demande, l'apport thérapeutique est essentiel de l'ACEMAP. Il faut continuer à proposer cette molécule à un certain nombre de patients qui la prennent actuellement, qui seraient sinon en rupture s'il n'y a pas d'équivalent. La pharmacocinétique, c'est une molécule d'absorption orale, et l'amélioration d'adhésion au traitement et son acceptabilité. Par contre, c'est un antipsychotique de première génération et on aimerait bien avoir des données par rapport aux antipsychotiques de deuxième génération à libération prolongée qui sont utilisés actuellement. Le SMR demandé est important. Je me suis posé la question d'un modéré, puisqu'on n'avait pas beaucoup de données récentes. Après, l'alignement au SEMAP, c'est plutôt important. La logique serait donc peut-être d'aligner par rapport au SEMAP. Et, il n'y avait pas d'ASMR revendiquée.

Voilà, si vous avez des questions.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Merci. Une question de Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Tu insistes beaucoup sur le fait que le risque de rechute du fait de l'arrêt ou de la discontinuité du traitement est important. Je ne m'en rends pas

compte, mais le fait qu'on donne un médicament per os ne contribue-t-il pas au fait que les malades ne vont pas le prendre ?

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Le risque, c'est l'oubli, c'est surtout ça. Mais sur la prise quotidienne, le risque est plus important. On peut considérer que c'est plutôt favorable de passer per os. L'IM, c'est tout de même très contraignant. Il faut qu'ils aillent au CMP. Il y a les avantages et les inconvénients. Ils voient l'infirmière une fois par mois. C'est tout de même un avantage. Mais c'est vrai que surtout les populations jeunes, l'idée d'avoir une injection IM tous les mois, c'est quelque chose qui souvent les rebute tout de même. Ils insistaient aussi dans l'article sur les équipes mobiles, c'est qu'effectivement, toutes les personnes à la rue, on en a tout de même un certain nombre qui sont des psychiatriques, c'est impossible pour eux d'envisager qu'on leur fasse une IM dans ce cadre. C'est vraiment un des traitements privilégiés par rapport à cela. Effectivement, il y a du pour et un contre.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Aux HPN de tout à l'heure, c'est le fait que là, ça les oblige à venir tout de même voir quelqu'un.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, on va les amener à ça progressivement, mais c'est une phase intermédiaire. Ça a un intérêt dans la stratégie thérapeutique pour les amener progressivement à d'autres molécules, et une phase d'entretien qui peut parfois durer quelques années avant qu'ils accèdent à autre chose.

Un intervenant.- Pourquoi ce médicament est-il présenté si tardivement dans son historique puisqu'il existe depuis des années ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y avait le SEMAP qui était inscrit, mais il n'est plus du tout disponible.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, la firme a fermé, parce qu'elle a eu des problèmes par rapport à d'autres médicaments. C'était une rupture, mais pas du tout par rapport à lui, mais par rapport à d'autres médicaments.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'histoire du SEMAP, c'est qu'en 2007, le laboratoire qui commercialisait SEMAP a souhaité un arrêt de commercialisation mondiale. On allait chercher le SEMAP sur le marché belge. En parallèle, au niveau France, on a demandé à ce que le laboratoire qui commercialisait SEMAP cède l'AMM à un autre laboratoire, ce qui a été le cas. Il y a donc eu une nouvelle commercialisation avec un nouveau laboratoire, sauf que ce laboratoire a été lui aussi suspendu. En 2011, on a écoulé les stocks et une association a été montée pour chercher du penfluridol ailleurs et on a trouvé l'ACEMAP en 2013 aux Pays-Bas. Durant tout ce temps, effectivement, elle a été importée, mais je n'ai pas plus d'informations.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- C'était d'Inde, je crois, non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le SEMAP venait surtout des Pays-Bas. Après, l'ANSM a demandé au laboratoire de déposer quelque chose de plus pérenne via une AMM.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- D'ailleurs, c'est souligné par Soares en article. C'est un médicament qui n'était pas très cher. Pour les laboratoires, il avait moins d'intérêt.

