

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11/02/2026**

**Par Mme Mathilde Wauquier**

---

**ACCES AU MARCHÉ DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE  
GENERATION PAR VOIE ORALE DANS LA SCHIZOPHRENIE : ETAT DES LIEUX  
ET PERSPECTIVES**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dr. Dine Thierry, PU-PH, Université de Lille 2

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr. Dine Thierry, PU-PH, Université de Lille 2

**Assesseurs :**

Dr. Mounira Hamoudi, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Co-responsable de la Filière Industrie/Recherche.

Dr. Romane Lefebvre, chef de projets affaires médicales, Ferring Pharmaceuticals

## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

## Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86

M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

**LRU / MAST**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude à toutes les personnes qui ont marqué mon parcours académique et professionnel et qui m'ont accompagnée jusqu'à la réalisation de cette thèse.

Je remercie tout d'abord la Faculté de Pharmacie, ainsi que l'ensemble des professeurs qui m'ont transmis le goût des sciences pharmaceutiques. J'adresse une reconnaissance particulière à Madame Hamoudi, pour son encadrement au sein de la filière industrie, ainsi qu'à Monsieur Dine, qui m'a fait l'honneur d'assurer la direction de cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers le Master 2 « Evaluation médico-économique et accès au marché, M290 » de l'Université Paris Dauphine - PSL. Je remercie chaleureusement Monsieur Pierre Levy, directeur du master, pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer cette formation et de me spécialiser dans le domaine de l'accès au marché, ainsi que Madame Masia pour son accompagnement tout au long de cette année.

Mes remerciements vont également à l'entreprise Lundbeck France, où j'ai eu la chance de réaliser mon apprentissage. Je souhaite remercier particulièrement Madame Lourdes Pla, alors Directrice Générale, pour m'avoir offert l'opportunité de découvrir et d'apprendre sur les maladies mentales, sujet qui me touche profondément. Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance à Madame Isabelle de Chefdebien et à Madame Julia Coz, dont l'aide précieuse a largement contribué à la réalisation de cette analyse.

Enfin, je remercie le cabinet de conseil Nextep Health PLG, où je travaille depuis maintenant deux ans. Cet environnement stimulant me permet de me former au quotidien et de développer mes compétences au contact de mes collaborateurs.

Je n'oublie pas ma famille, mes ami(e)s, collègues, dont le soutien m'a permis de franchir chaque étape de ce parcours, et qui m'ont donné la force et la confiance nécessaires pour entamer avec sérénité la carrière que je débute aujourd'hui.

## Table des matières

Table des tableaux.....	15
Table des figures.....	16
Abréviations .....	17
Introduction.....	18
1 Présentation de la schizophrénie .....	19
1.1 Définition et caractéristique de la maladie.....	19
1.1.1 Physiopathologie et mécanisme biologique.....	19
1.1.2 Les différentes phases de la maladie.....	20
1.1.3 Les symptômes .....	21
1.1.4 Epidémiologie .....	22
1.1.5 Fardeau de la maladie .....	23
1.2 Etats des lieux des différents traitements : antipsychotiques de première (AP1G) et deuxième (AP2G) générations oraux et antipsychotiques de deuxième génération injectable.....	26
1.2.1 Genèse des antipsychotiques .....	26
1.2.2 Développement des antipsychotiques .....	27
1.2.3 La stratégie thérapeutique .....	27
2 Problématique d'accès au marché des AP2G en France .....	30
2.1 Etat des lieux de la disponibilité des AP2G en France et en Europe.....	30
2.1.1 Les antipsychotiques de seconde génération par voie orale disponibles en France indiqué dans la schizophrénie .....	30
2.1.2 Service Médical rendu (SMR) et Amélioration du service médical rendu (ASMR) rendu par la Commission de la Transparence .....	37
2.1.3 L'autosaisie de la Commission de la Transparence .....	40
2.1.4 Evaluation en commission de la transparence des antipsychotiques non disponibles en France .....	46
2.2 Calcul des coûts de traitements journaliers des AP2G oraux disponibles en France .....	48
2.3 Comparaison des coûts de traitement journalier des AP2G oraux et ceux des UE 5 .....	53
3 Quelles solutions sont envisageables pour permettre l'accès des AP2G oraux sur le marché français ? .....	55
3.1 Evaluation scientifique et méthodologique.....	55
3.2 La problématique du prix.....	57
3.2.1 Les contrats de performance.....	57
3.2.2 Les remises .....	58
3.2.3 Maîtrise médicalisée : contrat de bon usage .....	59
3.3 La place de la santé mentale dans les politiques publiques .....	59
3.3.1 De la feuille de route nationale à l'investissement budgétaire.....	59

Discussions ..... 61  
Conclusion ..... 63  
Bibliographie ..... 64

## Table des tableaux

Tableau 1 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) commercialisés en Europe dans la schizophrénie.....	31
Tableau 2 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) disponibles en France.....	32
Tableau 3 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) non disponibles en France en 2025.....	35
Tableau 4 : Evolution du coût de traitement journalier des six AP2G oraux disponibles en France.....	50
Tableau 5 : Coûts de traitements journaliers des antipsychotiques de seconde génération ayant reçu une autorisation de mise sur le marché sur le marché en Europe (voie orale).....	53

## Table des figures

Figure 1: Schéma des différentes phases de la schizophrénie, adapté de Keshavan & Schooler 1992 <sup>11</sup> .....	21
Figure 2 : Taux de croissance annuels des effectifs de patients entre 2016 et 2021 pour chaque traitement par psychotrope <sup>27</sup> .....	25
Figure 3 : Projections de la prévalence des maladies psychiatriques ou psychotropes <sup>2</sup> .....	25
Figure 4 : Nombre d'ASMR accordées depuis 2010 pour l'ensemble ou une partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédure complète uniquement) <sup>39</sup> .....	38
Figure 5 : Répartition en pourcentage des ASMR attribuées depuis 2010 pour l'ensemble ou une partie des indications dans le cadre des demandes de première inscription dans une nouvelle indication (procédures complètes uniquement) <sup>39</sup> .....	39

## Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP	Antipsychotiques
AP1G	Antipsychotique de première génération
AP2G	Antipsychotique de deuxième génération
AP3G	Antipsychotiques de troisième génération
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
CAHT	Chiffre d’Affaires Hors Taxe
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CT	Commission de la Transparence
CTJ	Coût de traitement journalier
DDD	Daily Define Dose
DUP	Duration of untreated psychosis
HAS	Haute Autorité de Santé
JO	Journal officiel
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
SMR	Service médical rendu
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité

## Introduction

La santé mentale est un enjeu majeur pour les politiques publiques en France, avec des effectifs de patients et des dépenses qui ne font que croître ces dernières années.

Selon Santé publique France, près d'un français sur cinq est concerné chaque année par un trouble psychique. Depuis la pandémie de COVID-19, la santé mentale des Français s'est dégradée avec des conséquences concrètes : les patients souffrant de troubles psychiques ont une espérance de vie réduite d'en moyenne 16 ans chez les hommes et 13 ans chez les femmes<sup>1</sup>. Selon le rapport Charges et Produits 2025 publié par l'Assurance Maladie<sup>2</sup>, le nombre de jeunes de 12 à 25 ans consommant des psychotropes ne cesse d'augmenter de manière substantielle depuis 2021 : 144 000 adolescents et jeunes adultes supplémentaires pris en charge avec des psychotropes depuis la crise sanitaire.

Les dépenses d'Assurance Maladie afférentes à la santé mentale (hors médicaments) représente 28 milliards d'euros<sup>2</sup> par an et la dépense annuelle de soins liées à la santé mentale atteint environ 360 euros par assuré et touche plus de 13 millions de bénéficiaires, ce qui traduit à la fois la prévalence élevée des troubles et le besoin de requérir à une prise en charge mieux adaptée.

Venant du grec « skhizein » qui signifie fendre/cliver, la schizophrénie est l'une des plus maladies les plus préoccupantes, touchant environ 1% de la population mondiale.

Les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) sont les traitements de référence pour la schizophrénie, rivalisant avec les neuroleptiques classiques (antipsychotiques de première génération appelés également typiques). Leur accès sur le marché français reste limité et la Haute Autorité de Santé (HAS), mentionne que le besoin médical reste partiellement couvert. En comparaison avec d'autres pays européens tels que l'Angleterre, l'Italie, l'Espagne et l'Allemagne, la disponibilité des antipsychotiques de seconde génération en France est relativement restreinte, avec 6 AP2G disponibles, tous génériques. Dans ce contexte, ce travail vise à analyser l'état des lieux de l'accès au marché des antipsychotiques de seconde génération oraux disponibles en France, en comparaison avec les autres pays européens, et à identifier le cas échéant les freins à l'accès à ces médicaments pour les patients atteints de schizophrénie. Pour cela, nous présenterons la schizophrénie et les spécificités de sa prise en charge, ainsi que l'analyse du marché des antipsychotiques de seconde génération oraux en France et en Europe. Enfin, nous proposerons des perspectives

d'évolution pour favoriser l'accès des patients aux traitements non disponibles en France, en prenant en compte les spécificités du marché français et les enjeux de santé publique liés à la schizophrénie.

## 1 Présentation de la schizophrénie

### 1.1 Définition et caractéristique de la maladie

#### 1.1.1 Physiopathologie et mécanisme biologique

La schizophrénie est une maladie mentale qui affecte le fonctionnement du cerveau, les émotions et les comportements de la personne touchée. A ce jour, la recherche n'a pas identifié de cause unique à la maladie : l'hypothèse d'interaction entre le génome et divers facteurs environnementaux pourrait être à l'origine de la schizophrénie<sup>3</sup>.

Dans ce prolongement, les mécanismes biologiques de la schizophrénie restent partiellement élucidés et semblent résulter de la combinaison de facteurs génétiques, neurobiologiques et environnementaux. Les patients atteints de schizophrénie présentent des dysfonctionnements des systèmes dopaminergiques, glutamatergiques et gabaergiques, ainsi que des altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales.

L'hypothèse dopaminergique, historiquement dominante, décrit une suractivité de la transmission dopaminergique dans la voie mésolimbique, à l'origine des symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes), et une hypoactivité dans la voie mésocorticale, contribuant aux symptômes négatifs (apathie, retrait social) et cognitifs (troubles de l'attention, de la mémoire).

Parallèlement, l'hypothèse glutamatergique suggère une hypofonction des récepteurs NMDA du glutamate<sup>4</sup>, ce qui perturbe la régulation de l'activité dopaminergique et pourrait expliquer une partie des déficits cognitifs et négatifs.

Le système GABAergique est également impliqué, avec un dysfonctionnement des interneurons inhibiteurs exprimant la parvalbumine, perturbant l'équilibre excitation/inhibition dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, et entraînant une désorganisation des circuits neuronaux<sup>5</sup>.

Ces déséquilibres neurochimiques s'accompagnent d'anomalies structurelles observées en imagerie cérébrale, telles qu'une dilatation des ventricules latéraux, une réduction du volume de l'hippocampe, du thalamus et du cortex préfrontal, ainsi que des altérations de la connectivité entre régions corticales et sous-corticales<sup>6</sup>

Dans sa manifestation clinique, la schizophrénie se caractérise par une perception perturbée de la réalité, des manifestations dites productives comme des idées délirantes ou des hallucinations. La plupart du temps, les personnes atteintes de schizophrénie présentent également un isolement social et relationnel.

Cette pathologie peut rester silencieuse pendant longtemps et passer inaperçue pour la personne touchée ainsi que pour l'entourage. Chez certaines personnes, les symptômes peuvent s'exprimer plus rapidement et peuvent être diagnostiqués plus précocement.

### 1.1.2 Les différentes phases de la maladie

La maladie se décline en trois phases<sup>7</sup> :

- 1) La phase prémorbide : Cette période couvre le développement de l'individu depuis la naissance jusqu'à l'émergence des premières manifestations de la pathologie. Les symptômes sont légers et non spécifiques. Cette phase peut se manifester par des altérations du développement moteur (retard de la marche, troubles de la coordination, anomalies posturales), des difficultés cognitives entraînant des faiblesses scolaires et des troubles du langage, ainsi que par des difficultés sociales telles que l'isolement, la passivité, l'introversion, l'agressivité, des problèmes de disciplines.
- 2) La phase prodromique : les prodromes sont les signes avant-coureurs de la maladie, légers, peu spécifiques et le deviennent de plus en plus. La période des prodromes initiaux marque le début de la maladie<sup>8</sup>, généralement entre 15 et 25 ans<sup>9</sup>. L'entrée dans la phase prodromique se caractérise par des changements dans le fonctionnement habituel de la personne identifiés par elle-même ou par son entourage<sup>10</sup>.

Un premier épisode psychotique durant lequel le patient présente des symptômes dissociatifs, positifs, négatifs et cognitifs. L'apparition des symptômes positifs conditionne le repérage de l'épisode psychotique. En règle générale les premiers symptômes psychotiques sont peu nombreux et peu marqués dans un premier temps ils tendent progressivement à se combiner et à s'intensifier au fil du temps.

- 3) Une phase résiduelle : le patient est dans un état plus ou moins stabilisé depuis plusieurs années sans survenue de phases actives aiguës.



Figure 1: Schéma des différentes phases de la schizophrénie, adapté de Keshavan & Schooler 1992<sup>11</sup>

La durée de psychose non traitée ou DUP (duration of untreated psychosis) représente la durée entre le début de la psychose c'est à dire à la fin de la phase prodromique et le moment à partir duquel le patient débute son traitement. Dans l'étude longitudinale de Drake et al<sup>12</sup>., une DUP prolongée a été associée à une réponse thérapeutique réduite dans toutes les dimensions symptomatiques : l'impact délétère s'accroît rapidement, puis ralentit avec le temps.

Le raccourcissement de la DUP et la prise en charge des patients en phases pré morbide et prodromique, sont des enjeux de santé publique. Une prise en charge précoce contribue à limiter les séquelles symptomatiques et sociales et à l'amélioration des symptômes<sup>13</sup>.

### 1.1.3 Les symptômes

Il existe différents types de symptômes qui peuvent se manifester de façon chronique ou épisodique (aigu). La sémiologie associe trois types de symptômes : les positifs, négatifs et cognitifs / fonctionnels.

On désigne le terme de symptômes positifs (nouveau terme dit productifs) par le fait que ces symptômes viennent s'ajouter aux fonctions mentales habituelles. Parmi ces symptômes<sup>14,15</sup> :

- Les idées délirantes : sentiment de persécution, mégalomanie, idées mystiques ;
- Les hallucinations auditives ou visuelles ;
- Une désorganisation de la pensée, du discours et du comportement.

Les symptômes négatifs dits déficitaires (nouveau terme) traduisant un appauvrissement de la vie psychique et un retrait relationnel, comportemental et affectif :

- Un émoussement affectif (apathie) ;
- Une pauvreté du discours ;
- Le repli sur soi ;

Les symptômes dits fonctionnels correspondent à la perte de l'unité psychique entre idées, affectivités et attitudes. Ces symptômes se traduisent par :

- Une altération de la fonction cognitive : la concentration, la mémoire, le raisonnement sont perturbés.
- L'ambivalence : chaque sentiment peut devenir contradictoire envers une personne, les situations ou les choses.

Ces symptômes peuvent être difficiles à déceler avant une phase avancée de la maladie.

De plus, ces symptômes peuvent apparaître à la fin de l'adolescence, il est alors difficile de différencier les troubles imputables à une psychose émergente, de la psychopathologie classique de l'adolescence. L'entourage et le patient peuvent être également réticent à l'idée de consulter un psychiatre. Le diagnostic est alors souvent établi tardivement, 1 à 3 ans après l'apparition des symptômes<sup>16</sup>. Les facteurs de bon pronostic sont le sexe féminin, un environnement familial et social structuré au moment du premier épisode psychotique, une reconnaissance de la maladie par le patient et son l'entourage et un suivi par les médecins<sup>17</sup>.

#### 1.1.4 Epidémiologie

La schizophrénie est l'une des 20 principales causes d'invalidité dans le monde selon l'OMS<sup>3</sup>. La prévalence mondiale est de 0,32% soit 23 millions de personnes en 2025<sup>18</sup>. Cela touche 1 personne sur 222 (0,45%) par les adultes. Dans la plupart des cas, elle débute souvent à la fin de l'adolescence ou entre 15 et 30 ans. Elle touche plutôt les hommes que les femmes.

En France, on compte environ 600 000 personnes affectées par cette maladie et l'incidence annuelle dans la population générale est estimée à 0,1 pour 1000 habitants soit 10 000 nouveaux cas/an<sup>19</sup>. La prévalence de cette maladie est plus élevée chez les personnes en situation de précarité ; selon l'étude SaMentA menée en France à l'hiver 2009, 32% des personnes sans domicile fixe interrogées en Ile-de-France présentent un trouble psychiatrique sévère (schizophrénie, troubles psychotiques, dépression majeure, troubles bipolaires<sup>20,21</sup>).

La principale cause de surmortalité est le suicide : 1 patient sur 2 tentera de se suicider au moins une fois et 10% d'entre eux en mourront.

En France la schizophrénie est classée dans le répertoire des affections longues durées (ALD n°23 regroupant les affections psychotiques longue durée).

### 1.1.5 Fardeau de la maladie

#### 1.1.5.1 Fardeau social

La schizophrénie est considérée comme l'une des affections psychiatriques les plus préoccupantes de notre siècle car elle se caractérise par une évolution chronique, un retentissement majeur sur le fonctionnement social et professionnel, et une lourde charge pour les patients, leurs familles : elle figure parmi les 10 maladies psychiatriques entraînant le plus d'invalidité<sup>22</sup>, au même titre que les troubles bipolaires, les addictions et la dépression.

La schizophrénie est considérée comme la plus coûteuse des pathologies mentales<sup>23</sup>. En 2013, son coût pour le système sanitaire représentait 1,1% de la dépense nationale de santé<sup>24</sup>.

Les personnes atteintes de schizophrénie ont un risque de mortalité 2 à 3 fois plus important que la population générale<sup>25</sup>, principalement en raison de maladies évitables. L'espérance de vie des patients souffrant de troubles psychiatriques grave est réduite à 20 % par rapport à la population générale avec une mortalité chez les personnes atteintes de schizophrénie 4,5 fois supérieure indépendamment de l'âge, du sexe, ou de la cause des décès (naturelle ou non).

Par rapport à la population générale, les personnes atteintes de schizophrénie présentent une mortalité globale toutes causes confondues 2,58 fois plus élevée, un risque de décès d'origine naturelle 2,41 fois plus élevé et un risque de décès d'origine non naturelle 7,5 fois plus élevé<sup>26</sup>. En termes de réduction de médiane de l'espérance de vie à l'échelle mondiale, elle est de 14,5 ans soit 15,9 ans pour les hommes, et 13,6 ans pour les femmes<sup>27</sup>. En France, cette réduction est de 16,4 ans soit 16,5 ans pour les hommes et 12,6 ans pour les femmes<sup>28</sup>.

Les comorbidités associées à la schizophrénie sont fréquentes :

S'agissant des troubles psychiatriques, on observe souvent des troubles anxieux et des conduites addictives (tabac, alcool, cannabis).

S'agissant des troubles somatiques, les patients souffrant de schizophrénie sont plus susceptibles de présenter diverses pathologies, notamment des problèmes cardiovasculaires et respiratoires, de syndrome métabolique, de cancers, ainsi que des risques de contamination par le VIH et le VHC.

#### *1.1.5.2 Fardeau économique*

Selon le dernier rapport Charges et Produits paru en juillet 2025<sup>2</sup>, quatre catégories de pathologies ont représenté plus de la moitié de l'ensemble des dépenses remboursées sur l'année 2023 :

- Le diabète avec 4,4 millions de personnes pour 10,9 milliards d'euros de dépenses réaffectées ;
- La prise en charge des maladies cardiovasculaires atteints 29,0 milliards d'euros (14,3 % des dépenses totales) ;
- La santé mentale qui regroupe les pathologies psychiatriques ainsi que les traitements psychotropes chroniques (notamment les anxiolytiques et les hypnotiques) représente à elle seule, 27,8 milliards, soit 13,7 % des dépenses totales. Les maladies psychiatriques concentrent près de 70 % de ce montant, confirmant la santé mentale comme enjeu majeur de santé publique et l'un des premiers postes de dépenses de l'Assurance Maladie ;
- La prise en charge des cancers atteints 27,1 milliards d'euros, soit 13,4 % des dépenses totales dont 24,7 milliards d'euros consacrés à la prise en charge des cancers en phase thérapeutique active.

Plus spécifiquement, selon la base de données Ameli<sup>29</sup>, en 2023, les troubles psychotiques ont représenté 5 587 millions d'euros de dépenses (soit + 3,8% par rapport à 2022) dont 4 409 millions d'euros pour les hospitalisations, 864 millions d'euros pour les soins de villes et 314 millions d'euros pour les prestations en espèces. Le détail des dépenses propres à la schizophrénie n'est pas décrit dans la base de données.

Selon le rapport Charges et Produits de 2023<sup>27</sup>, l'effectif de patients pris en charge pour des maladies psychiatriques est resté stable en 2020 (-1%) et 2021 (+0,5%). Cependant, les dépenses liées à la prise en charge de ces maladies psychiatriques ont augmenté en 2021 de 7,5%. La dépense totale affectée aux traitements psychotropes (sans diagnostic repéré de maladie psychiatrique) a augmenté en 2020 (+6,5 %). La dépense moyenne individuelle suit la même trajectoire à partir de 2021 avec +7,1 % de croissance.

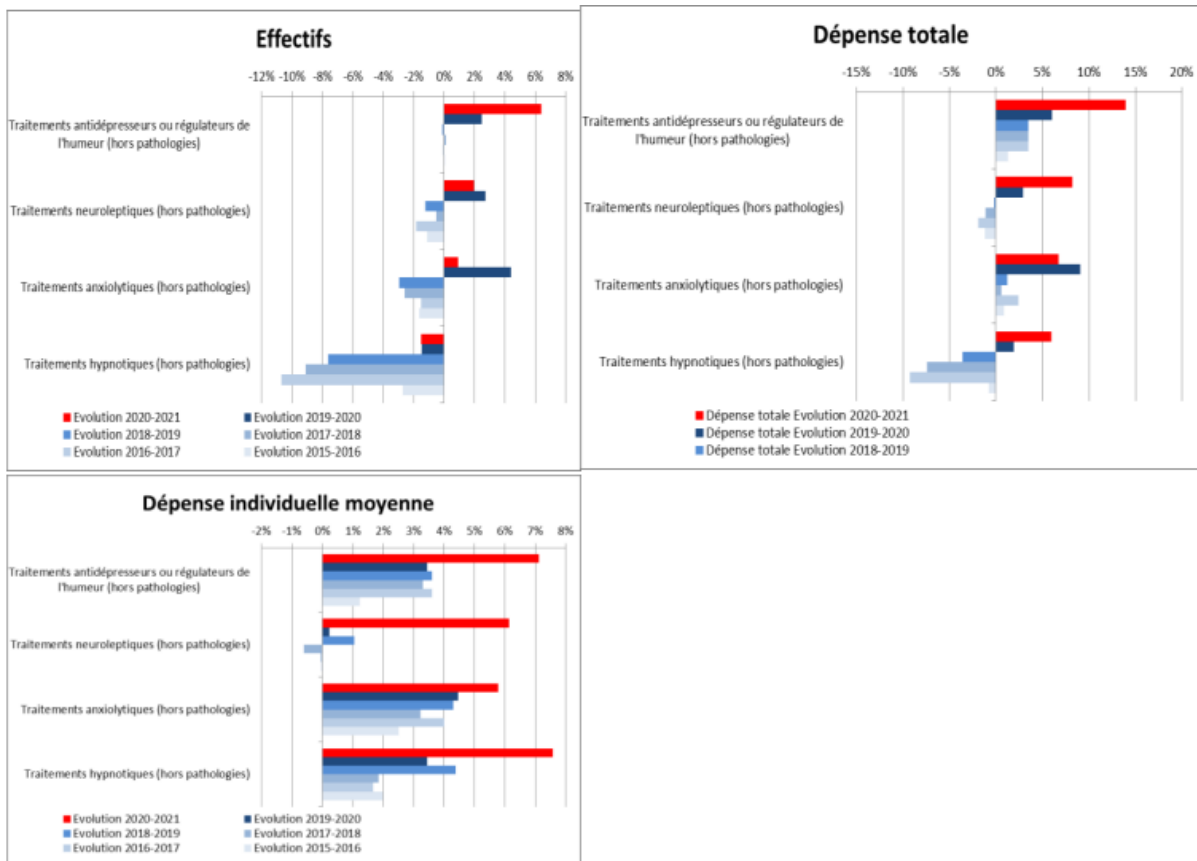


Figure 2 : Taux de croissance annuels des effectifs de patients entre 2016 et 2021 pour chaque traitement par psychotrope<sup>27</sup>.

Champ : tous régimes – France entière  
 Source : CNAM (cartographie – version de juin 2023)

Selon le rapport charges et produits de 2025<sup>2</sup>, la prévalence des personnes souffrant d'une maladie psychiatrique ou sous traitement psychotropes pourraient croître de 18 %, Cf Figure 3.

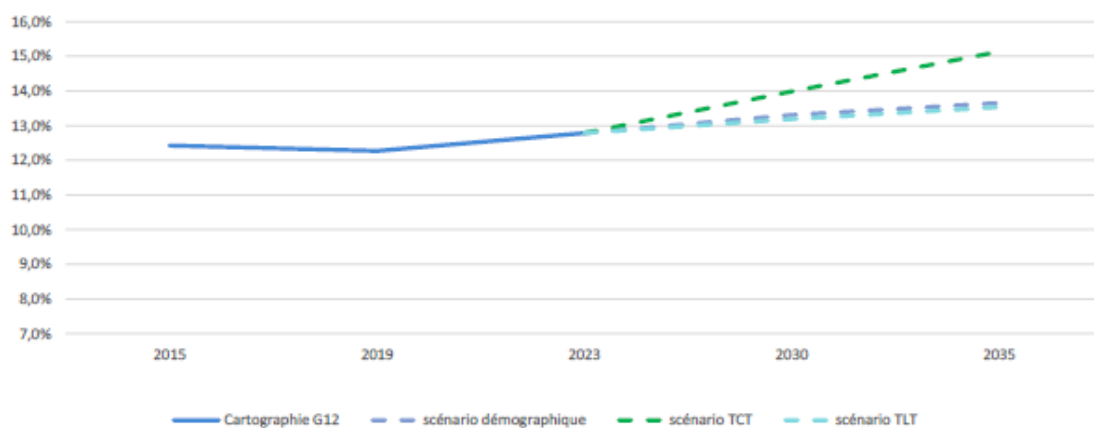


Figure 3 : Projections de la prévalence des maladies psychiatriques ou psychotropes<sup>2</sup>

Cartographie G12\* : cartographie des pathologies et des dépenses en 2023 (sources SNDS)

Scénario TCT\*\* : Tendanciel Court Terme. Scénario TLT\*\*\* : Tendanciel Long Terme

*Les projections épidémiologiques s'appuient sur des hypothèses basées sur les évolutions observées ces dernières années en France dans la cartographie des pathologies de la CNAM. Trois scénarios, appliquant chacun des taux de prévalence par pathologie âge et sexe aux populations projetées par l'INSEE à l'horizon 2030 et 2035, ont été étudiés :*

*- Le 1er scénario\* ou scénario démographique fait l'hypothèse que les prévalences par pathologie âge et sexe sont égales à horizon 2030 (ou 2035) à celles de 2023. Ce scénario permet d'apprécier l'effet de l'accroissement de la population et surtout de son vieillissement sur les effectifs de patients atteints de maladies chroniques.*

*- Le scénario 2 ou scénario TCT\*\* (basé sur Tendanciel Court Terme) fait l'hypothèse que les prévalences par pathologie âge et sexe vont évoluer en TCAM, par année, entre 2023 et 2030 (ou 2035) de la même manière qu'elles ont évolué dans la période récente entre 2019 et 2023.*

*- Le scénario 3 ou scénario TLT\*\*\* (basé sur Tendanciel Long Terme) fait l'hypothèse que les prévalences par pathologie âge et sexe vont évoluer en TCAM, par année, entre 2023 et 2030 (ou 2035) de la même manière que la tendance de long terme observée entre 2015 et 2023.*

Source : Rapport Charges et Produits, Assurance Maladie<sup>2</sup>

Le taux élevé de ré-hospitalisation constitue non seulement un indicateur de qualité des soins, mais également un facteur important du fardeau économique associé à la schizophrénie. Il reflète la rechute, la détérioration de l'état de santé du patient ou la décompensation, entraînant des coûts hospitaliers récurrents. Selon une étude menée en région Nord-Pas-de-Calais, 40,9 % des patients sont réhospitalisés dans l'année, dont un sur cinq dès les trois premiers mois. Pour les personnes atteintes de schizophrénie, ce risque est multiplié par 1,72, atteignant un taux estimé à 70,3 % d'après la Cour des comptes, générant ainsi un poids financier considérable pour l'Assurance Maladie<sup>20,30</sup>.

## 1.2 Etats des lieux des différents traitements : antipsychotiques de première (AP1G) et deuxième (AP2G) générations oraux et antipsychotiques de deuxième génération injectable

### 1.2.1 Genèse des antipsychotiques

La chlorpromazine a été le premier traitement à démontrer une efficacité sur les symptômes psychotiques en 1950<sup>31</sup>. Elle était initialement développée comme un antihistaminique. Celle-ci fait partie de la famille des phénothiazines, proche de la prométhazine et de la dibenzothiazine, avec un atome de chlore supplémentaire synthétisé par le chimiste Paul Charpentier. C'est en 1952, que la chlorpromazine est commercialisée sous le nom de Largactil. Cette année représentera le début de la psychopharmacologie. En 1953, le premier essai consacré à l'effet du Largactil sur la schizophrénie est publié. Largactil démontre une efficacité sur des formes catatoniques et paranoïdes.

En 1955, le nom de neuroleptique (« qui prend » le nerf, ou « ayant une action neurologique ») est créé par Pierre Deniker et Jean Delay et Largactil ouvre la voie à la mise au point d'autres neuroleptiques, appelés également antipsychotiques de première génération tels que l'halopéridol, la fluphénazine et le thioridazine.

### 1.2.2 Développement des antipsychotiques

Ces antipsychotiques de première génération ont été largement utilisés pour le traitement des troubles psychotiques et de la schizophrénie dans les décennies suivantes. Ils ont été considérés comme une avancée majeure dans le traitement des maladies mentales car ils ont permis de calmer les symptômes psychotiques. Néanmoins, ces AP1G étaient également associés à des effets secondaires importants tels que des troubles moteurs, et des effets extrapyramidaux dus au blocage des récepteurs dopaminergiques (D2).

Le développement des AP2G, également appelé antipsychotiques atypiques en France a été motivé par le besoin de trouver des médicaments avec une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires. Les antipsychotiques de seconde génération ont commencé à émerger dans les années 1970.

En 1989 la clozapine a été approuvée en France comme le premier antipsychotique de deuxième génération. Elle a été développée en Suisse dans les années 1950 mais a été largement utilisée en France et dans d'autres pays comme une option de traitement pour les patients atteints de schizophrénie résistante. Elle ne présentait pas d'effets extrapyramidaux. Par la suite, d'autres molécules sont apparues qui revendiquaient plusieurs atypies par rapport aux antipsychotiques conventionnels ;

- Absence d'hyperprolactinémie ;
- Une efficacité dans les formes pharmaco résistantes et sur les symptômes négatifs; en effet les AP2G se distinguent pharmacologiquement des antipsychotiques conventionnels par leur plus faible affinité pour les récepteur dopaminergiques D2, associée à une affinité plus élevée pour d'autres neurorécepteurs notamment ceux de la sérotonine et la noradrénaline, ainsi que par leur capacité à moduler les fonctions et les comportements médiés par les récepteurs du glutamate<sup>32</sup> ;
- Une diminution nette des effets extrapyramidaux et des dyskinésies tardives.

Les effets pharmacodynamiques de ces AP2G sur l'efficacité thérapeutique restent néanmoins controversés et certains effets indésirables métaboliques peut être problématique pour les patients<sup>33</sup>.

### 1.2.3 La stratégie thérapeutique

La HAS a publié dans son guide des affections longues durées, les recommandations françaises de prise en charge pour les ALD n°23, notamment pour la schizophrénie<sup>34</sup>.

L'objectif de ce document est d'établir un référentiel des actes et prestations du traitement de l'affection prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, selon les règles de droit commun ou des mesures dérogatoires.

La prise en charge du patient atteint d'un trouble schizophrénique repose sur une approche globale associant traitements pharmacologiques et thérapies non médicamenteuses. La prise en charge ambulatoire est favorisée dans un premier temps, à chaque fois que possible. Une hospitalisation peut être justifiée quant à elle, si le patient ou l'entourage se met en danger.

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence et sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et dans le traitement d'entretien.

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- 1) Réduire ou éliminer les symptômes : permettre l'abrasion du délire (« noyau psychotique »), calmer l'agitation et les troubles du comportement dans les épisodes aigus ;
- 2) Prévenir les rechutes dans le traitement d'entretien ;
- 3) Aider le patient à prendre conscience de sa maladie ;
- 4) Préserver les capacités cognitives ;
- 5) Contribuer à une autonomie du patient et une meilleure qualité de vie.

Certains antipsychotiques de première ou de deuxième génération sont disponibles sous forme orale et sous forme injectable (forme retard).

Afin de prévenir des rechutes, un traitement adapté doit être poursuivi. À la suite d'un épisode aigu et la résolution des symptômes, le traitement est maintenu pendant 2 ans minimum. Une fois cette période passée, l'arrêt du traitement se fera de manière progressive. Si un épisode survient, l'arrêt du traitement n'aura pas lieu et le traitement sera continué durant une période de 5 ans minimum.

Le traitement de référence est l'antipsychotique de seconde génération par voie orale. Si le patient ne répond pas au traitement, le prescripteur a différentes options :

- Soit il augmente la dose de l'antipsychotique de seconde génération ;
- Soit il peut changer d'antipsychotique, en relayant avec un autre de deuxième génération ou de première génération.

Il faut noter que les AP1G ne peuvent être utilisés qu'en deuxième intention sauf si une cure antérieure a bien été tolérée.

On évoque la notion de schizophrénie résistante lorsque, malgré deux séquences de traitement antipsychotiques à doses et durées appropriées, les symptômes persistent. Parmi les traitements disponibles, seule la clozapine est approuvée pour cette forme de schizophrénie résistante. Pour minimiser le risque de mortalité, il est préférable que les patients soient traités avec un seul médicament par voie orale, si possible.

Le choix du médicament doit être basé sur l'évaluation clinique et biologique initiale, en accord avec les recommandations officielles. La dose minimale efficace est toujours l'objectif à atteindre. Dans les situations nécessitant une sédation rapide, les formes orales ou orodispersibles sont privilégiées. L'administration injectable est envisagée pour éviter les rechutes chez les patients stables sous traitement oral ou pour ceux qui ne respectent pas leur traitement, et dès les premiers épisodes psychotiques<sup>35</sup>.

La Commission de la Transparence a évalué dernièrement la spécialité Trevicta® (palmitate de palipéridone) concernant une modification des conditions de l'inscription suite à des résultats d'études post-inscription en juin 2023.

Plus récemment, en mai 2025, la Commission de la Transparence a également évalué la spécialité ACEMAP<sup>36</sup>® (penfluridol), un antipsychotique de première génération à longue durée d'action, reconnu comme une option orale pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez l'adulte, en comparaison aux antipsychotiques injectables à longue durée d'action actuellement disponibles.

La HAS a mis en évidence la persistance d'un besoin médical non couvert, soulignant l'intérêt de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées, susceptibles d'améliorer la qualité de vie, l'adhésion au traitement et son acceptabilité sur le long terme.

En considérant les caractéristiques propres aux patients atteints de schizophrénie (phase symptomatiques variables, non-adhésion au traitement, changements fréquents de médicaments), l'introduction de médicaments similaires avec des profils de tolérance différents pourrait être bien accueillie.

De plus, l'espérance de vie des patients atteints de schizophrénie est largement diminuée dû aux problèmes somatiques non traités ou insuffisamment suivis, ainsi une amélioration de la prise en charge est nécessaire.

## 2 Problématique d'accès au marché des AP2G en France

### 2.1 Etat des lieux de la disponibilité des AP2G en France et en Europe

#### 2.1.1 Les antipsychotiques de seconde génération par voie orale disponibles en France indiqués dans la schizophrénie

La première difficulté dans la description de ce marché réside dans l'établissement d'une liste exhaustive des AP2G, car ils ne sont pas uniformément regroupés dans la même classification ATC. Tous relèvent de la classe N05A, dénommés « antipsychotiques », mais à l'intérieur de celle-ci, ils sont classifiés selon leur structure chimique. Au sein de ces groupes, certains sont considérés comme typiques tandis que d'autres sont étiquetés comme atypiques.

Au sein du groupe des « benzamides », l'amisulpride est considéré comme atypique tandis que les autres comme typiques. Selon la psychopharmacologie essentielle (4<sup>e</sup> Edition), la liste des antipsychotiques atypiques comprend : (16)

- Pines : clozapine, olanzapine, quétiapine, asénapine, zotépine
- Dones : paliperidone, risperidone, ziprasidone,
- Deux pips et un rip : aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine
- Autres : amisulpride, sertindole etc.

Le tableau 1 rassemble les AP2G par voie orale ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans la schizophrénie. Il fournit également des informations sur le remboursement de ces médicaments en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, et au Royaume-Uni.

La présence du médicament en Europe a été établie à l'aide de l'outil NAVLIN. Si un prix était identifié dans un pays européen, cela indiquait que le traitement était disponible<sup>37</sup>.

Tableau 1 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) commercialisés en Europe dans la schizophrénie.

DCI	ATC	AMM Européenne	Indication(s)	France	Royaume Uni	Italie	Allemagne	Espagne
amisulpride	N05AL05	oui	« Traitement de la schizophrénie ».	oui	oui	oui	oui	oui
aripiprazole	N05AX12	oui	« Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques ».	oui	oui	oui	oui	oui
asénapine	N05AH05	oui	« Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire I chez l'adulte ».	non	oui	oui	oui	oui
		non	« Traitement de la schizophrénie ».	-	-	-	-	-
brexpiprazole	N05AX16	oui	« Traitement de la schizophrénie chez les adultes ».	non	non	oui	non	non
cariprazine	N05AX15	oui	« Traitement de la schizophrénie chez les adultes ».	non	oui	oui	oui	non
clozapine	N05AH02	oui	« Traitement de la schizophrénie pour les patients schizophrènes résistants ou intolérants à d'autres antipsychotiques ».	oui	oui	oui	oui	oui
lurasidone	N05AE05	oui	« Traitement de la schizophrénie chez les adultes ».	non	oui	oui	non	oui
olanzapine	N05AH03	oui	« Traitement de la schizophrénie, traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, récurrences des patients atteints de trouble bipolaire ».	oui	oui	oui	oui	oui
palipéridone	N05AX13	oui	« Traitement de la schizophrénie chez les adultes et l'adolescent de plus de 15 ans et dans les troubles schizo-affectifs chez l'adulte ».	Non disponible sous forme orale vs. Disponible	oui	oui	oui	oui

				sous forme injectable)					
quétiapine	N05AH04	oui	« Traitement de la schizophrénie, dans les troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères, épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire), traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un trouble dépressif majeur ».	oui	oui	oui	oui	oui	oui
rispéridone	N05AX08	oui	« Traitement de la schizophrénie, dans les épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires, dans le traitement de courte durée (jusqu'à six semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques ».	oui	oui	oui	oui	oui	oui
sertindole	N05AE03	oui	« Traitement de la schizophrénie ».	non	non	non	oui	oui	oui
ziprasidone	N05AE04	oui	« Traitement de la schizophrénie ».	non	oui	oui	oui	oui	oui

Tableau 2 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) disponibles en France.

DCI	ATC	Spécialité	Dosage / DDD	Génériques	Laboratoire exploitant	Date de l'AMM initiale	Indication	Date de l'avis de la Commission de la Transparence	JO	SMR	ASMR	Prise en charge
amisulpride	N05AL05	SOLIAN®	100, 200, <b>400</b> mg	Oui	Sanofi Aventis, Arrow, Biogaran,	20.01.1986	« Traitement de la schizophrénie ».	20.03.2002	07.05.1999	Important	III	oui

					Biogaran, Cristers, EG, Viatriis, Sandoz, Teva,							
aripiprazole	N05AX12	ABILIFY®	5, 10, <b>15</b> mg	Oui	Otsuka, Accord, Biogaran, Almus, Cristers, KRKA, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus	04.06.2004	« <i>Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques</i> ».	08.12.2004	20.04.2005	Important	III	oui
clozapine	N05AH02	LEPONEX®	25, 100, <b>300</b> mg	Oui	Novartis, Accord, Arrow, Biogaran, EG Labo, Teva, Viatriis, Zentiva	20.06.1991	« <i>Traitement de la schizophrénie pour les patients schizophrènes résistants ou intolérants à d'autres antipsychotiques</i> ».	14.03.2007	30.06.2001	Important	III	oui
olanzapine	N05AH03	ZYPREXA®	5, 7.5, <b>10</b> mg	Oui	Eli Lilly, Accord, Biogaran, Cristers, Eg Labo, Evolugen,	27.09.1996	« <i>Traitement de la schizophrénie, traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, récurrences des patients atteints de trouble bipolaire</i> ».	09.06.2001	06.06.1999	Important	III	oui

					Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus							
quétiapine	N05AH04	XEROQUEL® LP	50, 300, <b>400</b> mg	Oui	Astra Zeneca, Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Evolugen, KRKA, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva,	23.11.2010	« <i>Traitement de la schizophrénie, dans les troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères, épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire), traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un trouble dépressif majeur</i> ».	08.06.2011	26.10.2011	Important	V	oui
rispéridone	N05AX08	RISPERDAL®	1, 2, 4, <b>5</b> mg	Oui	Janssen Cilag, Almus, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Evolugen, Sandoz, Teva, Viatris, Zentiva, Zydus	02.05.1995	« <i>Traitement de la schizophrénie, dans les épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires, dans le traitement de courte durée (jusqu'à six semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques</i> ».	19.01.2001	03.02.1999	important	III	oui

L'asénapine (commercialisé sous le nom de SYCREST®) a été indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type 1 chez l'adulte en France (AMM européenne). En France, une demande d'inscription au remboursement a été soumise à la Commission de la Transparence (SMR important et ASMR V) ; mais le médicament a été lancé sous forme de spécialité non remboursée avant d'être finalement retirés du marché.

De plus, l'asénapine s'est vu refuser une AMM européenne pour le traitement de la schizophrénie. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) n'a pas recommandé son approbation en raison des études menées pour évaluer son efficacité dans le traitement de cette maladie qui n'ont pas fourni des preuves suffisantes.

*Tableau 3 : Antipsychotiques de seconde génération (voie orale) non disponibles en France en 2025.*

DCI	ATC	Spécialité	Dosage / DDD	Laboratoire exploitant	Date de l'AMM	Indication	Avis de CT oui/non	Date de l'avis de la Commission de la Transparence	SMR	ASMR	Prise en charge
asénapine	N05AH05	SYCREST®	5, 10, <b>20</b> mg	Lundbeck	01.09.2010	Traitement de la schizophrénie	Oui	02.22.2011	Important	V	Non
brexpiprazole	N05AX16	RXULTI®	0.25, 0.5, 1, 2, <b>3</b> , 4 mg	Otsuka	31.05.2018	Traitement de la schizophrénie chez les adultes.	Non	NA	NA	NA	NA
cariprazine	N05AX15	REAGILA®	1.5, <b>3</b> , 4.5, 6 mg	Bouchara-Recordati	13.07.2017	Traitement de la schizophrénie chez les adultes.	Oui	06.02.2019	Modéré	V	Non
lurasidone	N05AE05	LATUDA®	18.5, 37, <b>60</b> , 74 mg	Takeda	21.03.2014	Traitement de la schizophrénie chez les adultes.	Oui	19.11.2014	Important	V	Non

palipéridone	N05AX13	INVEGA®	3, 6, 9 mg	Janssen Cilag	25.06.2007	Traitement de la schizophrénie chez les adultes et l'adolescent de plus de 15 ans et dans les troubles schizo-affectifs chez l'adulte.	Oui	19.12.2007	Important	V	Non
sertindole	N05AE03	SERDOLECT®/ SERLECT®	16 mg	Lundbeck / Abbott	2003	Traitement de la schizophrénie	Non	NA	NA	NA	NA
ziprasidone	N05AE04	ZELDOX®	40, 80 mg	Pfizer	ACC	Traitement de la schizophrénie	Non	NA	NA	NA	NA

## 2.1.2 Service Médical rendu (SMR) et Amélioration du service médical rendu (ASMR) rendu par la Commission de la Transparence

### 2.1.2.1 Description

En France, la décision de remboursement et la fixation du prix repose en partie sur deux évaluations distinctes respectivement les niveaux de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) ;

Le service médical rendu s'apprécie au regard de 5 critères :

- L'efficacité et les événements indésirables du médicament ;
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- Le caractère préventif, curatif, ou symptomatique du médicament ;
- L'intérêt de santé publique du médicament.

Il s'agit de déterminer dans quelle mesure le médicament apporte un bénéfice clinique significatif pour le patient. Le SMR est classé en différentes catégories : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant. Cette évaluation par la HAS est un avis qui sera pris en compte par l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) lors de la décision du remboursement.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) évalue le degré d'amélioration apportée par le médicament par rapport aux traitements et thérapies déjà disponibles. L'ASMR est également classé en différentes catégories : I, II, III, IV et V. Une ASMR de catégorie I signifie qu'il existe une amélioration majeure par rapport aux traitements existants, tandis qu'une ASMR de catégorie V indique une absence d'amélioration. L'ASMR permettra au CEPS de fixer le prix.

Le CEPS négocie le prix avec le laboratoire sur la base de l'ASMR, tandis que l'UNCAM fixe, de manière unilatérale, le taux de remboursement au regard du SMR, sans négociation avec le laboratoire. Les médicaments ayant un SMR jugé important ou majeur ont plus de chance d'obtenir un remboursement à un taux plus élevé (60% voire 100%) et un prix plus élevé si l'ASMR est bonne, car ils sont considérés comme apportant une valeur thérapeutique significative aux patients.

Pour les médicaments ayant reçu une ASMR V, l'article 163-5 du Code de la sécurité sociale énonce que le médicament doit apporter « une économie dans le coût de

traitement médicamenteux » c'est-à-dire que son prix doit être inférieur aux prix des comparateurs<sup>38</sup>.

### 2.1.2.2 Rapport d'activité 2024 de la Commission de la Transparence

En 2024, les avis rendus ont porté sur 173 demandes de première inscription et 52 demandes d'inscription dans une extension d'indication<sup>39</sup>. Sur les demandes de premières inscriptions, la CT a jugé le SMR insuffisant pour 3 médicaments (2 %) et pour une partie de l'indication dans 38 cas (22 %). S'agissant des extensions d'indication, 6 médicaments (11,5 %) ont été refusés pour l'ensemble de la population ciblée, tandis que 12 (23 %) ont reçu un SMR insuffisant, également restreint à une partie de l'indication.

Après une progression observée entre 2015 et 2021, le nombre de médicaments reconnus comme apportant un progrès thérapeutique majeur, important ou modéré est en recul depuis plusieurs années (31 en 2021 contre 12 en 2024). Cette tendance, également constatée par d'autres agences d'évaluation comme en Allemagne<sup>40</sup>, pourrait traduire une forme de saturation dans certains domaines thérapeutiques où les avancées deviennent plus difficiles à atteindre.

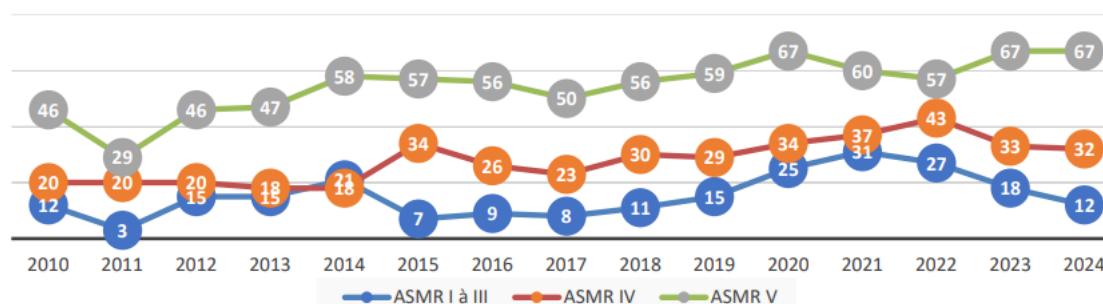


Figure 4 : Nombre d'ASMR accordées depuis 2010 pour l'ensemble ou une partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédure complète uniquement)<sup>39</sup>

Source : Rapport d'activité de la Commission de la Transparence (avril 2025)<sup>39</sup>

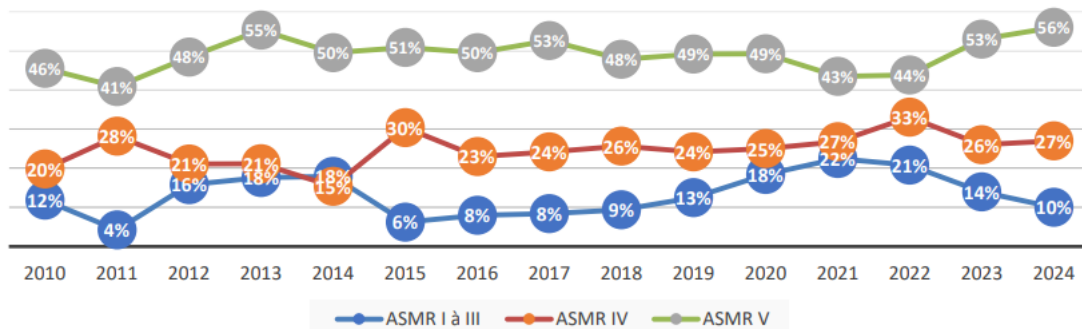


Figure 5 : Répartition en pourcentage des ASMR attribuées depuis 2010 pour l'ensemble ou une partie des indications dans le cadre des demandes de première inscription dans une nouvelle indication (procédures complètes uniquement)<sup>39</sup>.

Source : Rapport d'activité de la Commission de la Transparence (avril 2025)<sup>39</sup>

## 2.1.3 L'autosaisie de la Commission de la Transparence

### 2.1.3.1 Description

La Commission de la Transparence a réévalué le SMR et l'ASMR des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte<sup>41</sup>. Cette décision significative a marqué son engagement dans le domaine de la santé mentale en rédigeant une auto-saisine le 30 novembre 2011<sup>33</sup>. Cette démarche proactive visait à examiner en profondeur la place de ces médicaments dans la prise en charge des troubles psychotiques et à fournir des recommandations éclairées pour les praticiens et les décideurs de santé.

Plusieurs facteurs ont motivé la Commission de la Transparence à initier cette auto-saisine. Tout d'abord ces AP2G constituent une classe thérapeutique essentielle dans le traitement des troubles psychotiques. L'évolution constante des connaissances scientifiques, les nouvelles données cliniques, les préoccupations liées à l'utilisation de ces médicaments ainsi que le fardeau économique de plus en plus lourd, ont incité la CT à réévaluer ces médicaments.

La CT a pour cela, effectué une évaluation comparative approfondie des six AP2G disponibles sur le marché français c'est-à-dire : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine et la rispéridone. Ces recommandations visaient à guider les praticiens dans le choix approprié des AP2G en fonction de la pathologie, des caractéristiques individuelles du patient et des profils d'efficacité et de sécurité propres à chaque AP2G.

Cette réévaluation a reposé sur plusieurs axes d'analyse, notamment :

- L'évaluation comparative de l'efficacité et de la tolérance des antipsychotiques de seconde génération par rapport à ceux de première génération ;
- L'analyse comparative de l'efficacité et du profil de tolérance des différents AP2G entre eux.

L'évaluation de l'efficacité repose sur les données suivantes :

- Les résultats de la méta analyse, en particulier celle menée par Leucht et al. en 2009.
- Les données issues des études pragmatiques.

L'évaluation de la tolérance se base sur :

- Les données des méta analyses, en particulier celle de Leucht et al. en 2009.

- Les informations provenant de la pharmacovigilance.

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires a également fourni des données sur le remboursement.

Ci-dessous, voici les différents éléments qui ont été pris en considération pour la décision du service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu.

À noter que cette auto-saisine a exclu les AP2G injectables utilisés en cas d'agitation aiguë lorsque la voie orale n'est pas adaptée, les formes injectables à action prolongée, ainsi que les prises en charge non médicamenteuses.

### 2.1.3.2 Analyses des avis rendus par la Commission de la Transparence

#### 2.1.3.2.1 Amisulpride (SOLIAN®)<sup>42</sup>

Indication	« <i>Traitement de la schizophrénie</i> ».
SMR	Important
ASMR	« <i>SOLIAN® comme tous les autres antipsychotiques (y compris les AP1G) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la prise en charge de la schizophrénie</i> ».
Nature du traitement	« <i>Traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récurrences à long terme</i> ».
Rapport efficacité/événements indésirables	Important Les AP1G et AP2G représentent une classe hétérogène de médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. Efficacité supérieure à celle des AP1G (comme la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone) dans une méta analyse (Leucht et al. En 2009) L'amisulpride a eu une efficacité comparable à la clozapine, et l'olanzapine sur l'amélioration des symptômes de la schizophrénie.

#### 2.1.3.2.2 Aripiprazole (ABILIFY®)<sup>43</sup>

Indication	« <i>Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez les patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour</i>
------------	--

	<i>qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ».</i>
SMR	Important
ASMR	<i>« ABILIFY® comme tous les autres antipsychotiques (y compris les AP1G) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la prise en charge de la schizophrénie ».</i>
Nature du traitement	<i>« Traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récurrences à long terme ».</i>
Rapport efficacité/événements indésirables	Important L'ensemble des AP2G ont été associés à une plus grande prise de poids que l'Halopéridol, à l'exception de l'aripiprazole.

#### 2.1.3.2.3 Clozapine (LEPONEX®)<sup>44</sup>

Indication	<i>« LEPONEX® est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger ».</i>
SMR	Important
ASMR	<i>« LEPONEX® en tant que traitement de seconde intention dans le respect de son indication apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la prise en charge de la schizophrénie ».</i> Médicament de seconde intention, indiqué en cas de résistance ou d'intolérance aux antipsychotiques.
Nature du traitement	Traitement symptomatique
Rapport efficacité/événements indésirables	Moyen Efficacité supérieure à celle des AP1G (comme l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone) dans une méta analyse (Leucht et al. en 2009).

	<p>La clozapine a été supérieure aux autres AP2G sur l'amélioration des symptômes de la schizophrénie (sur les études pragmatiques et la méta analyse Leucht et al. en 2009).</p> <p>La clozapine a été associée à plus d'effets métaboliques et de prise de poids que les autres AP2G.</p>
--	---

#### 2.1.3.2.4 Olanzapine (ZYPREXA®)<sup>45</sup>

Indication	<p>« L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie. Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long court. L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ».</p>
SMR	Important
ASMR	« ZYPREXA® en tant que traitement de seconde intention dans le respect de son indication apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la prise en charge de la schizophrénie ».
Nature du traitement	« Traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récurrences à long terme ».
Rapport efficacité/événements indésirables	<p>Important</p> <p>L'olanzapine ainsi que l'amisulpride, la clozapine, et la rispéridone ont eu une efficacité supérieure à celle des AP1G.</p> <p>Dans une méta analyse, l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine ont eu une efficacité comparable sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie.</p> <p>L'olanzapine a été plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone.</p> <p>L'olanzapine a été associée à plus d'effets métaboliques et de prise de poids que les autres AP2G.</p>

#### 2.1.3.2.5 Risperidone (RISPERDAL®)<sup>46</sup>

Indication	« <i>RISPERDAL® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie, dans les épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires, dans le traitement de courte durée (jusqu'à six semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres, et dans le traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans</i> ».
SMR	Important
ASMR	« <i>RISPERDAL® en tant que traitement de seconde intention dans le respect de son indication apporte une amélioration du service médical rendu modérée (III) dans la prise en charge de la schizophrénie</i> ».
Nature du traitement	« <i>Traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récurrences à long terme</i> ».
Rapport efficacité/événements indésirables	Important La rispéridone ainsi que l'amisulpride, la clozapine, et l'olanzapine ont eu une efficacité supérieure à celle des AP1G. La rispéridone a été moins efficace que l'olanzapine, mais supérieure à la quétiapine. (Leucht et al. en 2009).

#### 2.1.3.2.6 Quétiapine (XEROQUEL®)<sup>47</sup>

Indication	« <i>XEROQUEL® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie, dans les troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères, épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire) et dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie</i> ».
SMR	Important

ASMR	« XEROQUEL® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans la schizophrénie ».
Nature du traitement	« Traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récurrences à long terme ».
Rapport efficacité/événements indésirables	Important Absence d'études comparatives à un traitement actif.

Le choix thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie est un choix multifactoriel et multidisciplinaire. Il repose notamment sur les bénéfices attendus, les profils de tolérance des différents antipsychotiques, l'expérience des traitements antérieurs, les facteurs de risque et la préférence du patient.

En conclusion, concernant l'efficacité et la tolérance des AP2G, peu de différences ont été mises en évidence entre eux<sup>33</sup>. Cependant l'interprétation des résultats des méta-analyses reste complexe en raison de la diversité des études incluses, de leur suivi limité (souvent inférieur à 6 mois), des variations de posologies entre les différents AP2G et du nombre restreint d'études disponibles.

De plus, les critères évalués dans ces méta-analyses se concentrent principalement sur l'évolution de l'état clinique des patients (notamment les scores sur les échelles PANSS<sup>1</sup> et BPRS<sup>2</sup>). Bien que ces critères soient pertinents, ils ne capturent pas tous les facteurs influençant l'évolution des patients.

Dans l'ensemble, les données actuelles ne permettent pas de privilégier un AP2G par rapport à un autre. Ils apportent une ASMR modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la schizophrénie (AP1G et AP2G confondus), sauf XEROQUEL® qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans le traitement de la schizophrénie.

<sup>1</sup> L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est un instrument d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie. La PANSS est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême). Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Le score total va de 30 à 210 points.

<sup>2</sup> L'échelle BPRS (Brief psychiatric rating scale) ou échelle abrégée d'évaluation psychiatrique est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items cotés de 1 (absence) à 7 (fréquence maximale). Chaque item de la BPRS décrit un symptôme ou un comportement rencontré couramment en clinique : préoccupations somatiques, anxiété, sentiment de culpabilité, méfiance, etc.

#### 2.1.4 Evaluation en commission de la transparence des antipsychotiques non disponibles en France

Les 7 antipsychotiques non disponibles en France (Cf. tableau 3) ont pour certains, eu un avis de la Commission de la Transparence. C'est le cas pour les spécialités suivantes :

##### 2.1.4.1 Asénapine (SYCREST®)<sup>48</sup>

Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères chez les patients souffrant de troubles bipolaires, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de SYCREST® était favorable et a recommandé l'octroi de l'AMM.

En revanche, pour le traitement de la schizophrénie, il n'a pas recommandé l'autorisation de mise sur le marché en raison du manque d'efficacité démontré dans cette maladie.

En France, La Commission de la Transparence (avis du 2 novembre 2011), a jugé le SMR important et n'a pas retenu d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des épisodes maniaques aigus modérés et sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.

##### 2.1.4.2 Palipéridone (INVEGA®)<sup>49</sup>

Le laboratoire JANSSEN-CILAG a soumis un dossier à la HAS pour inscrire la spécialité INVEGA® sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la schizophrénie (29). Les études versus placebo ont fourni des données que la Commission de la Transparence a jugé insuffisantes (absence de données sur les rechutes et sur la fréquence d'hospitalisation). Elle a mentionné l'absence de données d'efficacité à long terme versus comparateur actif notamment versus la rispéridone et des effets indésirables fréquents ont été énoncés (troubles du système nerveux central, troubles psychiatriques etc.)

La Commission de la Transparence, dans son avis du 19 décembre 2007, a estimé un SMR important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Aucun prix n'a été inscrit au journal officiel.

#### 2.1.4.3 Lurasidone (LATUDA®)<sup>50</sup>

Le laboratoire TAKEDA a soumis un dossier à la HAS dans le but d'inscrire la spécialité LATUDA® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la schizophrénie.

Des études de supériorité versus placebo dans le traitement des exacerbations de la schizophrénie ont été mentionnées ainsi que des études de non-infériorité versus placebo et versus rispéridone dans la prévention des récurrences et traitement d'entretien de la schizophrénie. Ils sollicitaient un SMR important et une ASMR IV versus quétiapine et rispéridone. La CT, dans son avis du 19 novembre 2014, a estimé le SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V). Aucun prix n'a été inscrit au journal officiel.

#### 2.1.4.4 Cariprazine (REAGILA®)<sup>51</sup>

Le laboratoire BOUCHARA-RECORDATI a soumis un dossier à la HAS dans le but d'inscrire la spécialité REAGILA® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la schizophrénie. Ils sollicitaient un SMR important et une ASMR IV versus rispéridone sur les symptômes négatifs.

La Commission de la Transparence a considéré que la place dans la stratégie thérapeutique était non connue en raison de l'absence de données comparatives et que contrairement aux autres antipsychotiques récemment évalués à l'époque tel que LATUDA®, aucune étude comparative versus comparateur actif n'a été réalisée. De plus, la supériorité de REAGILA® versus rispéridone était non retenue en raison de la quantité d'effets supplémentaires observés trop faible.

La Commission de la Transparence, dans son avis datant du 6 février 2019, a estimé le SMR modéré et une absence d'ASMR (ASMR V) dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Le laboratoire avait demandé une audition afin de solliciter un SMR important, comme tous les autres antipsychotiques et une ASMR IV versus rispéridone, mais ne l'a pas obtenu. Aucun prix n'a encore été inscrit au journal officiel.

Ainsi, l'obstacle à franchir pour permettre un accès au marché français semble se présenter lors des négociations tarifaires avec le CEPS, au regard des évaluations de la HAS. Dans ce contexte, l'avis de la transparence joue un rôle crucial en fournissant

des éléments éclairants d'ordre scientifique et clinique. Particulièrement, l'ASMR V agit comme un critère spécifique qui permet l'inscription au remboursement uniquement lorsque le tarif établi génère des économies dans les dépenses de santé.

## 2.2 Calcul des coûts de traitements journaliers des AP2G oraux disponibles en France

En 2018<sup>52</sup>, les AP2G figuraient parmi les cinq catégories thérapeutiques ayant eu un impact négatif sur la croissance du marché, aux côtés des inhibiteurs nucléosidiques indiqués dans le traitement du VIH, des statines, des inhibiteurs de la pompe à protons et des autres régulateurs du cholestérol et des triglycérides. .

Le chiffre d'affaires de la classe des antipsychotiques atypiques est passé de 320,6 millions d'euros en 2017 à 285,6 millions d'euros en 2018, soit une baisse de 35 millions d'euros, représentant une contribution négative de -0,2 point à la croissance globale du marché. Cette diminution s'explique principalement par les mesures de régulation des prix mises en œuvre en 2018, notamment les baisses appliquées aux spécialités de référence comme RISPERSDALCONSTA® et ABILIFY®.

Le recul observé en 2018 s'inscrit dans une tendance déjà amorcée depuis 2015-2016, période marquée par l'expiration de brevets et les baisses de prix d'ABILIFY® et XEROQUEL®, qui avaient entraîné une diminution d'environ 90 millions d'euros du chiffre d'affaires et fixé en 2016 le CAHT des antipsychotiques à 340 millions d'euros, soit 46 millions d'euros de moins qu'en 2015.

Cette évolution s'explique également par la décision du 8 novembre 2018 prise par le CEPS à la suite du comité de suivi des génériques visant à mettre en œuvre une mesure de convergence des prix et des tarifs pour les antipsychotiques et les antidépresseurs, afin de réduire leur coût et de favoriser des alternatives moins onéreuses, conformément à l'accord-cadre signé entre le CEPS et le LEEM<sup>53</sup>. La réduction des prix était plafonnée à 20 % pour les antipsychotiques. Le coût de traitement journalier (CTJ) pour les antipsychotiques a été fixé à 0,86 euros pour les médicaments de référence et à 0,52 euros pour les médicaments génériques. Ces baisses de prix/ tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) sont entrées en vigueur le 2 janvier 2019. Elles ont entraîné des ajustements de prix pour les classes de médicaments génériques (avec rétablissement des prix cibles) et non génériques dans le but d'harmoniser les prix.

Un TFR est un accord établi entre les caisses d'assurance maladie nationales et les professionnels de santé pour définir un tarif de référence pour le remboursement de certains médicaments, ainsi l'assurance maladie rembourse le dit produit au niveau du TFR fixé. Actuellement environ 2600 spécialités font l'objet d'un TFR (sur un total de plus de 14 000 spécialités remboursables). Son objectif est de prendre en charge, à travers un tarif uniforme, des produits équivalents en termes d'efficacité, qu'il s'agisse de médicaments génériques ou princeps. Cette mesure s'applique aux AP2G par voie orale disponible sur le marché actuel ainsi qu'à leurs équivalents génériques correspondants.

Afin d'analyser l'évolution du marché français depuis la date d'inscription au remboursement des six antipsychotiques, il a été choisi d'analyser leur évolution de coût de traitement journalier (CTJ). (Cf tableau 4)

Un coût de traitement journalier se calcule à partir :

- Du prix fabricant hors taxe (PFHT) : prix public consultable sur la base de données de l'assurance maladie.
- Du conditionnement (nombre de DDD : defined daily dose)

La DDD (daily define dose) ou dose journalière définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. Elle est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

On obtient ainsi le CTJ de chaque spécialité ainsi que le CTJ du générique associé depuis son inscription sur les listes au Journal Officiel jusqu'à présent. Le calcul du CTJ est important pour comparer les coûts des traitements AP2G entre eux.

La moyenne arithmétique des CTJ des six spécialités d'antipsychotiques de seconde génération est de 0,78 euros. Pour les génériques, elle atteint 0,52 euros.

Tableau 4 : Evolution du coût de traitement journalier des six AP2G oraux disponibles en France

DDD (mg) (source OMS)	Date d'application	PFHT du princeps	Dosage (mg)	Nombre de comprimés par boîte	Nombre de DDD	CTJ du princeps (€)	PFHT du générique (€)	CTJ du générique (€)
<b>amisulpride (SOLIAN®)</b>								
400	01/01/2002	75,16	400	30	30	2,51		
400	28/01/2004	67,64	400	30	30	2,25		
400	24/02/2006	57,49	400	30	30	1,92		
400	01/11/2007	38,33	400	30	30	1,28		
400	01/12/2013	32,58	400	30	30	1,09		
400	01/03/2016	21,18	400	30	30	0,71		
400	01/07/2016	20,12	400	30	30	0,67		
400	01/07/2017	14,15	400	30	30	0,47		
400	01/02/2019	11,32	400	30	30	0,38		
400	01/02/2021	11,32	400	30	30	0,38	11,32	0,38
<b>aripiprazole (ABILIFY®)</b>								
15	20/04/2005	94,36	15	28	28	3,37		
15	15/06/2007	91,14	15	28	28	3,26		
15	01/09/2011	86,84	15	28	28	3,10		
15	01/04/2013	82,5	15	28	28	2,95		
15	01/01/2014	78,37	15	28	28	2,80		
15	01/09/2015	62,7	15	28	28	2,24		
15	01/05/2017	54,86	15	28	28	1,96		
15	02/01/2018	20,44	15	28	28	0,73		
15	01/02/2021	20,44	15	28	28	0,73	14,56	0,52
<b>clozapine (LEPONEX®)</b>								

300	01/01/2002	19,34	100	28	9,3	2,07		
300	01/06/2006	14,51	100	28	9,3	1,55		
300	01/02/2019	11,61	100	28	9,3	1,24		
300	01/02/2021	11,61	100	28	9,3	1,24	9,19	0,98
<b>olanzapine (ZYPREXA®)</b>								
10	30/12/2014	61,93	10	28	28,0	2,21		
10	20/04/2016	40,25	10	28	28,0	1,44		
10	01/07/2017	12,95	10	28	28,0	0,46		
10	01/02/2021	12,95	10	28	28,0	0,46	8,25	0,29
<b>quétiapine (XEROQUEL® LP)</b>								
400	02/11/2011	147	400	60	60,0	2,45		
400	01/09/2016	117,6	400	60	60,0	1,96		
400	01/02/2019	94,08	400	60	60,0	1,57		
400	01/02/2021	94,08	400	60	60,0	1,57	37,64	0,63
<b>rispéridone (RISPERDAL®)</b>								
5	01/01/2002	60,97	4	30	24,0	2,54		
5	03/12/2003	76,22	4	30	24,0	3,18		
5	08/12/2007	64,79	4	30	24,0	2,70		
5	15/09/2009	56,69	4	30	24,0	2,36		
5	01/02/2014	32,88	4	30	24,0	1,37		
5	02/03/2015	28,35	4	30	24,0	1,18		
5	01/03/2016	18,43	4	30	24,0	0,77		
5	01/07/2016	17,51	4	30	24,0	0,73		
5	01/07/2017	14,6	4	30	24,0	0,61		
5	01/11/2018	9,71	4	30	24,0	0,40		
5	01/11/2019	8,09	4	30	24,0	0,34		
5	01/07/2020	7,28	4	30	24,0	0,30		
5	01/02/2021	7,28	4	30	24,0	0,30	7,28	0,30

En 2021, les CTJ de chaque princeps et de chaque molécule varient de 0,30 euros pour RISPERDAL® (rispéridone) à 0,98 euros pour laclozapine (LEPONEX®).

La chute brutale du CTJ de l'olanzapine s'explique par le fait qu'en 2009, trois spécialités étaient remboursées contre deux en 2018<sup>54</sup>.

Le CTJ d'aripiprazole est encore élevé avant 2018. Une baisse de prix est entrée en application en janvier 2018 : le CTJ passe de 1,96 euros à 0,73 euros.

Cela s'est expliqué par la baisse du CTJ des antipsychotiques à la suite du CSG de 2018 qui avait pour objectif de fixer le CTJ des spécialités à 0,86 euros. Il est donc atteint pour les spécialités à base d'amisulpride, d'aripiprazole, d'olanzapine et de rispéridone.

## 2.3 Comparaison des coûts de traitement journalier des AP2G oraux et ceux des UE

5

Les prix faciaux des UE5 (France, Angleterre, Allemagne, Espagne, et Italie) ont été transférés par les homologues Market Access et Pricing de chaque pays de l'entreprise Lundbeck et/ou extraits de la base de données NAVLIN.

*Tableau 5 : Coûts de traitements journaliers des antipsychotiques de seconde génération ayant reçu une autorisation de mise sur le marché sur le marché en Europe (voie orale)*

Principe actif	CTJ France (en €)	CTJ UK (en €)	CTJ Allemagne (en €)	CTJ Espagne (en €)	CTJ Italie (en €)
SOLIAN®	0,38	ND	0,69	0,85	1,24
amisulpride	0,38	1,41	0,65	0,85	1,07
ABILIFY®	0,73	ND	1,33	1,64	3,20
aripiprazole	0,52	0,42	1,23	1,64	0,03
LEPONEX®	1,24	2,78	0,88	0,68	2,14
clozapine	0,98	2,78	0,86	0,68	2,05
ZYPREXA®	0,46	3,65	5,03	1,21	3,20
olanzapine	0,29	0,04	0,66	1,21	0,71
XEROQUEL®	1,57	4,41	2,95	1,38	2,74
quétiapine	0,63	0,16	0,69	1,38	1,04
RISPERDAL®	0,30	ND	0,32	0,44	0,87
rispéridone	0,30	0,28	0,34	0,44	0,68
SYCREST®	ND	4	7,55	3,48	3,2
RXULTI®	ND	ND	ND	ND	1,93
REAGILA®	ND	3,36	2,65	1,49	1,51
LATUDA®	ND	2,55	ND	2,42	2,82
INVEGA®	ND	4,06	4,93	1,26	3,2
palipéridone	ND	ND	ND	1,26	1,27
SERDOLECT®	ND	ND	5,22	3,22	ND
ZELDOX®	ND	ND	1,71	1,5	2,68
Moyenne des CTJ princeps	0,78	3,54	3,02	1,63	2,39
Moyenne des CTJ génériques	0,52	0,85	0,74	1,07	0,98
Disponibilités / 20	12	13	17	19	19

ND : Non disponible

La disponibilité des AP2G varie sensiblement selon les pays. Parmi l'ensemble des spécialités ayant obtenu une AMM, seule certaines d'entre eux sont génériques. Comme l'illustre le tableau ci-dessus, vingt AP2G (princeps et génériques confondus)

sont recensés dans les cinq pays étudiés. La France se positionne en dernière position avec douze AP2G disponibles sur les 20, contre 13 au Royaume Uni, 17 en Allemagne, 19 en Espagne et en Italie.

En termes de coût de traitement journalier, la France présente également la position la plus défavorable : 0,78€ pour les princeps et 0,52€ pour les génériques.

Concernant les CTJ des princeps, le classement met en tête le Royaume-Uni, suivi de l'Allemagne, de l'Italie, de l'Espagne et enfin de la France. Pour les génériques, l'ordre diffère légèrement : l'Espagne occupe la première place, suivie par l'Italie, le Royaume-Uni, l'Allemagne et, là encore, la France en dernière position.

Ainsi, la France cumule deux caractéristiques : un nombre limité de spécialités remboursées et, paradoxalement, les CTJ les plus faibles.

Il est toutefois important de rappeler que ces résultats reposent sur les prix faciaux (ou prix publics), hors remises confidentielles, et ne reflètent donc pas les prix nets réellement supportés par les organismes payeurs.

Enfin, la France occupe une place particulière en matière de référence pricing. Ce mécanisme, adopté par 41 pays (dont la Belgique, l'Autriche, la République tchèque et le Canada), consiste à utiliser les prix pratiqués dans un panier de pays de référence pour fixer ou ajuster le prix d'un médicament sur le marché national. Autrement dit, les prix publics en France servent de base de comparaison internationale, ce qui confère au marché français une influence notable sur la formation des prix de nombreux médicaments à l'échelle mondiale.

## 3 Quelles solutions sont envisageables pour permettre l'accès des AP2G oraux sur le marché français ?

### 3.1 Evaluation scientifique et méthodologique

Durant plusieurs décennies, les pratiques et essais cliniques en psychiatrie ont démontré la preuve d'une efficacité des antipsychotiques. Les essais cliniques randomisés représentent le gold standard en termes de preuves pour démontrer de l'efficacité d'un médicament. Cependant, il est important de souligner que les populations incluses dans ces études ne représentent pas toujours l'ensemble des patients traités quotidiennement par les professionnels de santé, en raison des critères de sélection souvent restrictifs appliqués. Ces critères incluent notamment l'exclusion de patient présentant des comorbidités, des dépendants, risque suicidaire élevé ou ceux incapables de donner leur consentement. Cela a pour conséquence une exclusion de près de 90 % des patients atteints de schizophrénie pour la participation aux essais cliniques.

Une révision de l'évaluation scientifique et méthodologique menée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pourrait jouer un rôle essentiel pour faciliter l'accès des antipsychotiques de deuxième génération oraux sur le marché français.

La HAS pourrait adopter une approche plus flexible et adaptative dans son processus d'évaluation. Les laboratoires pourraient quant à eux jouer un rôle clé en investissant davantage pour conduire des études bien menées.

Les critères statiques dans les essais cliniques jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des médicaments. Ces critères sont des mesures objectives et quantifiables qui permettent d'obtenir des données tangibles sur les symptômes et les événements indésirables des médicaments. Dans le cas de la schizophrénie, les critères statiques peuvent inclure des paramètres tels que la réduction des hallucinations, la stabilisation de l'humeur, la diminution des épisodes psychotiques ou encore la prévention des rechutes. Cependant ils présentent certaines limites telles que :

- Une subjectivité résiduelle : même si les critères statiques sont censés être objectifs, il peut y avoir une certaine subjectivité dans leur évaluation, par exemple l'interprétation peut varier d'un observateur à l'autre ;

- Une incapacité à mesurer tous les aspects ;
- Une variabilité individuelle : chaque patient peut réagir différemment aux médicaments et ces critères ne tiennent pas compte de cette variabilité individuelle ;
- Un effet placebo ;
- Une difficulté à mesurer les effets à long terme : dans le cas de la schizophrénie, il peut être difficile de mesurer l'impact d'un AP2G sur des paramètres tel que la qualité de vie, l'emploi ou le fonctionnement social à long terme.

Ainsi plutôt que de se baser essentiellement sur des critères statiques, elle pourrait envisager des mécanismes permettant de prendre en compte l'évolution rapide des connaissances scientifiques et des données cliniques.

Par exemple, si de nouvelles études scientifiques démontrent ultérieurement que l'AP2G présente des avantages significatifs pour certaines sous population de patients, mais que ces avantages ne sont pas capturés par le critère initial statique, cela pourrait mener à une sous-évaluation du médicament. En conséquence, les patients qui pourraient potentiellement bénéficier du traitement pourrait ne pas y avoir accès en raison de l'application rigide du critère statique.

Pour les antipsychotiques, cela pourrait impliquer l'ajustement de seuils d'efficacité ou de sécurité pour refléter plus fidèlement les dernières avancées scientifiques et les nouvelles preuves cliniques.

Pour les antipsychotiques, cela pourrait impliquer l'ajustement de seuils d'efficacité ou de sécurité pour refléter plus fidèlement les dernières avancées scientifiques et les nouvelles preuves cliniques.

Également, le suivi et la mise à disposition de données en vie réelle pourrait être un bon moyen pour générer plus de preuves et plus de données. Cela permettrait d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des AP2G tout au long du traitement du patient. Ces données pourraient provenir de diverses sources, telles que les dossiers de santé électroniques, les réclamations d'assurance et les registres de patient<sup>55</sup>.

## 3.2 La problématique du prix

Différentes pistes ont été abordées afin d'envisager des solutions pour faciliter l'accès au marché des AP2G par le CEPS.

### 3.2.1 Les contrats de performance

Le contrat de performance individuelle a été envisagé comme un outil permettant de garantir l'accès des patients à des médicaments innovants tout en maîtrisant les coûts pour l'assurance maladie<sup>56</sup>. Introduit dans la version du 31 décembre 2015 de l'accord cadre, l'article 12 prévoit que le CEPS a la possibilité de conclure, sous condition d'ASMR ou de typologie de médicaments, des contrats à la performance, qui permettent de fixer le prix des médicaments à un niveau plus élevé que celui auquel devrait conduire l'ASMR, sous réserve qu'une efficacité thérapeutique ou une efficacité plus élevée soit prouvée en vie réelle<sup>57</sup>.

Ces contrats font partis de la catégorie des contrats de partage de risque. Ils désignent des contrats dont le risque médical est lié à des incertitudes sur l'efficacité réelle du produit. C'est un mécanisme de garanties où le payeur accepte un prix à la condition que le médicament produise les performances escomptées<sup>58</sup>. Ces contrats de performance mesurent les gains exacts d'une nouvelle molécule en matière de santé publique et permettent d'ajuster sa rémunération en conséquence.

Toutefois, l'expérience a montré les limites de ce dispositif, notamment en raison du manque d'infrastructures robustes de collecte de données en vie réelle, condition indispensable pour objectiver les résultats. En pratique, seuls deux contrats de performance ont été conclus en 2019, et le CEPS a souligné les risques juridiques et la portée limitée de ces mécanismes, qui s'appliquent surtout aux médicaments innovants ciblant de petites populations et bénéficiant d'une ASMR importante

C'est dans ce contexte qu'a été introduit, dans l'accord-cadre 2021-2024<sup>53</sup>, un dispositif rénové : les contrats de gestion de l'incertitude. Prévu à l'article 16, ce mécanisme vise spécifiquement les situations où une variable d'incertitude peut remettre en cause la transposabilité en vie réelle des données issues des essais cliniques. Un contrat est alors conclu entre le CEPS et l'entreprise pour lever cette incertitude, par exemple via un suivi de cohortes ou la mise en place d'outils d'amélioration de l'observance. Le contrat définit précisément : la variable sur laquelle porte l'incertitude, le support d'analyse attendu, la date de remise des résultats, ainsi que les conditions de prix (net et facial) qui découleront des résultats obtenus. Cette approche, plus encadrée, vise à sécuriser la décision de remboursement et à renforcer

la transparence dans la fixation des prix tout en garantissant l'accès des patients à l'innovation.

Les AP2G sont des médicaments essentiels dans le traitement de la schizophrénie, mais leur coût relativement bas freine l'innovation des industriels dans cette classe thérapeutique, créant un véritable serpent qui se mord la queue.

Il n'existe pas, à ce jour, d'exemple documenté de contrats à la performance pour les AP2G en France.

D'une part, il s'agit de molécules anciennes, aujourd'hui largement génériques et disponibles à des prix bas, ce qui limite l'intérêt d'un tel dispositif, généralement réservé à des traitements innovants et coûteux. D'autre part, les AP2G ont obtenu le plus souvent des niveaux d'ASMR faibles (IV ou V), ne justifiant pas de prime de prix conditionnée à des résultats en vie réelle. La large population cible et l'hétérogénéité des patients atteints de schizophrénie compliquent également la mise en œuvre d'un suivi contractuel individualisé, d'autant que la mesure de la performance en psychiatrie repose sur des critères complexes (rechute, hospitalisations, observance, qualité de vie). Enfin, les infrastructures de collecte de données en vie réelle restent limitées pour permettre une évaluation robuste dans un cadre contractuel. Les informations communiquées par le CEPS conduisent à penser que les contrats de performance seraient réservés plutôt aux médicaments innovants, à faible population cible, et dont le niveau d'ASMR est important., profil qui ne correspond pas à celui des AP2G oraux. En 2019, deux contrats de performance ont été conclus. Le CEPS estime que ce type de contrats ne suffit pas à régler la question du prix et qu'ils représentent des risques juridiques non négligeables. Cette position du CEPS s'explique par l'insuffisance actuelle d'infrastructures dédiées à la collecte de données en vie réelle, qui permettraient un constat objectif des résultats et de les partager entre les payeurs et les industriels<sup>55</sup>.

Les négociations de prix entre les industriels et le CEPS sont confidentielles, ce qui rend difficile l'obtention d'informations sur les accords conclus.

### 3.2.2 Les remises

Les industriels sont concernés par la maîtrise des dépenses de santé. Pendant la négociation avec le CEPS, ils peuvent signer des accords de remises (exemple : accord prix-volumes), avec le versement de remises, négociées dans le cadre des conventions entre l'industriel et le CEPS conformément à l'accord cadre en vigueur et seront soumis à des baisses de prix tout au long de la commercialisation du

médicament. Néanmoins, les médicaments génériques ne font généralement plus l'objet de remise.

### 3.2.3 Maîtrise médicalisée : contrat de bon usage

La maîtrise médicalisée est une solution qui permet de garantir une utilisation appropriée des médicaments. L'objectif des contrats de bon usage est de s'assurer que les patients prennent leurs médicaments tels que prescrits et ainsi de minimiser le risque d'effets indésirables qui seraient liés à une mauvaise utilisation du produit (mauvaise indication, mauvaise posologie etc.) Le contrat de bon usage est un outil qui permet de formaliser cette maîtrise médicalisée en définissant les conditions d'utilisation des médicaments et en évaluent leur efficacité<sup>59</sup>.

Les antipsychotiques de deuxième génération ont été introduits dans les années 1990 et ont une efficacité supérieure ou égale à celle de leurs prédécesseurs, mais beaucoup moins d'effets secondaires. Le rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes paru à l'Assemblée nationale montre le niveau élevé de la consommation française des psychotropes et que le recours aux médicaments psychotropes s'est banalisé<sup>60</sup>.

Ces solutions permettraient de garantir l'accès des patients aux antipsychotiques de seconde génération oraux tout en maîtrisant les coûts pour l'assurance maladie et en garantissant une utilisation appropriée de ces médicaments avec un niveau de surveillance plus accru.

## 3.3 La place de la santé mentale dans les politiques publiques

### 3.3.1 De la feuille de route nationale à l'investissement budgétaire

La santé mentale, et en particulier la prise en charge des pathologies graves comme la schizophrénie, est aujourd'hui au cœur des priorités des politiques publiques en France.

Le gouvernement a désigné la santé mentale comme Grande cause nationale 2025<sup>61</sup>, une décision relayée par le ministère des Solidarités et de la Santé. Dans ce cadre, le gouvernement a fixé quatre objectifs prioritaires :

- La déstigmatisation des troubles psychiques et les troubles mentaux,
- Le développement de la prévention et du repérage précoce,
- L'amélioration de l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire,
- Et l'accompagnement de personnes en souffrance psychique dans tous les aspects de leur vie quotidienne.

Une enveloppe significative de 400 millions d'euros supplémentaires<sup>62</sup> alloués à la psychiatrie dans le cadre de la campagne tarifaire liée au label Grande cause nationale, dont plus de 100 millions spécifiquement dédiés aux enfants et aux jeunes a été mise en place. Cette enveloppe<sup>63</sup> permettrait de financer le renforcement des dispositifs mobiles dédiés à la psychiatrie et à la précarité, le déploiement de parcours psychiatriques au sein des services d'accès aux soins (SAS), ainsi que la mise en œuvre de projets innovants soutenus par le fonds d'innovation organisationnelle en psychiatrie (FIOP).

En parallèle, la Haute Autorité de santé (HAS) a adopté un programme pluriannuel 2025–2030<sup>64,65</sup> déclinant une feuille de route ciblée publiée chaque année définissant les axes prioritaires. Pour 2025, la HAS a placé les troubles schizophréniques et les troubles bipolaires en tête de son programme de santé mentale et psychiatrie 2025-2030<sup>64</sup>, en en faisant le thème prioritaire n°1. Les actions portent notamment sur le repérage précoce et la prise en charge des psychoses émergentes, le diagnostic, l'évaluation et l'accompagnement des patients souffrant de schizophrénie, ainsi que sur l'organisation des parcours de soins pour les troubles bipolaires. La feuille de route insiste également sur la prévention, le dépistage et la prise en charge des comorbidités somatiques, afin d'améliorer la qualité et la continuité des soins pour ces patients.

Dans ce contexte de priorisation accrue de la santé mentale, les AP2G pourraient être mieux valorisés dans les discussions tarifaires. Leur rôle central dans le repérage précoce, la prévention des rechutes et l'amélioration des parcours de soins correspond aux objectifs fixés par le gouvernement et la HAS. Or, leurs prix historiquement bas, liés à l'ancienneté des molécules et à la généralisation des génériques, limitent l'attractivité pour les industriels et freinent l'innovation dans cette classe thérapeutique. L'intégration des AP2G dans les nouvelles enveloppes budgétaires et les dispositifs de gestion de l'incertitude pourrait permettre de dépasser cette logique strictement historique pour aller vers une tarification fondée sur leur valeur en vie réelle : réduction des hospitalisations, amélioration de l'observance et impact sur la qualité de vie des patients. Cette approche contribuerait à sécuriser leur accès, assurer la soutenabilité des dépenses pour l'Assurance maladie.

## Discussions

Sur 13 molécules antipsychotiques de seconde génération ayant reçu une autorisation de mise sur le marché au niveau européen, 6 sont disponibles en France, contre 11 au Royaume Uni, en Allemagne en Espagne, et 12 en Italie.

L'autosaisie de la commission de la transparence engagée en 2011, a réalisé une évaluation comparative des six AP2G disponibles sur le marché français.

Les données actuelles ne permettent pas de privilégier un AP2G par rapport à un autre. Ils apportent tous une ASMR modérée dans la prise en charge de la schizophrénie sauf XEROQUEL® qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antipsychotiques.

Sur les 7 autres AP2G non disponibles en France, 4 ont reçu une évaluation de la commission de la transparence. Pour tous, la CT a accordé une ASMR V pour faute de données comparatives versus comparateur actif, ou manque d'efficacité.

En France, sur les 6 antipsychotiques disponibles (12 AP2G en comptant princeps et génériques), 5 AP2G avec le coût le plus bas parmi les 12, ce qui place la France en dernière position avec une moyenne de coût de traitement journalier (CTJ) la plus faible par rapport à ses voisins européens (Royaume Uni, Allemagne, Espagne, Italie), s'élevant à 0,65 euros. L'écart moyen le plus petit est avec l'Espagne et s'élève à 0,38€. Le plus grand est avec l'Angleterre et s'élève à 1,12€ de différence de coût de traitement journalier moyen.

Cependant, cette analyse présente certaines limites notamment sur les prix faciaux car les prix nets, qui relèvent d'accords confidentiels entre les autorités et les laboratoires ne sont pas pris en compte. De plus, chaque autorité de santé possède sa doctrine et sa propre méthodologie, ce qui peut entraîner différentes décisions d'accès au marché selon le pays.

La mission Borne, lancée au début de l'année 2023, avait pour objectif d'identifier les pistes d'amélioration possibles du système de financement et de régulation des dépenses de produits de santé. Dans l'une de ces mesures, elle mentionne la nécessité de traiter de façon spécifique la question de l'accès aux produits de santé en psychiatrie, notamment en prévoyant un dispositif ad hoc pour permettre que les

hôpitaux psychiatriques puissent avoir un accès facilement à des produits onéreux (43). La santé mentale représente à elle seule, 23,3 milliards d'euros soit près de 14% des dépenses totales ; la pandémie du COVID 19 a eu un impact sur une part de la population et il a été observé une augmentation de plus de 440 000 délivrances d'antipsychotiques entre mars 2020 et avril 2021<sup>66</sup>. Des perspectives d'évolution et de recherches sont nécessaires pour ouvrir la disponibilité de ces médicaments (par voie orale ou par voie intraveineuse).

## Conclusion

La schizophrénie est un trouble mental sévère et chronique qui affecte 600 000 personnes en France. Le traitement de référence demeure l'AP2G par voie orale.

L'analyse de coût de traitement journalier depuis le lancement des six antipsychotiques de seconde génération a montré que la France se positionne en dernière position par rapport à ces voisins européens (Royaume Uni, Espagne, Italie, Allemagne).

En 2018, en France, une opération de convergence a fixé le CTJ de ces médicaments à 0,86 €. Depuis, de nouvelles baisses de prix ont régulièrement été appliquées.

En 2023, trois AP2G par voie orale asénapine (SYCREST®), palipéridone (INVEGA®), lurasidone (LATUDA®) et un AP3G, cariprazine (REAGILA®), ne sont toujours pas accessibles en France. Bien qu'ils aient obtenu un SMR jugé important (ou modéré pour REAGILA®) leur ASMR V a limité leur valorisation, alors même que la HAS reconnaît la persistance d'un besoin médical partiellement couvert.

Cette situation met en évidence les difficultés d'articulation entre, d'une part, la nécessité pour les laboratoires de proposer un prix facial cohérent au regard de leurs intérêts, et, d'autre part, les objectifs du CEPS et de l'Assurance maladie visant à assurer la maîtrise des dépenses dans le respect du cadre réglementaire et conventionnel.

Dès lors, l'enjeu dépasse la fixation de prix. Il apparaît nécessaire d'ouvrir un dialogue entre les autorités et les industriels pour trouver un équilibre qui réponde à la fois aux impératifs de soutenabilité du système de santé et aux besoins des patients. Plusieurs pistes pourraient être explorées : une doctrine de la HAS plus dynamique dans l'évaluation de l'innovation incrémentale ; le recours aux contrats de gestion de l'incertitude, permettant d'adosser une partie du prix à des données de vie réelle ; mais aussi une reconnaissance plus explicite de l'investissement industriel dans le développement de molécules innovantes, qui pourrait être rémunéré à sa juste valeur lorsqu'il conduit à des progrès thérapeutiques tangibles.

## Bibliographie

- (1) Coldefy, M. Personnes suivies pour des troubles psychiques sévères : une espérance de vie fortement réduite et une mortalité prématurée quadruplée.
- (2) 2025-07\_rapport-Propositions-Pour-2026\_assurance-Maladie.
- (3) Schizophrénie\_OMS.
- (4) Lewis, D. A.; González-Burgos, G. Neuroplasticity of Neocortical Circuits in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33* (1), 141–165. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301563>.
- (5) Brisch, R.; Saniotis, A.; Wolf, R.; Biela, H.; Bernstein, H.-G.; Steiner, J.; Bogerts, B.; Braun, A. K.; Jankowski, Z.; Kumaritlake, J.; Henneberg, M.; Gos, T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front. Psychiatry* **2014**, *5*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>.
- (6) Haijma, S. V.; Van Haren, N.; Cahn, W.; Koolschijn, P. C. M. P.; Hulshoff Pol, H. E.; Kahn, R. S. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr. Bull.* **2013**, *39* (5), 1129–1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>.
- (7) Schizophrenia Guide FR.
- (8) The Prodromal Phase of First Episode Psychosis.
- (9) Häfner, H.; Maurer, K.; Löffler, W.; An Der Heiden, W.; Munk-Jørgensen, P.; Hambrecht, M.; Riecher-Rössler, A. The ABC Schizophrenia Study: A Preliminary Overview of the Results. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **1998**, *33* (8), 380–386. <https://doi.org/10.1007/s001270050069>.
- (10) Les Différentes Phases de La Schizophrénie.
- (11) First-Episode Studies in Schizophrenia: Criteria and Characterization, Keshavan and al. 1992.
- (12) Drake, R. J.; Husain, N.; Marshall, M.; Lewis, S. W.; Tomenson, B.; Chaudhry, I. B.; Everard, L.; Singh, S.; Freemantle, N.; Fowler, D.; Jones, P. B.; Amos, T.; Sharma, V.; Green, C. D.; Fisher, H.; Murray, R. M.; Wykes, T.; Buchan, I.; Birchwood, M. Effect of Delaying Treatment of First-Episode Psychosis on Symptoms and Social Outcomes: A Longitudinal Analysis and Modelling Study. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7* (7), 602–610. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30147-4).
- (13) Krebs, M.; Kebir, O.; Jay, T. M. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur. J. Pain* **2019**, *23* (7), 1225–1233. <https://doi.org/10.1002/ejp.1377>.
- (14) PND Schizophrénie à Début Précoce HAS.
- (15) Les symptômes de la schizophrénie - VIDAL.
- (16) Lieberman, J.; Chakos, M.; Wu, H.; Alvir, J.; Hoffman, E.; Robinson, D.; Bilder, R. Longitudinal Study of Brain Morphology in First Episode Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **2001**, *49* (6), 487–499. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01067-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01067-8).
- (17) La Schizophrénie - Fondation pour la Recherche sur le Cerveau.
- (18) Comprendre la Schizophrénie, qu'est-ce que c'est ?
- (19) Recommandation de Bonne Pratique En Psychiatrie : Comment Améliorer La Prise En Charge Somatique Des Patients Ayant Une Pathologie Psychiatrique Sévère et Chronique.
- (20) La Prise En Charge Des Troubles Psychiques et Psychologiques.
- (21) Fazel, S.; Khosla, V.; Doll, H.; Geddes, J. The Prevalence of Mental Disorders among the Homeless in Western Countries: Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *PLoS Med.* **2008**, *5* (12), e225. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050225>.

- (22) Sharma, M.; Nischal, A.; Nischal, A.; Agarwal, M.; Gupta, B.; Kar, S.; Pahuja, E. Disability in Clinically Stable Patients of Schizophrenia. *Ind. Psychiatry J.* **2020**, *29* (1), 61. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_82\\_20](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_82_20).
- (23) Zeidler, J.; Slawik, L.; Fleischmann, J.; Greiner, W. The Costs of Schizophrenia and Predictors of Hospitalisation from the Statutory Health Insurance Perspective. *Health Econ. Rev.* **2012**, *2* (1), 9. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-2-9>.
- (24) Charrier, N.; Chevreur, K.; Durand-Zaleski, I. Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. *L'Encéphale* **2013**, *39*, S49–S56. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.11.004>.
- (25) McGrath, J.; Saha, S.; Chant, D.; Welham, J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* **2008**, *30* (1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>.
- (26) Ha, C. MORTALITÉ DES PERSONNES SOUFFRANT DE TROUBLES MENTAUX. ANALYSE EN CAUSES MULTIPLES DES CERTIFICATS DE DÉCÈS EN FRANCE, 2000-2013 / MORTALITY IN PEOPLE WITH MENTAL DISORDERS. MULTIPLE CAUSE-OF-DEATH ANALYSIS IN FRANCE, 2000-2013.
- (27) 2023-07\_rapport-Propositions-Pour-2024\_assurance-Maladie.
- (28) 2023-07\_synthese-Rapport-Propositions-Pour-2024\_assurance-Maladie.
- (29) Pathologie — Data ameli.
- (30) 20210216-Rapport-Parcours-Organisation-Soins-Psychiatrie.
- (31) *Neuroleptiques*. <http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/neurol/chron.htm> (accessed 2025-08-29).
- (32) Stroup, T. S.; A. Lieberman, J.; S. Swartz, M.; McEvoy, J. P. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2000**, *2* (4), 373–379. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2000.2.4/tstroup>.
- (33) ANTI\_PSYCHOTIQUES\_RAPPORT. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti\\_psychotiques\\_rapport.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (34) ALD\_SCHIZOPHRENIES\_GUIDE\_HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-08/ald\\_n23\\_-\\_schizophrenies\\_-\\_actualisation\\_juillet\\_2025.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-08/ald_n23_-_schizophrenies_-_actualisation_juillet_2025.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (35) Samalin, L.; Abbar, M.; Courtet, P.; Guillaume, S.; Lancrenon, S.; Llorca, P.-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale* **2013**, *39*, 189–203. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(13\)70121-0](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(13)70121-0).
- (36) ACEMAP 20 Mg,. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21191\\_ACEMAP\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT21191.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21191_ACEMAP_PIC_INS_AvisDef_CT21191.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (37) NAVLIN / Login. <https://data.navlin.com/alspc#!/login?redirectUri=https:%2F%2Fdata.navlin.com%2Falspc%2F%23!%2Fdetailed> (accessed 2025-08-29).
- (38) Article R163-5 - Code de la sécurité sociale - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043762068](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043762068) (accessed 2025-08-29).
- (39) Rapport\_dactivite\_2024\_de\_la\_ct.Pdf. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/rapport\\_dactivite\\_2024\\_de\\_la\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/rapport_dactivite_2024_de_la_ct.pdf) (accessed 2025-08-29).

- (40) Casilli, G.; Lidonnici, D.; Jommi, C.; De Nigris, M.; Genazzani, A. A. Do France, Germany, and Italy Agree on the Added Therapeutic Value of Medicines? *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **2023**, *39* (1), e54. <https://doi.org/10.1017/S026646232300048X>.
- (41) Fiche Avis Nouveau Médicament. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques\\_14032012\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques_14032012_synthese.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (42) SOLIAN\_30112011\_AVIS\_CT8948. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/solian\\_30112011\\_avis\\_ct8948.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/solian_30112011_avis_ct8948.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (43) ABILIFY\_14032012\_AVIS\_CT9034. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/abilify\\_14032012\\_avis\\_ct9034.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/abilify_14032012_avis_ct9034.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (44) LEPONEX\_30112011\_AVIS\_CT8954. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/leponex\\_30112011\\_avis\\_ct8954.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/leponex_30112011_avis_ct8954.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (45) ZYPREXA\_30112011\_AVIS\_CT9128. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa\\_30112011\\_avis\\_ct9128.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa_30112011_avis_ct9128.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (46) RISPERDAL\_30112011\_AVIS\_CT9023. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/risperdal\\_30112011\\_avis\\_ct9023.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/risperdal_30112011_avis_ct9023.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (47) XEROQUEL - CT-9399. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel\\_-\\_ct-9399.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (48) SYCREST\_2-11-2011\_AVIS\_CT-11050. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/sycrest\\_2-11-2011\\_avis\\_ct-11050.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/sycrest_2-11-2011_avis_ct-11050.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (49) CT-5168 INVEGA. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5168\\_invega\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5168_invega_.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (50) LATUDA\_PIC\_INS\_avis2\_CT13782. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13782\\_LATUDA\\_PIC\\_INS\\_avis2\\_CT13782.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13782_LATUDA_PIC_INS_avis2_CT13782.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (51) Microsoft Word - REAGILA\_PIC\_INS\_Avis3\_CT16931. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/reagila\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct16931.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/reagila_pic_ins_avis3_ct16931.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (52) Rapport d'activité 2018 CEPS.Docx. [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2018\\_20191122.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf?utm_source=chatgpt.com) (accessed 2025-08-29).
- (53) Accord\_cadre\_21-24\_signe.
- (54) Journal Officiel de La République Française - N° 44 Du 21 Février 2010. [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/MILOMtH4Pbi2KHnp2v2iXZgbHmZmQYi9rhA1hTn9xzg=/JOE\\_TEXTE](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/MILOMtH4Pbi2KHnp2v2iXZgbHmZmQYi9rhA1hTn9xzg=/JOE_TEXTE) (accessed 2025-08-29).
- (55) Del Mar, C.; Hoffmann, T. C. A guide to performing a peer review of randomised controlled trials. *BMC Med.* **2015**, *13* (1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0471-8>.
- (56) Daël, V. Remboursement Des Médicaments Innovants En France : La Solution Du Contrat de Performance Individuelle à Paiements Étalés. *J. Droit Santé Assur. Mal.* **2022**, No. 31.

- (57) Accord Cadre Version Définitive 11JANVIER JPC.  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_version\\_definitive\\_20151231-2.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf)  
 (accessed 2025-08-29).
- (58) Toumi, M.; Zard, J.; Duvillard, R.; Jommi, C. Médicaments innovants et contrats d'accès au marché. *Ann. Pharm. Fr.* **2013**, *71* (5), 302–325.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.005>.
- (59) Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018.
- (60) *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, Assemblée Nationale.*  
<https://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp> (accessed 2025-08-29).
- (61) *La santé mentale, Grande cause nationale en 2025.* info.gouv.fr.  
<https://www.info.gouv.fr/actualite/la-sante-mentale-grande-cause-nationale-en-2025>  
 (accessed 2025-08-29).
- (62) DICOM\_Raphaelle.B; DICOM\_Raphaelle.B. *Le Gouvernement annonce une augmentation du financement des établissements de santé en 2025.* Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/le-gouvernement-annonce-une-augmentation-du-financement-des-etablissements-de> (accessed 2025-08-29).
- (63) PLFSS 2025 - Annexe 5. <https://www2.assemblee-nationale.fr/static/17/Annexes-DL/PLFSS-2025/PLFSS2025-Annexe05.pdf> (accessed 2025-08-29).
- (64) *Themes\_du\_programme\_sante\_mentale\_et\_psychiatrie\_2025-2030.Pdf.*  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-02/themes\\_du\\_programme\\_sante\\_mentale\\_et\\_psychiatrie\\_2025-2030.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-02/themes_du_programme_sante_mentale_et_psychiatrie_2025-2030.pdf) (accessed 2025-08-29).
- (65) Actualité et Dossier En Santé publique\_Psychiatrie : Mutations et Perspectives.
- (66) Pour un « New Deal » garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de santé.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2025/2026

**Nom : Wauquier**  
**Prénom : Mathilde**

**Titre de la thèse :**

ACCES AU MARCHÉ DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION  
PAR VOIE ORALE DANS LA SCHIZOPHRENIE : ETAT DES LIEUX ET  
PERSPECTIVES

**Mots-clés :**

Schizophrénie, antipsychotiques, seconde génération, santé mentale, maladies psychiatriques, fardeau, accès au marché, remboursement, Commission de la Transparence, autosaisie, états des lieux, disponibilités, France, UE5.

---

**Résumé :**

La schizophrénie représente un enjeu majeur de santé publique en France, tant par son impact clinique et social que par le poids économique associé à sa prise en charge. Les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) par voie orale constituent le traitement de référence, mais leur accès sur le marché français reste limité par rapport à d'autres pays européens.

Cette thèse propose un état des lieux de l'accès au marché des AP2G oraux dans la schizophrénie en France, à travers l'analyse de leur disponibilité, des avis de la Commission de la Transparence (SMR, ASMR), des coûts de traitement journalier et des mécanismes de régulation des prix. Elle met en évidence une offre restreinte, majoritairement générique, et des freins liés à l'absence de progrès thérapeutique reconnu et aux contraintes économiques imposées par le système de remboursement. Enfin, ce travail explore différentes perspectives visant à améliorer l'accès des patients aux AP2G oraux, en intégrant des approches d'évaluation adaptées, des leviers économiques et une meilleure prise en compte de la santé mentale dans les politiques publiques.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dr. Dine Thierry, PU-PH, Université de Lille 2

**Assesseurs :**

Dr. Mounira Hamoudi, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle, Co-responsable de la Filière Industrie/Recherche.

Dr. Romane Lefevre, chef de projets affaires médicales, Ferring Pharmaceuticals

**Membres extérieurs :** NA