On a ce problème avec d'autres molécules en psychiatrie. Je pense à l'ATARAX qu'on utilise beaucoup, mais qui n'est pas très intéressant pour les laboratoires parce qu'il n'est pas cher. Il y a peu d'études dessus, mais il est tout de même utilisé. On a un gros souci sur ces questions parce qu'il n'y a aucune étude de réévaluation de ces antipsychotiques, alors qu'ils sont tout de même utilisés au quotidien. Je ne sais pas si on pourrait demander d'une autre manière qu'il y ait tout de même un suivi. Après, les effets secondaires décrits sont ceux typiques des antipsychotiques de première génération.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur les données d'utilisation par l'ANSM, j'ai pu voir qu'entre 2014 et 2018, il y a eu 500 boîtes par an qui étaient vendues. Après, j'avais demandé s'il y avait des nouvelles données de tolérance, des signaux de tolérance. Ils m'ont rapporté 40 cas de pharmacovigilance qui avaient été enregistrés, mais aucun n'a été remonté en tant que cas marquant.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Les effets indésirables principaux sont des signes extrapyramidaux qui sont en général bien contrôlés par les antiparkinsoniens, comme les antipsychotiques de première génération classique, et/ou la diminution de la dose.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Céline.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Vous avez en partie répondu à ma question. J'avais vu que ce produit était disponible en rétrocession en distribution en pharmacie hospitalière le temps de, puisqu'il y avait rupture de stock. Au final, c'est là pour rendre service sur une rupture de stock. Le laboratoire, par rapport à son estimation de population, vous l'avez complété avec les chiffres de nombre de boîtes par an. C'est ce que l'on estime qui est rétrocedé, j'imagine, à l'heure actuelle. Ce n'est vraiment pas beaucoup de patients.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Non, mais ça mériterait d'être plus... Honnêtement, j'ai recherché parce que ce n'est pas un médicament que j'avais beaucoup utilisé. Ce que j'ai pu lire un peu plus dans la presse, sur le Quotidien du médecin, il y a des défenseurs, des riches où des gens l'utilisent. C'est souvent des anciennes molécules. On a tout de même un panel dans les antipsychotiques anciens assez large. Après, c'est aussi des habitudes et le fait que ce ne soit pas très connu et pas très enseigné. Honnêtement, ce n'est pas un des médicaments qui est enseigné, puisque c'est un ancien médicament. Les laboratoires, forcément, viennent beaucoup plus présenter les nouvelles générations. C'est un peu délaissé par rapport à ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Mais c'est le seul à longue durée d'action par voie orale, que ce soit première ou deuxième génération.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- C'est ça. Il n'y en a pas dans les nouvelles générations.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour mieux cerner le concept, peut-on dire que l'ACEMAP est un hybride du SEMAP ou pas ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question que je viens de poser à Charlotte. Je ne comprenais pas pourquoi il y avait des princeps alors que...

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Elle a répondu quoi, Charlotte ?

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Elle n'a pas la même couleur. Ils ont choisi vert, je me suis même demandé quel était le vert, parce qu'il y a des verts qui ne sont pas très agréables pour certains patients. Ils ont dit qu'il y avait quelques petits changements comme ça. C'est ce que j'ai lu Sinon c'est le même produit actif, la même présentation.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a deux choses qui ont changé. L'indication est moins large, mais l'ANSM tend de plus en plus à avoir des indications de plus en plus précises. Là, on était SEMAP, date d'AMM 1986, il y a quelques années entre les deux. Sur le produit en tant que tel, il y a effectivement le colorant, et le lieu de production du principe actif. Mais j'ai demandé justement à l'ANSM s'il y avait des différences. Apparemment, il n'y en a pas. Il n'y a pas d'études de bioéquivalence disponibles, uniquement de la biodisponibilité.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ça pourrait répondre à une définition d'hybride, mais ça n'en a pas le statut.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense qu'on a fait le tour de la question. Êtes-vous prêts à voter ? Le laboratoire demande important, V. Son vote autre chose qu'important, V, il y a l'évaluation de SEMAP, qui est important, V, je pense. Si jamais on ne vote pas la même chose, ça voudrait dire qu'il faut revoir SEMAP, parce que ce serait compliqué de justifier qu'ils n'aient pas la même évaluation.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Je ne sais pas si on dit alignement dans ce cadre, mais c'est un peu ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On peut dire alignement, je pense.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans la stratégie, parce qu'ils demandent par rapport aux neuroleptiques injectables à longue durée d'action, sachant que dans la revue Cochrane, on n'a que placebo et antipsychotique.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est dans la stratégie. Parce que dans les neuroleptiques injectables à longue durée d'action, on a ABILIFY.

Une cheffe de projet pour la HAS.- D'accord. OK.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR important, ASMR de niveau V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Peut-on l'adopter sur table, si ça vous convient ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Tout à fait. Tout le monde est d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci aux *finishers*. Bonne soirée.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

eractyle, 4

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire