UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : **2021** **THÈSE 2021 / TOU3 / N°2021**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marine BAIXAULI

Le 12 mai 2021

LA MISE SUR LE MARCHÉ D'ASSOCIATIONS FIXES :

ANALYSE DES MODALITÉS D'ENREGISTREMENT DANS L'UNION EUROPÉENNE ENTRE 2009 ET 2019

Directeur de thèse : Pr Florence TABOULET

JURY

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET
1er assesseur : Madame le Professeur Cécile LE GAL FONTES
2ème assesseur : Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
3ème assesseur : Monsieur Thomas SCHÖNBERG

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique

Remerciements

À ma présidente de jury et directrice de thèse,

Madame le Professeur Florence TABOULET,
Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé
Faculté des Sciences pharmaceutiques
CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), UMR 1295 Inserm,
Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse et de présider ce jury. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre expertise en Droit pharmaceutique. Merci pour votre disponibilité, l'intérêt que vous avez porté à ce sujet et votre aide dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

Aux membres de mon jury,

Madame le Professeur Cécile LE GAL FONTES,
Membre de l'Equipe de Recherche Créations Immatérielles et Droit (ERCIM/UMR 5815)
Co Responsable du Master 2 "Environnement réglementaires des entreprises
de santé"

Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,
Maître de Conférences en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé
Faculté des Sciences pharmaceutiques
Praticien hospitalier au CHU de Toulouse
CERPOP (Center for Epidemiology and Research in POPulation health), UMR 1295 Inserm,
Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique

Monsieur Thomas SCHÖNBERG,
Associate Director, Affaires Règlementaires, Sanofi

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de mon respect le plus sincère.

Je souhaite également remercier l'ensemble du personnel enseignant de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier pour toutes les connaissances qu'ils m'ont transmises pendant mes années d'études.

Pour finir, je remercie mes proches pour leur soutien indéfectible.

Table des matières

Remerciements 2
Table des matières 5
Liste des tableaux 6
Liste des figures 7
I. Introduction et problématique 8
A. Le marché pharmaceutique européen 8
B. Les associations fixes 13
C. Problématique et objectifs de l'étude 17
II. Matériels et méthodes 21
A. Extractions et création de la base de données 21
B. Analyse bibliographique et définition de la méthodologie 23
C. Traitement des données brutes 27
III. Résultats 29
A. Résultats généraux 29
B. Analyse des paramètres réglementaires 30
C. Analyse des paramètres cliniques 39
IV. Discussion 49
A. Synthèse et discussion des observations 49
B. Limites de l'étude 55
C. Conclusion générale 57
Références bibliographiques 59

Liste des tableaux

Tableau 1 : Bases légales d'enregistrement des médicaments 10

Tableau 2 : Synthèse des caractéristiques des trois études sélectionnées 24

Tableau 3 : Synthèse des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude 26

Tableau 4 : Les 14 groupes anatomiques du premier niveau de la classification ATC 27

Tableau 5 : Nombre d'associations fixes par année et par type de procédure d'évaluation 33

Tableau 6: Pays de référence pour les procédures d'autorisation d'associations fixes de 6 laboratoires : Les Laboratoires Servier, Orion, Cipla, GSK, AstraZeneka et Omnivision 35

Tableau 7: Base légale des associations fixes selon le type de procédure 37

Tableau 8 : Synthèse des paramètres cliniques d'intérêt pour les associations fixes incluses dans l'étude 39

Tableau 9 : Nombre moyen de principes actifs et de dosages par aire thérapeutique 43

Tableau 10 : Nombre d'associations par type d'indication 46

Tableau 11 : Synthèse de certains paramètres réglementaires et cliniques des associations fixes selon différentes aires thérapeutiques 51

Tableau 12 : Répartition des associations fixes cardiovasculaires par type de procédure et par année 54

Tableau 13 : Nombre de lignes dont le PAR est manquant selon le pays de référence de la procédure d'autorisation 56

Liste des figures

Figure 1 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments au sein de l'Union européenne 12

Figure 2: A- exemple d'association fixe, chaque gélule contient deux principes actifs A et B B- exemple d'un produit combiné qui n'est pas une association fixe, la gélule blanche contient un principe A, la gélule jaune un principe actif B, le comprimé bleu un principe actif C et le comprimé rouge un principe actif D 13

Figure 3: Frise chronologique de guidelines relatives au développement des associations fixes publiées par l'EMA (cadre bleu) et d'autres agences internationales (cadre gris) 18

Figure 4 : Diagramme illustrant le traitement réalisé permettant l'identification des associations fixes incluses dans l'étude 30

Figure 5 : Nombre d'associations fixes ayant obtenue une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne par année, sur la période étudiée septembre 2009 à juin 2019 et courbe de tendance correspondante 31

Figure 6: Représentation en secteurs des différentes procédures d'autorisation d'associations fixes 32

Figure 7: Nombre d'associations fixes autorisées par pays de référence dans le cadre de procédure décentralisée 34

Figure 8 : Bases légales d'enregistrement des associations fixes 37

Figure 9: Répartition des associations fixes par nombre de dosages pour chaque nombre de principe actif 40

Figure 10 : Pourcentage des différentes aires thérapeutiques selon l'année d'autorisation de l'association fixe 42

Figure 11: Pourcentage de chaque type de procédure réglementaire par aire thérapeutique 44

Figure 12 : Pourcentage de chaque base légale par aire thérapeutique 45

Figure 13 : Répartition des différents schémas d'indications en cardio-vasculaire (A), respiratoire (B) et organes sensoriels (C) 47

I. Introduction et problématique

A. Le marché pharmaceutique européen

1. Définition de l'Union européenne

L'Union européenne est une union à la fois politique et économique unique au monde comprenant 27 pays du continent européen : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède et Tchéquie.

Cette entité découle de la Communauté économique européenne (CEE) créée en 1958 au lendemain de la Seconde Guerre mondiale entre six pays : Allemagne, Belgique, France, Italie, Luxembourg et Pays-Bas. Il s'agissait initialement d'une coopération purement économique ayant pour objectif de renforcer les échanges commerciaux entre ces pays et de réduire les risques de conflits sur le continent européen. Depuis lors, de nombreux pays ont rejoint l'initiative et un vaste marché unique a été créé. Par ailleurs, l'Union s'est progressivement transformée en une organisation ne traitant plus seulement d'économie mais également d'autres sujets politiques divers comme l'environnement, la sécurité, la justice, etc. Pour refléter cette évolution, la Communauté économique européenne (CEE) a changé de nom en 1993 et est devenue l'Union européenne (UE). Les États membres partagent des valeurs communes d'inclusion, de tolérance, de justice, de solidarité et de non-discrimination qui constituent la base de l'Union européenne. Depuis plus d'un demi-siècle, cette union est un moteur de paix, de stabilité et de croissance qui a permis d'élever le niveau de vie des plus de 500 millions Européens concernés.(1)

La particularité de l'UE réside dans le fait que ses États membres ont choisi de mettre en commun une partie de leur souveraineté dans certains domaines afin d'unir leurs forces et travailler ensemble. Pour cela, les États membres ont créé des institutions communautaires auxquelles ils délèguent une partie de leurs pouvoirs afin que les décisions sur des questions spécifiques d'intérêt commun puissent être prises démocratiquement au niveau de l'Union européenne. Cette synergie décisionnelle existe notamment pour la santé et plus particulièrement pour les médicaments (2). En effet, selon l'Article 6 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, l'UE dispose d'une compétence pour mener des actions pour appuyer, coordonner ou compléter l'action des États membres notamment pour la protection et l'amélioration de la santé humaine. Certains niveaux d'évaluations tel que l'évaluation de l'efficacité théorique au moment de l'autorisation de mise sur le marché sont partagés entre l'Union et les États membres. D'autres niveaux d'évaluations tel que l'efficience c'est-à-dire l'efficacité au regard des coûts relève exclusivement de la compétence des États membres. (3) (4)

2. Le système européen de réglementation des médicaments

Le système européen de réglementation des médicaments repose sur un réseau d'environ 50 autorités réglementaires composé de la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autorités nationales issues des 30 pays de l'Espace économique européen (EEE) c'est-à-dire les 27 États membres de l'Union, ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. Ce réseau soutenu par des milliers d'experts provenant de toute l'Europe confère son caractère unique au système européen de réglementation des médicaments. Il permet l'accès à l'expertise scientifique la plus pointue et assure aux patients de l'UE un accès à des médicaments efficaces, sûrs et de qualité. (5)

La Commission européenne est la branche exécutive de l'UE. Politiquement indépendante, elle est chargée d'une part d'élaborer et proposer des nouveaux textes législatifs et d'autre part de mettre en œuvre les décisions politiques du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne. (1) Elle joue un rôle important dans la réglementation des médicaments au sein de l'Union. En effet, c'est elle qui octroie, refuse, modifie ou suspend les autorisations de mise sur le marché des médicaments relevant de la procédure centralisée en s'appuyant sur l'évaluation scientifique de l'EMA. Elle peut également prendre des mesures à l'échelle de l'UE en cas de problème de sécurité sur la base d'évaluations réalisées par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA. Par ailleurs, elle peut proposer de nouvelles dispositions législatives applicables au secteur pharmaceutique ou modifier celles existantes et peut adopter des mesures d'exécution pour la mise en œuvre de la législation de l'Union. Enfin, elle prend part au rayonnement mondial du système de réglementation européen des médicaments en assurant une collaboration avec les partenaires internationaux concernés. (5)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE) en assurant l'évaluation scientifique et le contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire, principalement des médicaments innovants et de haute technologie. L'agence a été créée en 1995 pour permettre l'utilisation optimale des ressources scientifiques en Europe en vue de l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments. Les experts participent aux travaux de l'EMA via des comités scientifiques, des groupes de travail, des groupes consultatifs scientifiques et d'autres groupes consultatifs de l'agence. La majorité des experts sont mis à la disposition de l'EMA par les autorités de santé nationales compétentes des États membres. L'agence compte sept comités scientifiques qui réalisent les évaluations scientifiques : le comité des médicaments à usage humain (CHMP), le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP), le comité des médicaments orphelins (COMP), le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le comité des thérapies innovantes (CAT) et le comité pédiatrique (PDCO). L'EMA prend part aux demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché des médicaments mais également au contrôle de la sécurité de ceux-ci tout au long de leur cycle de vie et fournit des informations aux patients et professionnels de santé. Les professionnels de santé et les patients sont d'ailleurs de plus en plus associés aux travaux de l'Agence, et

notamment à l'évaluation des médicaments en vue d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché. (1) (5)

Les autorités nationales compétentes (NCA) en matière de réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'espace économique européen coordonnent leurs travaux au sein du réseau des Chefs des agences du médicament (HMA). Ce réseau des directeurs d'agences nationales collabore étroitement avec la Commission européenne et l'Agence européenne des médicaments afin d'assurer une coopération efficace au sein du réseau européen de réglementation des médicaments, ainsi que le bon fonctionnement de celui-ci. Le HMA coordonne les procédures décentralisées (DCP) et la reconnaissance mutuelle (MRP) via le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh). Le réseau traite également de sujets stratégiques comme l'échange d'informations, les évolutions informatiques et le partage des bonnes pratiques.(5) (6)

3. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché

La directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 a instauré un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain au sein de l'UE. Pour satisfaire à l'article 6 de celle-ci, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalablement à sa mise sur le marché européen. En vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament, une demande doit être introduite auprès de l'autorité compétente concernée. Cette demande doit être accompagnée d'un dossier qui comprend les renseignements et documents présentés conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Les données de qualité, non cliniques et cliniques exigées doivent être présentées dans un dossier au format harmonisé CTD. (7)

La directive 2001/83/CE fixe les dispositions applicables pour une demande d'AMM. Elle prévoit différentes bases légales d'enregistrement résumées dans le Tableau 1 et précise pour chacune les renseignements attendus dans le dossier de demande correspondant aux différentes normes de qualité et de sécurité.

Article	Type de soumission
8(3)	Demande d'enregistrement initiale (dossier complet)
10(1)	Demande d'enregistrement pour un médicament générique
10(3)	Demande d'enregistrement pour un médicament hybride
10(4)	Demande d'enregistrement pour un produit biologique similaire
10a	Demande concernant un usage traditionnel (littérature)
10b	Demande d'enregistrement pour une association fixe
10c	Demande d'enregistrement « informed consent »

Tableau 1 : Bases légales d'enregistrement des médicaments

Selon le type de médicament, l'entreprise pharmaceutique peut choisir l'une des sept bases légales existantes. L'article 8, paragraphe 3 correspond au dossier de demande complet.

D’autres articles prévoient des dossiers adaptés selon le type de médicaments. L’article 10b est une base légale spécifique aux associations fixes. En effet, par dérogation à l'article 8, paragraphe 3, le demandeur n'est pas tenu de fournir la documentation scientifique relative à chaque substance active de l’association fixe si elle a déjà été autorisée en monothérapie. Dans ce cas, seuls les résultats de nouveaux essais précliniques et cliniques relatifs à l’association des substances sont attendus. (8) (7)

Le système européen de régulation des médicaments permet quatre procédures différentes d’octroi d’une autorisation de mise sur le marché : la procédure centralisée (CP), la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), la procédure décentralisée (DCP) et la procédure nationale (NP). (9)

- La procédure centralisée

La procédure centralisée est prévue par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié. (10) Cette procédure est gérée et coordonnée par l’EMA. Sur la base d’une seule demande, elle permet d’obtenir, suite à une évaluation unique du dossier, une seule AMM valable dans tous les États membres de l’UE. Le médicament autorisé aura alors un nom de marque commun à toute l’Union Européenne et un jeu de documents unique qui sera traduit dans toutes les langues de l’UE :

-Annexe 1 : résumé des caractéristiques du produit

-Annexe 2 :

A. fabricants de la (des) substance(s) active(s) d’origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots,
B. conditions ou restrictions de délivrance et d’utilisation
C. autres conditions et obligations de l’autorisation de mise sur le marché
D. conditions ou restrictions en vue d’une utilisation sûre et efficace du médicament

-Annexe 3 : étiquetage et notice d’utilisation

Cette procédure est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments de thérapie innovante tel que les thérapies géniques, les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active n'ayant pas encore fait l'objet d'une autorisation dans la Communauté et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d’une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales. D’autres médicaments, prévus par le champ optionnel de la procédure centralisée, peuvent bénéficier de cette procédure, au bon vouloir de l’EMA. Les entreprises pharmaceutiques soumettent une demande unique auprès de l’Agence européenne des médicaments qui va évaluer le contenu scientifique du dossier et émettre un avis favorable ou non à la mise sur le marché. Sur la base de cette recommandation, la Commission européenne va décider d’octroyer ou non l’autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, celle-ci sera valide dans toute l’Union. (5) (9)

- La procédure décentralisée

Il s'agit d'une autre possibilité si une entreprise pharmaceutique souhaite demander une autorisation de mise sur le marché simultanément dans plusieurs États membres. Cette procédure n'est possible que si le médicament n'est pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée et qu'aucune AMM n'a été précédemment accordée pour ce médicament dans l'UE. Dans ce cas, le dossier est soumis conjointement dans un ensemble de pays choisis, l'évaluation scientifique du dossier est faite au niveau national par un État membre dit de Référence (RMS) qui prépare un rapport d'évaluation, les autres États membres concernés (CMS) devront être d'accord avec le rapport d'évaluation. L'autorisation de mise sur le marché est ensuite délivrée nationalement, dans un délai de 30 jours à l'issue de cette procédure par chaque autorité compétente. (5) (9) (11)

- La reconnaissance mutuelle

Cette procédure peut être utilisée par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament étant déjà autorisé dans un État membre. Dans ce cas, il est possible de demander une reconnaissance de cette autorisation dans d'autres pays de l'UE où le médicament est destiné à être mis sur le marché. Cette procédure permet aux différents États membres concernés de s'appuyer sur l'évaluation scientifique déjà réalisé par un État membre pour autoriser nationalement le médicament en question. (5) (9) (11)

- La procédure nationale

Si l'entreprise pharmaceutique souhaite enregistrer le médicament dans un seul pays, la demande d'autorisation de mise sur le marché doit être faite auprès de l'autorité nationale de santé qui évaluera la qualité, la sécurité et l'efficacité. (5) (11) (9)

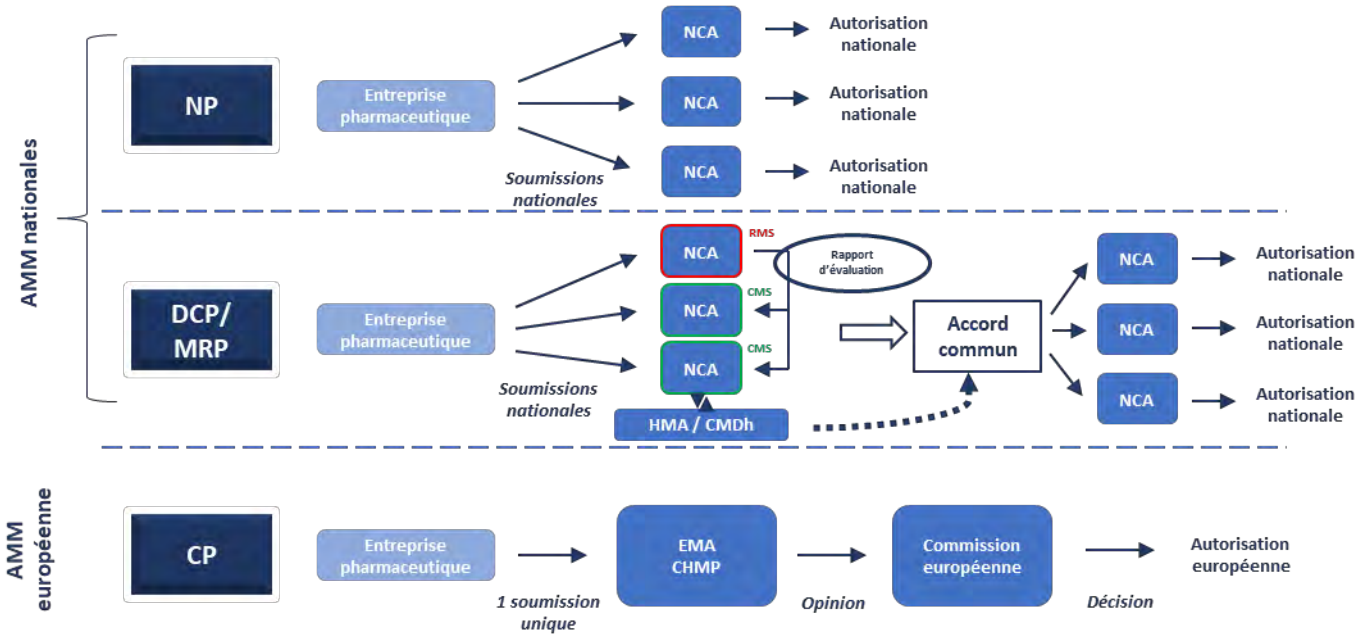

Figure 1 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments au sein de l'Union européenne

Suite à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, les décisions relatives à la fixation du prix et aux modalités de remboursement sont prises à l'échelle nationale, indépendamment de la procédure d'enregistrement. (5)

Le marché pharmaceutique européen est un marché très régulé mais aussi vaste et varié. En effet, il existe une très grande diversité de médicaments commercialisés au sein de l'Union Européenne de par notamment les aires thérapeutiques, les innovations pharmaceutiques ou encore les formes galéniques. Parmi eux, on retrouve notamment les associations fixes sur lesquelles se concentrera cette analyse descriptive des tendances d'enregistrement dans l'Union Européenne.

B. Les associations fixes

1. Définition des associations fixes

Une association fixe est définie par la présence d'au moins deux principes pharmacologiques actifs au sein d'une même présentation galénique à des dosages respectifs imposés. Les substances actives contenues dans l'association fixe peuvent être déjà autorisées individuellement ou bien être de nouvelles molécules n'ayant jamais obtenu d'autorisation au sein de la Communauté européenne. (12) (13) À titre d'exemple, Coveram® est une association fixe commercialisée par Les Laboratoires Servier, contenant périndopril arginine et amlodipine aux dosages 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg et 10 mg / 10 mg, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. (14)

Les associations fixes ne doivent pas être confondues avec les autres produits combinés se composant de plusieurs substances actives dans des formulations galéniques séparées, présentées dans un même conditionnement (blister par exemple) et vendus sous un seul nom de marque. (15) C'est le cas par exemple des packs combinés précédemment utilisés dans le traitement de la tuberculose. Le schéma thérapeutique standard comprend 4 antimicrobiens pouvant correspondre à une prise journalière jusqu'à 16 comprimés et gélules. Avant l'introduction des associations fixes, ceux-ci étaient présentés sous forme de produits combinés c'est-à-dire des formes galéniques individuelles rassemblées dans un même conditionnement, comme illustré sur la Figure 2 ci-dessous. Ces spécialités combinées ne seront pas considérées dans les suites de cette analyse.

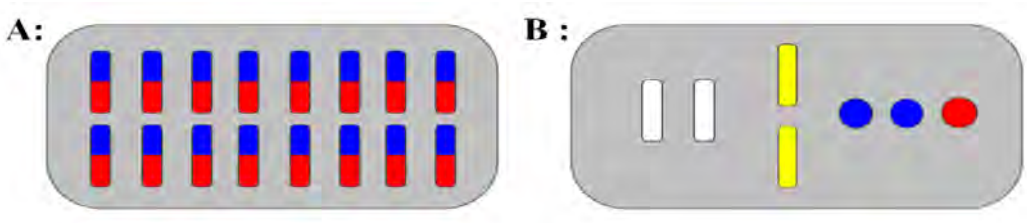

Figure 2: A- exemple d'association fixe, chaque gélule contient deux principes actifs A et B
B- exemple d'un produit combiné qui n'est pas une association fixe, la gélule blanche contient un principe A, la gélule jaune un principe actif B, le comprimé bleu un principe actif C et le comprimé rouge un principe actif D

Les associations fixes sont principalement utilisées dans des pathologies nécessitant d'être traitées ou contrôlées par plusieurs principes actifs. On les retrouve notamment dans la prise en charge d'infections telles que le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), la tuberculose mentionnée ci-dessus ou l'hépatite C, mais aussi dans l'hypertension, la prévention cardiovasculaire ou les maladies métaboliques tel que le diabète. (16)

Elles peuvent être utilisées selon trois scénarios thérapeutiques principaux (13) :

-Indication « add-on » ou thérapie complémentaire : correspond à la prise en charge de patients dont la pathologie n'est pas suffisamment contrôlée malgré le traitement par un principe actif adapté, à une dose optimale, et pour une durée suffisante. Dans ce cas, il est possible de prescrire une association fixe contenant le principe actif précédemment utilisé accompagné d'un deuxième principe actif pour améliorer la réponse du patient.

-Thérapie de substitution : correspond à la prise en charge de patients qui sont déjà stabilisés à des doses optimales de l'association de plusieurs principes actifs administrés séparément. Dans ce cas, il est possible de remplacer la prise de plusieurs médicaments par une association fixe regroupant les même substances actives, aux mêmes dosages, à prendre aux mêmes intervalles de temps.

-Thérapie initiale : correspond à la prise en charge de patients n'étant pas encore traités pour la pathologie concernée qui recevront directement une association fixe de plusieurs principes actifs. Une approche par étapes est le plus souvent recommandé pour éviter la surmédication, mais selon le contexte thérapeutique, le démarrage d'un traitement par association fixe peut être considéré avantageux.

2. Avantages des associations fixes

Les associations de principes actifs, et plus spécifiquement les associations fixes peuvent présenter de nombreux avantages selon le contexte thérapeutique :

- Gain d'efficacité

La combinaison de plusieurs principes actifs ayant des cibles thérapeutiques et mécanismes d'actions différents permet d'obtenir des effets synergiques dans certaines pathologies et une efficacité supérieure en comparaison avec la monothérapie. Par exemple, l'arrivée sur le marché de deux associations fixes pangénotypiques d'antiviraux à action directe (AAD) en 2017 a permis de franchir une étape dans la prise en charge du virus de l'hépatite C en augmentant l'efficacité et surtout en permettant le traitement des patients sans génotypage et, dans certains cas, sans évaluation du stade de fibrose. Par la suite, l'autorisation de la triple association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, Vosevi®, a été une avancée remarquable pour le traitement du VHC pour tout génotype, tout niveau de fibrose et en échec antérieur d'autres AAD. Ces associations fixes apportent une solution thérapeutique presque complète à cette pathologie dont elles ont transformé la prise en charge. (17)

- Réduction des effets indésirables

La combinaison de plusieurs principes actifs peut dans certains cas permettre de réduire la posologie de chacun tout en gardant une efficacité satisfaisante grâce aux effets synergiques mentionnés ci-dessus, apportant une meilleure tolérance et une réduction des effets indésirables pour les patients. Par ailleurs, dans de nombreux cas, l'association des deux principes actifs peut compenser dans une certaine mesure le profil d'effets indésirables de l'un par rapport à l'autre. Par exemple, dans le contexte de la prise en charge des maladies cardiovasculaires, l'hypokaliémie causée par les diurétiques thiazidiques peut être prévenue par l'utilisation simultanée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion tandis que les palpitations causées par certains inhibiteurs calciques peuvent être réduites par la co-administration de β bloquants. (18) On retrouve donc dans l'arsenal thérapeutique des associations fixes tel que aténolol / nifédipine, énalapril / hydrochlorothiazide, ou encore périndopril / indapamide.

- Amélioration de l'observance aux traitements

La non-observance aux traitements est une problématique très répandue, surtout chez les patients souffrant de polypathologies chroniques et devant prendre de nombreux médicaments plusieurs fois par jour, à vie. On parle alors de « high pill burden », c'est-à-dire d'un fardeau médicamenteux. Le manque d'observance entraine souvent des complications pathologiques chez les patients ainsi que des effets indésirables et des échecs thérapeutiques, l'ensemble entrainant des surcoûts dans les dépenses de santé. L'utilisation d'associations fixes améliore l'observance des patients aux traitements en simplifiant les schémas de prise en charge thérapeutique. La revue systématique de la littérature de Baumgartner et Al a étudié 67 articles scientifiques à ce sujet publiés entre janvier 2000 et mai 2019. Les auteurs ont trouvé une augmentation significative de l'observance dans 84% des articles (57 articles). Ce résultat est concordant avec 13 autres méta-analyses et revues systématiques de la littérature qui suggèrent également un effet bénéfique des associations fixes sur l'observance des patients à leurs traitements. (19)

- Simplification du schéma de prise et réduction du risque d'erreurs médicamenteuses

Les polypathologies, l'augmentation du nombre de médicaments et la complexité du schéma de prise font partie des facteurs de risques associés aux erreurs médicamenteuses par le patient. En regroupant plusieurs médicaments à prendre séparément dans une même forme pharmaceutique, l'association fixe permet de simplifier le schéma de médication du patient et réduire le risque d'erreur lors de l'administration. (20) (16) (21)

- Réduction des dépenses de santé

Grâce à leur coût moindre en comparaison aux associations libres correspondantes ainsi que grâce à l'ensemble des avantages dans la prise en charge globale du patient mentionnés précédemment tels que meilleure efficacité, réduction des effets indésirables, amélioration de l'observance etc, les associations fixes présentent également un intérêt économique. Une

analyse cout-efficacité a comparé la prise en charge de la BPCO en Suède par l'association fixe indacaterol / glycopyrronium en comparaison avec l'association libre correspondante. Selon les résultats de cette étude coût-efficacité, l'utilisation de l'association fixe a permis des économies à un, trois, cinq, dix ans, avec notamment un montant de 85 € et 368 € par patient à respectivement un an et cinq ans. (22) Une autre étude de modélisation évaluant l'utilisation de l'association fixe olmesartan / amlodipine pour le traitement de l'hypertension en Chine a mis en évidence de meilleurs résultats cliniques et une réduction des coûts par rapport à l'association libre des mêmes principes actifs. (23)

3. Inconvénients des associations fixes

Malgré les nombreux avantages cités ci-dessus, les associations fixes présentent également quelques inconvénients qui doivent être considérés avant la prescription de celles-ci.

- Difficultés d'adaptation des dosages

Comme leur nom l'indique, les associations fixes ont l'inconvénient majeur d'être formulées selon des dosages fixes de substances actives qui ne peuvent être adaptés aux besoins différents de chaque patient. Cela limite donc la liberté et flexibilité du prescripteur et peut engendrer des difficultés d'adaptation des dosages, voire causer des sous-dosages ou surdosages. (13) (16) Pour prévenir ces problèmes, la guideline européenne EMA/CHMP/158268/2017 sur le développement clinique des associations fixes exige une justification du fondement pharmacologique et médical pour la combinaison spécifique des principes actifs. La justification doit également tenir compte de la posologie, y compris la fréquence de dosage et le schéma posologique des substances actives incluses dans l'association fixe. (13) Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques commercialisent la plupart du temps plusieurs couples de dosages par association fixe. Par exemple, sept couples de dosage sont autorisés en France pour la triple association levodopa / carbidopa / entacapone STALEVO® commercialisé par Orion Corporation : 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg et 200 mg/50 mg/200 mg. (24)

- Augmentation du risque d'interactions médicamenteuses et de duplications thérapeutiques

Du fait de la présence de plusieurs principes actifs au sein d'une même spécialité pharmaceutique et du phénomène de prescription par nom de marque, le risque de confusion sur le contenu des associations fixes est accru. Les associations fixes complexifient les processus de prescription et peuvent entrainer des erreurs médicamenteuses par interactions médicamenteuses ou duplications thérapeutiques. Une étude de la base de données du « Irish Primary Care Reimbursement Service », se concentrant sur les prescriptions d'antihypertenseurs en 2015 en Irlande, a montré une augmentation de 2,06 du risque relatif ajusté de doublon lors de la prescription d'associations fixes comparés aux associations libres.

En effet, sur les 307 833 prescriptions de l'étude incluant une association fixe, 0,88% d'entre elles contenaient des duplications de médicaments. Tandis que sur les 151 632 prescriptions incluant des associations libres, seulement 0,61 % incluaient des duplications. Cependant, malgré une différence significative sur la présence de doublons dans la prescription, la prévalence d'interactions médicamenteuses potentiellement graves n'était pas significativement différente avec le groupe des associations fixes et libres (risque relatif ajusté égal à 1). (16)

Malgré ces risques potentiels liés aux associations fixes, l'efficacité et la sécurité de celles-ci ont été démontrées dans de nombreuses études cliniques. (25) Elles permettent d'améliorer la prise en charge thérapeutique de nombreuses pathologies. Par conséquent, leur place a nettement évolué au cours des vingt dernières années dans le milieu médical, si bien que le cadre réglementaire, les guidelines thérapeutiques et les pratiques médicales ont également été modifiés.

C. Problématique et objectifs de l'étude

1. Évolution du cadre règlementaire et des guidelines thérapeutiques

Comme mentionné en introduction, la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 régit l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et définit les bases légales d'enregistrement. Tout dossier d'enregistrement doit donc se conformer premièrement à cette directive. (7)

En complément, le CHMP publie des guidelines scientifiques après consultation des autorités réglementaires des États membres de l'UE qui reflètent une approche harmonisée à l'échelle européenne sur la manière d'interpréter et d'appliquer les exigences des directives communautaires pour la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments. Ces guidelines spécifiques à des pathologies ou d'autres particularités de médicaments aident les demandeurs d'AMM, qui sont vivement encouragés à suivre ces lignes directrices : toute déviation pendant le développement doit être pleinement justifiée et argumentée. (26)

Concernant les associations fixes, il existe deux guidelines spécifiques, l'une pour le développement clinique d'une part, l'autre pour le développement non-clinique d'autre part. Seuls les aspects réglementaires et cliniques seront considérés dans la suite de cette étude, le développement non-clinique ne sera pas traité. La première guideline CPMP/EWP/240/95 sur le développement des associations fixes est entrée en vigueur le 17 octobre 1996. (27) Il s'agissait à l'époque d'un document de 4 pages dessinant les grandes lignes des exigences européennes. Comme illustré dans la frise chronologique ci-dessous (Figure 3), cette guideline fut complétée en 2005 par un document de questions / réponses spécifique au développement clinique d'associations fixes dans le domaine cardiovasculaire (28), puis révisée une première fois en 2009 (15). En 2013, un document de réflexion sur le besoin de réviser à nouveau la

guideline est publiée (29), s'ensuit la rédaction d'une nouvelle ébauche avec une consultation publique en 2015. (30)(31) Finalement cette deuxième révision de la guideline entre en vigueur le 1er octobre 2017 et l'est toujours aujourd'hui. (13)

L'EMA n'est pas la seule à avoir développer un cadre réglementaire pour le développement d'associations fixes. En parallèle, d'autres autorités réglementaires au niveau mondial définissent également leurs exigences. En 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie une guideline sur l'enregistrement des associations fixes médicamenteuses et répertorie déjà de nombreux textes réglementaires internationaux relatifs aux associations fixes. (32) L' Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) émet quant à elle une guideline sur le développement d'associations fixes d'antirétroviraux pour le traitement du VIH en 2006 (33), une guideline plus générale sur le co-développement de plusieurs principes actifs pour une utilisation combiné en 2013 (34) et enfin en 2018 une guideline sur le développement d'associations fixes pour le traitement de l'hypertension (35).

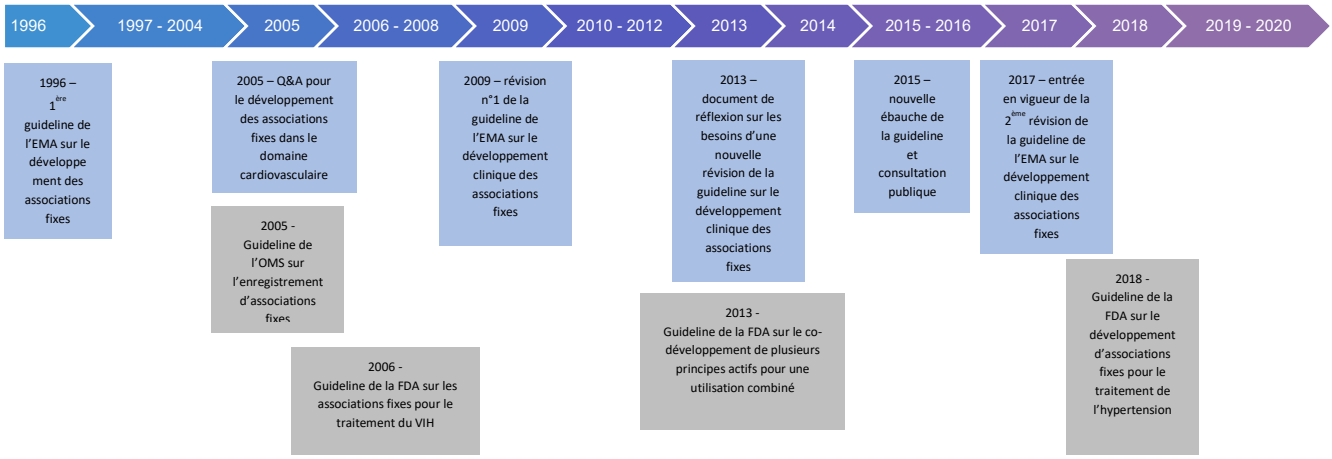

Figure 3: Frise chronologique de guidelines relatives au développement des associations fixes publiées par l'EMA (cadre bleu) et d'autres agences internationales (cadre gris)

Le cadre réglementaire des associations fixes s'est donc enrichi petit à petit au cours de ces trente dernières années. Cette évolution s'est faite au fur et à mesure de l'intégration et l'utilisation croissante de celles-ci dans la pratique médicale courante. En effet, les associations fixes se sont en parallèle implantées dans les guidelines thérapeutiques de sociétés savantes définissant les normes de soins pour des pathologies spécifiques. C'est le cas par exemple des multiples guidelines internationales sur la prise en charge de l'hypertension artérielle publiées par la société européenne d'hypertension, l'American Heart Fondation, etc. Après plusieurs demandes rejetées par le passé, l'OMS a finalement ajouté le 9 juillet 2019 plusieurs associations fixes antihypertensives à la liste modèle de médicaments essentiels (LME), marquant le début d'une nouvelle étape dans la lutte pour l'accès à ce type de médicaments dans les pays moins développés et en voie de développement. (36) (37)

2. Les questions / préambule de cette analyse

Face à ce constat d'accroissement de l'utilisation des associations fixes dans les stratégies thérapeutiques, leur développement présente un fort intérêt pour les laboratoires pharmaceutiques. En effet, cela permet des développements à moindre coût en comparaison avec des programmes classiques de recherche et développement de nouvelles molécules et cela permet également d'optimiser le cycle de vie de certains principes actifs mis sur le marché depuis de nombreuses années.

Cependant, du fait de l'évolution fréquente du cadre réglementaire et des pratiques réglementaires « non-écrites » correspondantes, de nombreuses questions peuvent se poser lors du développement d'associations fixes par un laboratoire pharmaceutique, comme par exemple : Quelle procédure d'enregistrement utiliser ? Quelles associations fixes sont éligibles à la procédure centralisée ? Certaines autorités réglementaires nationales européennes sont-elles plus ou moins sensibilisées ou intéressées par les associations fixes ? En cas de procédures décentralisées, quel pays de référence choisir ? Quelle base légale choisir ? Quel type de scénario thérapeutique (thérapie complémentaire, de substitution, ou initiale) privilégier ? Quelle ligne thérapeutique viser ? Combien de couples de dosages faut-il développer au minimum ? Quelles études sont indispensables au dossier d'enregistrement ? Et lesquelles peuvent être éviter ? Les données de vie réelle peuvent-elles être acceptées pour justifier l'efficacité et la sécurité ?

Tant de questions qui peuvent se poser afin de choisir la meilleure stratégie réglementaire et clinique de développement. Les réponses se trouvent en partie dans l'analyse du cadre réglementaire et des guidelines mentionnées précédemment, mais également dans l'analyse des expériences précédentes internes à l'entreprise et celles des concurrents. En effet, la veille concurrentielle apporte des informations clés pour l'élaboration de la stratégie de développement. Cependant il peut être difficile d'avoir un recul suffisant pour interpréter au mieux les expériences de l'ensemble des entreprises pharmaceutiques. C'est donc ce besoin d'avoir une vision globale des associations fixes autorisées au sein de l'Union européenne qui a motivé cette analyse afin de faire un état des lieux du marché, décrire les tendances d'enregistrement de ce type de médicament et les spécificités de leur stratégie réglementaire et clinique.

3. L'étude descriptive

Cette étude est une analyse descriptive des associations fixes autorisées dans l'Union européenne par procédure centralisée et décentralisée entre le 1er septembre 2009 et le 2 juin 2019.

L'objectif de cette étude est de créer une base de données homogène des associations fixes incluses dans l'étude et de décrire de façon synthétique les caractéristiques de leur développement basé sur les informations réglementaire et clinique publiques.

Après cet état des lieux, la recherche est présentée classiquement : matériel et méthode, présentation des résultats et discussion sur les observations, avec une mise en perspective de l'évolution de l'environnement réglementaire, enfin les limites de cette étude et une conclusion générale.

II. Matériels et méthodes

A. Extractions et création de la base de données

1. Extraction en deux parties en utilisant des sources différentes

La première étape de cette étude fut l'extraction des données brutes utilisées pour réaliser l'analyse descriptive. Il n'existe malheureusement pas de base de données unique et exhaustive de tous les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne. Pour rappel, les médicaments peuvent être autorisés par différentes procédures (procédure centralisée, procédure décentralisée, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure nationale) n'impliquant pas les mêmes autorités réglementaires (EMA et agences nationales). Du fait de cette absence de regroupement de l'ensemble des informations, l'extraction a donc dû être réalisée en deux parties en utilisant deux sources différentes.

D'une part, une première extraction a été réalisée sur le site de l'EMA qui publie de nombreuses informations sur les médicaments en développement et autorisés. (38) Parmi les données publiques, on trouve une liste des médicaments pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché par la procédure centralisée a été soumise, qu'elle fut autorisée ou refusée. L'EMA publie pour chacune un rapport européen public d'évaluation (EPAR) qui contient le détail de l'évaluation scientifique du dossier, ainsi qu'un résumé de l'analyse dans un vocabulaire adapté au grand public et la notice d'utilisation du médicament concerné. L'extraction de cette liste a constitué la première partie des données brutes sur lesquelles se sont basées les suites de cette étude.

D'autre part, une deuxième extraction a été réalisée depuis le site du HMA qui héberge le « MRI Product Index ». (39) Il s'agit d'une base de données qui répertorie les médicaments approuvés dans les États membres de l'Union par procédure décentralisée (DCP) et procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). La mise à jour de celle-ci est sous la responsabilité des agences réglementaires nationales, ainsi pour chaque procédure c'est l'État membre de Référence (RMS) qui est chargé de compléter les informations correspondantes dans le MRI Product Index. Cet index permet de répertorier les demandes ayant été soumises par une autre procédure que la procédure centralisée, celles-ci n'étant pas répertoriées sur le site de l'EMA. Cependant l'entrée de données y est moins précise, certaines informations peuvent être manquantes, dépassées, ou bien erronées.

2. Critère d'extraction

Du fait de l'hétérogénéité des deux bases de données ainsi que des limites de leurs interfaces d'extraction, l'ensemble des critères d'inclusion et exclusion ont été appliqués dans un second temps lors du traitement des données brutes et pas lors de l'extraction. Cependant, un critère temporel (critère d'inclusion principal) a pu être appliqué dès l'extraction des données afin de

limiter l'extraction des données brutes à la plage temporelle souhaitée. L'étude s'est étendue aux associations fixes autorisées entre le 1er septembre 2009 et le 2 juin 2019.

Le 1er septembre 2009 correspond à l'entrée en vigueur de la première révision de la guideline sur le développement clinique des associations fixes. L'inclusion des associations fixes à partir de cette date a permis d'analyser l'évolution du développement d'associations fixes à la suite de cette révision. Cette période étudiée exclut les médicaments autorisés avant septembre 2009 car ces développements plus anciens ne correspondaient pas au même cadre réglementaire et aux mêmes exigences de développement. L'analyse de ces associations fixes aurait donc été moins pertinente pour répondre aux questions d'un développement actuel.

Le 2 juin 2019 correspond à la date de réalisation des extractions et est donc la date de fin de la période d'étude. Cela correspond à un intervalle de temps de presque dix ans, ce qui semble être une durée satisfaisante pour analyser les tendances récentes d'enregistrement.

3. Harmonisation des données

Du fait de la provenance des données de deux sources différentes, les tableaux résultant des extractions n'étaient pas homogènes. Il a donc fallu harmoniser les entrées des tableaux afin de pouvoir rassembler les données dans une base de données unique.

Certains paramètres étaient absents d'une extraction par rapport à l'autre et ont donc été laissés comme données manquantes, comme par exemple le RMS pour les DCP et MRP qui était non applicable pour les procédures centralisées, ou inversement l'évaluation accélérée ou le statut de médicament orphelin qui ne concernaient que les procédures centralisées.

Les dates d'autorisations n'étaient pas codées de la même manière entre les deux sources. Une colonne supplémentaire avec une notation uniforme de l'année d'autorisation a été ajoutée afin de pouvoir utiliser les fonctionnalités de filtre pour trier les associations fixes chronologiquement.

Par ailleurs, il est important de mentionner une divergence dans la comptabilité des associations fixes entre les deux sources de données. Du côté de l'extraction de l'EMA, chaque ligne correspondait à l'autorisation d'une association fixe de principes actifs indépendamment du nombre de dosages inclus, le nombre de lignes n'était donc pas dépendant du nombre de dosages, à l'inverse dans l'extraction du MRI Product Index, chaque ligne équivalait à un dosage d'association fixe autorisée. Concrètement, une association fixe fictive des principes actifs A + B autorisée dans trois dosages différents était codée en trois lignes sur la base de données du HMA contrairement à une seule ligne sur la base de données de l'EMA. Cette différence a également été harmonisée dans la suite de cette étude.

Pour des questions de simplicité, le traitement des données a majoritairement été réalisé sur deux tableaux séparés et ils n'ont été fusionnés que dans un deuxième temps.

B. Analyse bibliographique et définition de la méthodologie

1. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique sur le site PubMed® en utilisant les mots clés « fixed-dose combination » a permis d'identifier trois publications d'études ayant des objectifs ressemblant à cette étude, à savoir :

- Une étude évaluant les associations autorisées dans l'Union européenne entre 2010 et 2016 centrée sur l'analyse du développement clinique : Body of evidence and approaches applied in the clinical development programme of fixed-dose combinations in the European Union from 2010 to 2016, Nøhr-Nielsen A, et al. Br J Clin Pharmacol. 2019 Aug;85(8):1829-1840. (40)

- Une analyse des associations fixes approuvées aux États-Unis d'Amérique entre 2010 et 2015 : Analysis of Fixed-Dose Combination Products Approved by the US Food and Drug Administration, 2010–2015: Implications for Designing a Regulatory Shortcut to New Drug Application, Kwon KC, Lee C. Ther Innov Regul Sci. 2017 Jan;51(1):111-117. (41)

- Une étude des tendances d'approbation des associations fixes au Japon entre 2006 et 2017 : Investigation of Approval Trends and Benefits of New Fixed-Dose Combination Drugs in Japan, Kikuchi C, et al. Ther Innov Regul Sci. 2020 Jan;54(1):200-210. (42)

Une revue de ces trois études et de leur matériel et méthode a été réalisée afin de comparer les méthodologies. Le Tableau 2 ci-dessous synthétise les informations de ces trois études.

	Étude UE	Étude US	Étude Japon
Résumé de la méthodologie	• Extraction à partir de la base de données sur le site de l'EMA • Informations supplémentaires recherchées dans les EPARs • Informations supplémentaires sur les essais cliniques grâce aux sites internet : https://www.clinicaltrials.gov, https://www.clinicaltrialsregister.eu/, https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/, • Analyses statistiques sur le logiciel R	• Extraction par mois à partir de la base de données sur le site de la FDA • Informations complémentaires recherchées dans les rapports d'approbation de la FDA • Informations complémentaires dans les EPARs, les publications scientifiques et autres • Analyse des proportions par an et totale	• Extraction des données depuis le site de l'agence réglementaire japonaise des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux (PMDA) • Réalisation de questions pour les patients, pharmaciens, et médecins • Analyse des tendances d'enregistrement
Critères d'inclusion	• Présence de deux principes actifs • EPAR disponible • Association fixe autorisé entre janvier 2010 et décembre 2016 dans l'UE	• Présence de plusieurs substances actives • Associations fixes autorisées entre janvier 2010 et décembre 2015 • Autorisations initiales de mise sur le marché (NDA) • NDA type 1 et 4	• Associations fixes autorisées entre 2006 et 2017 au Japon
Critères d'exclusion	• Associations fixes contenant plus de deux principes actifs • Demande d'AMM refusée et retirée • Génériques et biosimilaires • Vaccins • Médicaments ayant un statut orphelin • Base légale 10c	• Extensions d'autorisations (sNDA) ou autorisations génériques (ANDA) • NDA type 2, 3, 5 • Demandes 505(b)(2) • Produits combinés	• Associations fixes retirées du marché
Paramètres d'intérêt analysés	• Statut nouvelle entité moléculaire (NME) ou substance approuvé (AD) • Caractéristiques des essais cliniques : nombre de patients, design des essais de sélection des doses, utilisation de modélisation (PK ou PK/PD)	• Statut nouvelle entité moléculaire (NME) ou substance approuvé (AD) • Formes pharmaceutiques et voies d'administration • Aires thérapeutiques • Base légale d'enregistrement • Stratégie de développement clinique	• Aires thérapeutiques • Premier pays d'approbation • Date de la première approbation • Délai entre la première autorisation et celle au Japon

Tableau 2 : Synthèse des caractéristiques des trois études sélectionnées

Cette synthèse des trois méthodologies a contribué à définir les critères d'inclusion et exclusion et les paramètres cliniques et réglementaires d'intérêt détaillés ci-après.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le critère d'inclusion principal était basé sur le nombre de principes actifs contenu dans les présentations pharmaceutiques. Seuls les médicaments contenant plus d'une substance active, comme l'exige la définition d'une association fixe, ont été considérées dans la suite de cette étude. Par ailleurs, ces associations fixes devaient avoir été autorisées entre le 1er septembre 2009 et le 2 juin 2019 (*cf.* partie II.A.2). et l'évaluation devait avoir été réalisée par une procédure centralisée, procédure décentralisée ou procédure de reconnaissance mutuelle. Enfin, l'étude a porté sur les médicaments autorisés ayant un PAR publié. En effet, un des objectifs étant d'analyser les caractéristiques réglementaires et cliniques des développements, la disponibilité du PAR était primordiale afin de pouvoir collecter ces informations. Les médicaments pour lesquels il n'y avait pas de rapport public n'ont pas été considérés.

À l'inverse, ont été exclus tous les médicaments ne contenant qu'un seul principe actif. Les médicaments vétérinaires ont également été exclus car les exigences de démonstration de la qualité, sécurité et efficacité étant différentes, leur analyse n'était pas pertinente dans le cadre de cette étude. De plus, pour les mêmes raisons d'exigences de développement différentes, les médicaments génériques enregistrés sous l'article 10(1) n'ont pas été retenus. Les associations fixes autorisées en procédure nationale n'ont pas pu être considérées car elles n'étaient pas répertoriées dans les deux sources de données brutes utilisées. Un autre critère d'exclusion concernait les demandes d'autorisation de mise sur le marché qui avaient été retirées au cours de la procédure ou refusées par les autorités réglementaires. Enfin, en raison des particularités de leur développement, les vaccins, mélanges de gaz, préparations orales à base de sels minéraux et vitamines, les facteurs de la coagulation, les extraits de plantes, les laxatifs osmotiques, et les solutions pour la préservation d'organe n'ont pas été inclus ; ils n'ont pas été considérés appropriés pour répondre à l'objectif de l'étude.

Ces critères d'inclusion et d'exclusion sont synthétisés dans le Tableau 3.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
• Médicaments contenant plus d'un principe actif (>1) • Médicaments autorisés entre le 01/09/2009 et le 02/06/2019 • Médicaments autorisés dans l'Union européenne par procédure centralisée, procédure décentralisée ou procédure de reconnaissance mutuelle • Médicaments dont le rapport public d'évaluation (PAR) est disponible	• Médicaments contenant un seul principe actif • Médicaments vétérinaire • Médicaments génériques • Demandes d'autorisation retirées en cours de procédure • Demandes d'autorisation soumises en procédure nationale • Vaccins • Mélanges de gaz • Préparations orales à base de sels minéraux et vitamines • Facteurs de la coagulation • Extraits de plantes (feuilles, racines, etc) • Laxatifs osmotiques • Solutions pour la préservation d'organes

Tableau 3 : Synthèse des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

3. Paramètres d'intérêt à analyser

Plusieurs paramètres d'intérêt ont été sélectionnés afin d'analyser les caractéristiques réglementaires et cliniques des associations fixes autorisées dans l'Union européenne et d'essayer de répondre aux diverses questions mentionnées dans la problématique. Les paramètres étudiés ont été divisés en deux sections : réglementaire et clinique.

Les paramètres réglementaires étaient les suivants :

- Date d'autorisation de mise sur le marché
- Type de procédure : procédure centralisée, procédure décentralisée ou procédure de reconnaissance mutuelle
- Choix du pays membre de référence (RMS) pour les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle
- Voie légale d'enregistrement.

Les paramètres cliniques étaient les suivants :

- Nombre de principes actifs
- Nombre de dosages disponibles

- Forme pharmaceutique et voie d'administration
- Aire thérapeutique basée sur la première lettre du code ATC*
- Type d'indication : thérapie complémentaire, de substitution ou initiale.

*La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), gérée par le Centre de Collaboration de l'OMS sur les méthodologies statistiques appliqués aux médicaments, est un outil essentiel pour classer les médicaments. Ce système de classement en cinq niveaux repose sur les organes ou systèmes d'organes cibles et les propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différentes molécules. Le premier niveau ou première lettre du code correspond aux 14 groupes anatomiques et a été utilisé dans cette étude comme référence pour définir l'aire thérapeutique de chaque association fixe, Tableau 4 . (43)

Première lettre	Groupe anatomique
A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
M	Système musculosquelettique
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Tableau 4 : Les 14 groupes anatomiques du premier niveau de la classification ATC

La méthodologie de collecte et de traitement de ces données dans la base est détaillée dans la partie ci-après.

C. Traitement des données brutes

1. Application des critères d'inclusion et exclusion

Pour rappel, la majeure partie du traitement des données a été réalisée sur deux tableaux séparés du fait des divergences en termes de codage d'informations et surtout de comptabilité des données. D'un côté, le tableau des procédures centralisées extraites de l'EMA a été appelé tableau A et, de l'autre côté, le tableau des procédures décentralisées et reconnaissances mutuelles extraites du MRI Product Index a été appelé tableau B.

Le premier critère appliqué fut la disponibilité du PAR en utilisant la colonne qui était présente dans les deux extractions correspondant aux liens d'accès en ligne aux rapports d'autorisation des médicaments. Tous les médicaments provenant de l'extraction de l'EMA

(tableau A) avaient un lien d'EPAR disponible, aucune ligne n'a été exclue pour ce motif. Sur l'extraction du MRI index (tableau B), les lignes n'ayant pas de lien pré-renseigné étaient supprimées de la base de données en utilisant la fonction filtre du tableau Excel®.

La sélection des associations fixes a été facilitée dans le tableau A par l'écriture homogène des Dénominations communes internationales (DCI). En effet, cette colonne étant toujours renseignée de la même manière en séparant chaque DCI par une barre oblique « / », cela a permis d'utiliser la fonction filtre sur ce caractère typographique pour départager les associations fixes des autres médicaments. À l'inverse, les données sur les principes actifs n'étaient pas codées de manière homogène dans le tableau B, les DCI étaient séparées de différentes manières (espace, virgule, tiret, etc). Le tri a donc été réalisé manuellement, ligne par ligne, en indiquant dans une nouvelle colonne la valeur « x » s'il s'agissait d'une association fixe ou en laissant la case vide dans le cas contraire.

Le critère temporel avait déjà été appliqué lors des extractions, il fut cependant confirmé en parallèle de la recherche des paramètres d'intérêt grâce aux dates des PARs.

Les autres critères d'exclusion ont été appliqués grâce aux informations présentes dans les extractions et une colonne spécifique a été créée afin de distinguer et supprimer les médicaments n'étant pas inclus dans le cadre de l'étude.

2. Recherche des paramètres d'intérêt dans les rapports d'analyses publics

Pour les associations fixes restantes, celles incluses dans l'étude, l'ensemble des informations correspondant aux paramètres d'intérêt ont été recherchées grâce à l'analyse des PAR et notées dans de nouvelles colonnes ajoutées à cet effet au squelette de la base de données.

Concernant le nombre de dosages, il y avait dans le tableau B autant de lignes que de dosages autorisés pour chaque association fixe. Le nombre de dosages a été déterminé dans un premier temps en comptabilisant les lignes mais également vérifié en parallèle avec les PAR. Une seule ligne a été gardée par association fixe pour harmoniser les deux tableaux et les autres lignes de la même association fixe ont été supprimées à la main. Le tableau A ne contenait déjà qu'une ligne par association, le nombre de dosages a été recherché uniquement via l'EPAR correspondant.

3. Analyse descriptive

Après le traitement des données, celles-ci ont été décrites selon les deux axes d'études (réglementaire et clinique) en utilisant des tableaux croisés dynamiques et des représentations graphiques grâce aux fonctionnalités d'Excel®.

III. Résultats

A. Résultats généraux

Sur les 939 lignes présentes dans l'extraction du site de l'EMA, correspondant à 939 médicaments évalués par procédure centralisée pendant la période de septembre 2009 à juin 2019, toutes contenaient un lien vers un EPAR disponible sur le site de l'EMA, aucun médicament n'a donc été exclu selon ce critère. L'analyse des dénominations communes internationales a permis d'identifier que 136 étaient des associations fixes et 803 étaient des médicaments ne contenant qu'un seul principe actif. Sur les 136 associations fixes, 63 d'entre-elles ont été exclues de l'étude car elles étaient destinées à l'usage vétérinaire, étaient des associations fixes génériques ou des demandes d'autorisation refusées ou retirées, ce qui faisait partie des critères d'exclusion mentionnés dans les matériels et méthodes. Après la suppression de ces dernières, 73 associations fixes ont donc été incluses dans l'étude.

L'extraction du MRI Product Index répertoriant les médicaments évalués par procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle contenait quant à elle 27.395 lignes pour la période étudiée. Cela ne correspondait pas à 27.395 médicaments car chaque ligne représentait un dosage de l'association fixe associée, il y avait donc pour chaque médicament, autant de lignes que de dosages proposés. 13.148 lignes ont été exclues par manque d'information car le lien de l'EPAR n'était pas disponible et il n'aurait pas été possible de trouver les paramètres réglementaires et cliniques. Sur les 14.247 lignes restantes, seulement 2.135 contenaient plus d'un principe actif et 12.112 lignes correspondaient à des médicaments de monothérapie. La suppression des lignes correspondantes à plusieurs dosages d'une même association fixe pour harmoniser la comptabilité des associations fixes dans les deux tableaux ainsi que l'application des autres critères d'exclusion a permis d'exclure 1.826 lignes supplémentaires, pour garder 309 lignes correspondant à 309 médicaments associations fixes.

Au total, 382 associations fixes princeps ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne au cours des 10 ans étudiés ont été incluses dans l'étude.

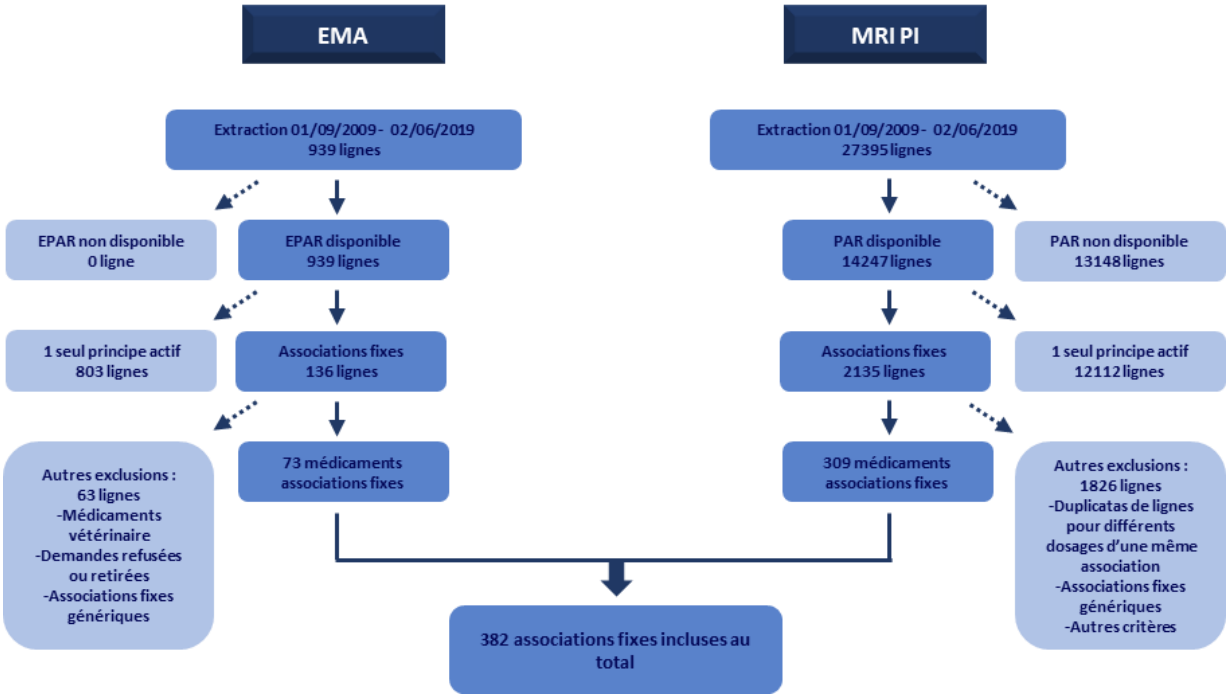

Figure 4 : Diagramme illustrant le traitement réalisé permettant l'identification des associations fixes incluses dans l'étude

B. Analyse des paramètres réglementaires

Les paramètres réglementaires d'intérêt étaient l'année d'autorisation de mise sur le marché, le type de procédure utilisé pour l'évaluation du dossier, le choix du pays de référence pour les procédures décentralisées et la base légale d'enregistrement.

Évolution temporelle des autorisations d'associations fixes dans l'Union européenne

La répartition annuelle des autorisations d'associations fixes sur la période étudiée de septembre 2009 à juin 2019 est illustrée par la Figure 5. Le nombre minimum d'associations fixes autorisées était en 2009 de 4 associations. Cependant en 2009, la période étudiée ne correspondait qu'à 4 mois, au lieu de 12, on peut donc imaginer que si la répartition des autorisations était approximativement homogène sur l'année, le nombre total d'approbation en 2009 aurait été d'environ 12. Cela resterait donc le nombre le plus bas d'associations fixes ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché sur une année de la période étudiée. À partir de 2009, la courbe de tendance de moyenne montre une augmentation jusqu'en 2015 où l'on retrouve un pic de 60 associations fixes approuvées. On observe donc une première période de 2009 à 2015 où le nombre d'autorisations d'associations fixes a progressé d'année en année.

En 2016, il y a eu un déclin avec seulement 44 associations fixes approuvées. À partir de là, la courbe de tendances des moyennes se stabilise avec un plateau aux alentours de 51 – 52

associations autorisées par an. Pour l'année 2019, seuls les mois de janvier à mai ont été étudiés et aucune association fixe ne rentrait dans les critères de l'étude, le nombre d'associations fixes autorisées est donc nulle.

Par ailleurs, durant la première période de croissance, on observe un pic de 40 associations fixes autorisées en 2011. C'est 2,86 fois plus que l'année précédente et 2 fois plus que l'année suivante. Une hypothèse pour expliquer ceci serait en lien avec la première révision de la guideline européenne sur le développement clinique des associations fixes. Pour rappel, la guideline initiale datait de 1996. Cette révision commencée en 2008 aurait pu stimuler l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques et créé une effervescence de développement des nombreuses associations fixes au même moment. Étant donné que les programmes de développement de celles-ci peuvent être plus courts qu'un développement classique de nouveaux médicaments, surtout pour des associations fixes de molécules déjà autorisées, il est possible que le pic de 2011, trois ans après, en soit le reflet.

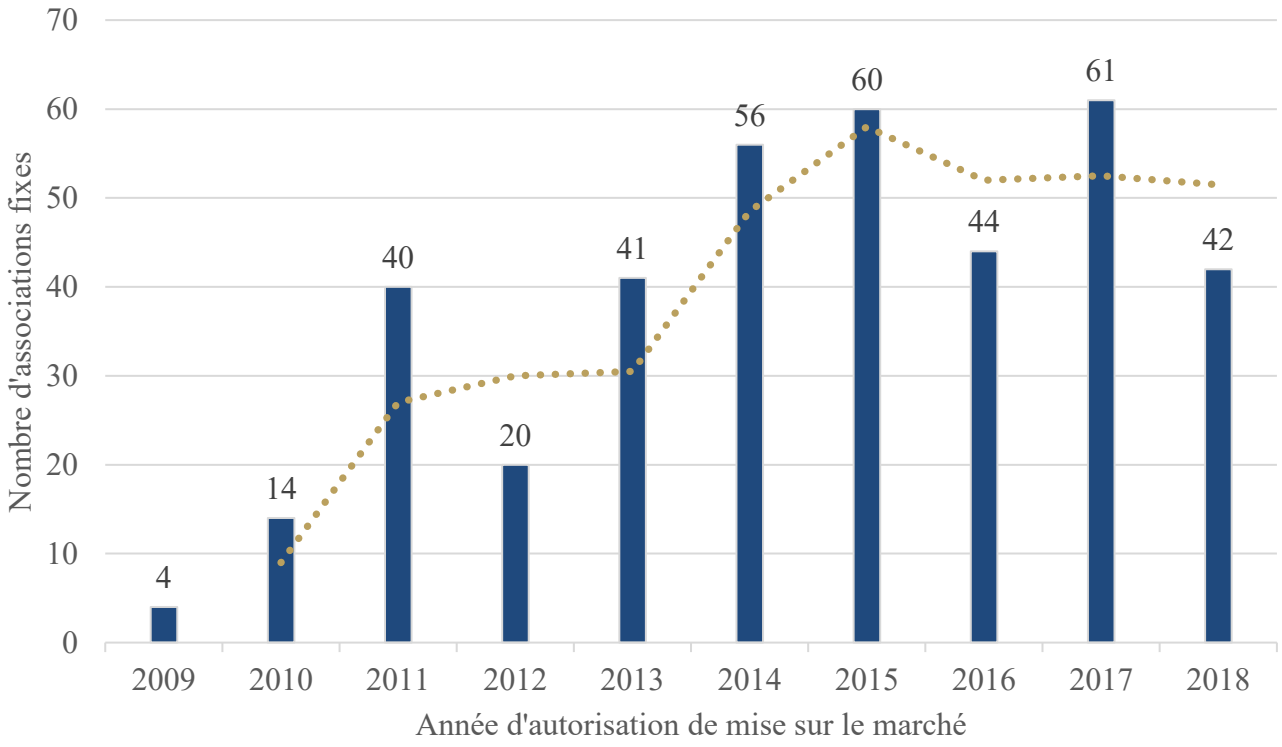

Figure 5 : Nombre d'associations fixes ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne par année et courbe de tendance correspondante

Types de procédure réglementaire d'obtention d'AMM :

Sur les 382 associations fixes incluses dans l'étude, 73 ont été autorisées par la procédure centralisée, 305 par la procédure décentralisée et 4 par la procédure de reconnaissance mutuelle, ce qui correspond respectivement à 19,11%, 79,84% et 1,05%. La grande majorité des associations fixes autorisées sur la période étudiée ont donc été évaluées dans le cadre de procédures décentralisées. La portion autorisée par procédure de reconnaissance mutuelle est quant à elle négligeable.

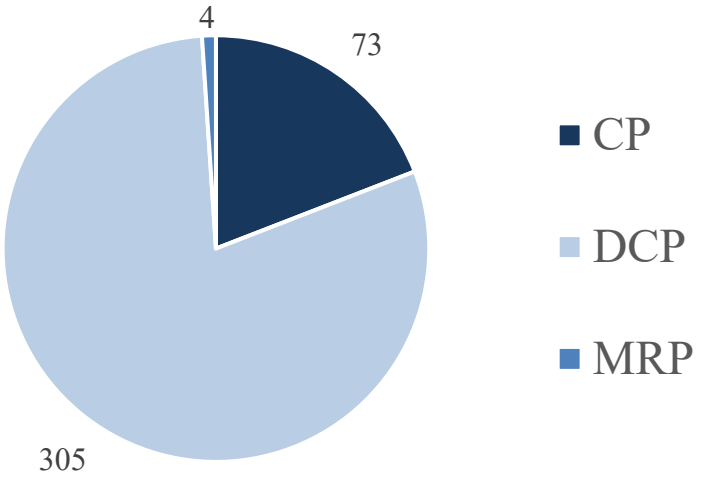

Figure 6: Représentation en secteurs des différentes procédures d'autorisation d'associations fixes

La répartition par année des types de procédures d'autorisations est détaillée dans le Tableau 5 ci-dessous.

Les valeurs de l'année 2009 étaient aberrantes par rapport aux autres observations, ceci peut s'expliquer par le choix de la période étudiée. En effet, la période d'étude a commencé en septembre 2009, l'année n'était pas considérée dans sa globalité ce qui pouvait introduire un biais. Ces données n'ont donc pas été considérées.

Les observations par année étaient cohérentes avec celles retrouvées dans la totalité des associations fixes, Figure 6. Les associations fixes étaient très majoritairement évaluées par procédure décentralisée et en petite partie par procédure centralisée. La proportion d'associations fixes autorisées oscillait entre 5 et 25 % pour les procédures centralisées et entre 71,4% et 90% pour les procédures décentralisées. On n'observe pas de tendance d'évolution de cette répartition au fil des années, la proportion des deux principales procédures d'évaluation semble stable dans l'ensemble.

Comme mentionné en introduction, la procédure centralisée a un champ d'application sélectif. Pour rappel, elle est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments de thérapie innovante tels que les thérapies géniques, les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active n'ayant pas encore fait l'objet d'une autorisation dans la Communauté et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales. D'autres médicaments, prévu par le champ optionnel de la procédure centralisée, peuvent également bénéficier de cette procédure, mais doivent-être validés par l'EMA. Il serait donc intéressant d'analyser dans un second temps quel type d'associations fixes ont pu bénéficier de la procédure centralisée, quelles aires thérapeutiques étaient concernées et si cela a évolué au fur et à mesure des années.

	Nombre d'associations fixes autorisées et type de procédure	Pourcentages par année des différentes procédures d'autorisation
2009	**4**	
CP	3	75,00%
DCP	1	25,00%
2010	**14**	
CP	3	21,43%
DCP	10	71,43%
MRP	1	7,14%
2011	**40**	
CP	6	15,00%
DCP	34	85,00%
2012	**20**	
CP	1	5,00%
DCP	18	90,00%
MRP	1	5,00%
2013	**41**	
CP	9	21,95%
DCP	31	75,61%
MRP	1	2,44%
2014	**56**	
CP	14	25,00%
DCP	41	73,21%
MRP	1	1,79%
2015	**60**	
CP	11	18,33%
DCP	49	81,67%
2016	**44**	
CP	8	18,18%
DCP	36	81,82%
2017	**61**	
CP	8	13,11%
DCP	53	86,89%
2018	**42**	
CP	10	23,81%
DCP	32	76,19%
Total général	**382**	

Tableau 5 : Nombre d'associations fixes par année et par type de procédure d'évaluation

Pays de référence dans le cadre des procédures décentralisées

Dans le cadre de la procédure décentralisée, le pays de référence joue un rôle important car il procède à l'évaluation initiale du dossier et rédige un rapport d'évaluation sur lequel se basent les autres États membres concernés pour soulever des objections ou autoriser le médicament. Or, c'est le laboratoire pharmaceutique qui propose le pays de référence au moment de la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un choix stratégique qui peut en partie influencer la revue du dossier.

Comme le montre la Figure 7, 4 pays sortaient largement du lot en tant que pays de référence pour l'évaluation d'associations fixes dans les procédures décentralisées. En effet, les Pays-Bas était le plus de fois pays de référence sur la période étudiée avec 73 autorisations, ce qui correspond à près d'un quart de l'ensemble des procédures décentralisées (23,9 %). Il était suivi par l'Allemagne, la Suède et le Danemark ayant mené respectivement 65 (21,3%), 58 (19%), 42 (13,8%) des procédures. Ces 4 pays regroupaient donc 78% des procédures.

On peut identifier un deuxième groupe comprenant le Royaume-Unis, la Hongrie, la Tchéquie et l'Autriche qui étaient pays de référence entre 9 et 17 fois. Puis on trouve un ensemble de pays incluant l'Espagne, la Tchéquie, le Portugal, l'Italie, la France, etc n'ayant été impliqués comme pays de référence que dans quelques procédures (moins de 4 chacun). Enfin on observe que plusieurs pays européens dont la Belgique, la Croatie, la Grèce ou encore la Slovénie n'ont pas été pays de référence d'évaluation d'associations fixes en procédure décentralisée durant la période étudiée.

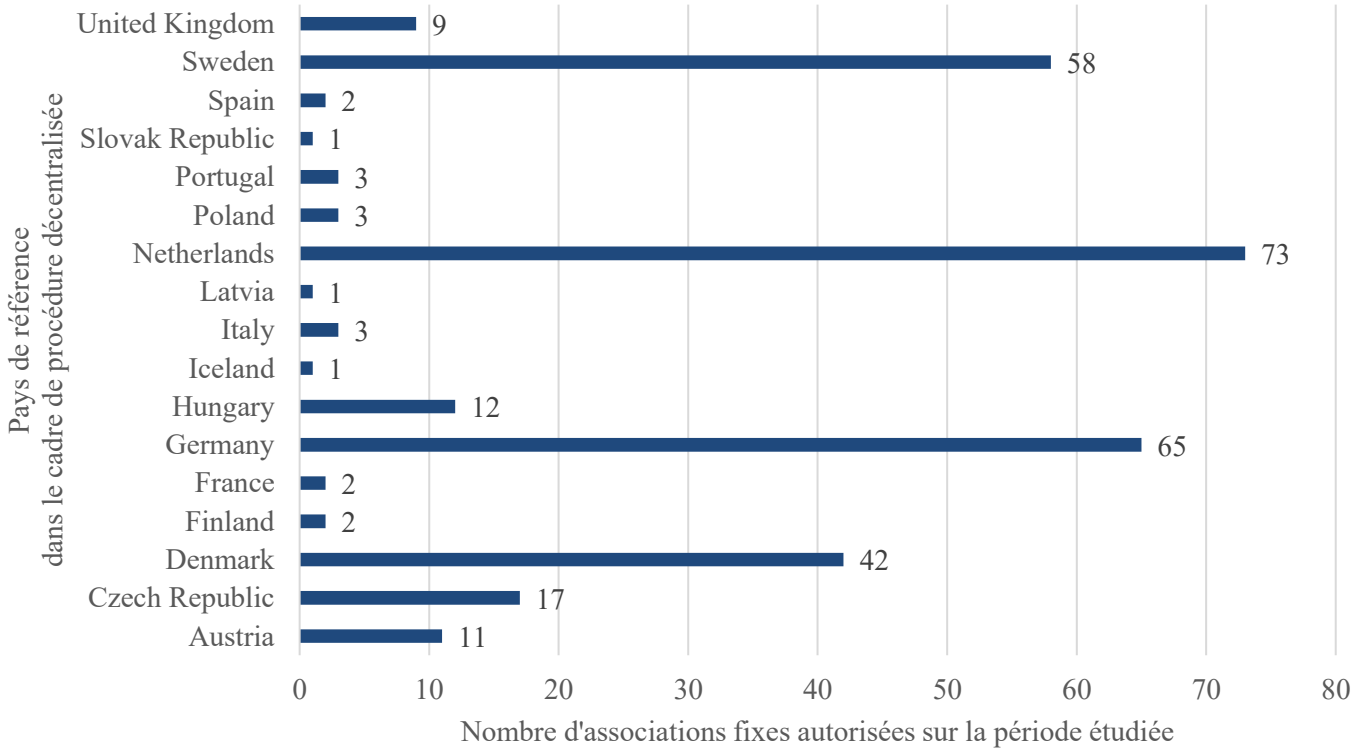

Figure 7: Nombre d'associations fixes autorisées par pays de référence dans le cadre de procédure décentralisée

Si le choix du pays de référence était aléatoire, une participation plus équilibrée de tous les pays membres de l'UE serait attendu. Cette répartition très irrégulière pourrait s'expliquer par les intérêts divergents que portent les autorités réglementaires nationales à certains sujets. Par exemple, certaines agences sont plus spécialisées dans certaines pathologies, ou plus intéressées dans certaines innovations pharmaceutiques. En fonction de cela, le pays de référence proposé par le demandeur d'AMM peut refuser ou accepter la demande de procédure. Il est possible que la Suède, les Pays-Bas, l'Allemagne ou encore le Danemark aient considéré les associations fixes comme importantes pour la prise en charge des patients et aient accepté plus de demandes concernant des associations fixes ; et que d'autres pays moins sensibilisés aux associations fixes aient refusé les demandes de procédures décentralisées. Par effet « boule de neige », l'expérience acquise en interne au sein des laboratoires demandeurs aurait pu accentuer la tendance du choix de certains pays de référence et continuer d'accroitre ces disparités.

Une analyse des pays de référence de procédure décentralisée pour 6 laboratoires pharmaceutiques titulaire de plusieurs AMM d'associations fixes est détaillée dans le Tableau 6 ci-dessous.

	Servier	Orion	Cipla	GSK	AstraZeneka	Omnivision	Total
Pays-Bas*	8		2		1	1	12
Suède*		19	3	1	2		25
Allemagne*			1	4	1	1	7
Danemark*						1	1
Autriche			1			2	3
Hongrie	1						1
Finlande	2						2
Italie	1						1
Total	**12**	**19**	**7**	**5**	**4**	**5**	**52**

Tableau 6: Pays de référence pour les procédures d'autorisation d'associations fixes de 6 laboratoires : Les Laboratoires Servier, Orion, Cipla, GSK, AstraZeneka et Omnivision

Pour chaque titulaire, on voit que la majorité des procédures décentralisées étaient menées par le groupe des 4* (Pays-Bas, Suède, Allemagne et Danemark). Par ailleurs, on voit que certains laboratoires ont sollicité à plusieurs reprises le même pays de référence, par exemple Les Laboratoires Servier qui avaient 8 associations fixes avec les Pays-Bas comme pays de référence ou encore Orion qui avait choisi la Suède pour mener la totalité des procédures. Ceci est cohérent avec les observations générales de la Figure 7 et avec les hypothèses mentionnées ci-dessus.

Base légale d'enregistrement des associations fixes

Les trois bases légales majoritairement utilisées pour l'enregistrement d'associations fixes dans la période étudiée étaient l'article 10(3), l'article 10(b) et l'article 8(3), Figure 8. Les différentes bases légales étaient résumées en introduction (*cf.* Tableau 1)

L'article 10(3) était la base légale la plus utilisée avec 48,2 % des associations fixes, elle correspond à un enregistrement hybride basé sur un dossier de référence avec des données additionnelles. Cette base est utilisée en cas de changement concernant les substances actives, l'indication, les dosages, la forme pharmaceutique ou voie d'administration par rapport à un médicament de référence. On peut donc interpréter que les associations fixes concernées ne sont pas de nouvelles associations mais par exemple de nouveaux dosages d'associations fixes préexistantes. Cette base aurait pu être considérée comme critère d'exclusion, cependant l'ajout de dosages supplémentaires nécessite un nouvel enregistrement supporté par des données cliniques et avec une nouvelle procédure d'autorisation, il a donc été jugé pertinent de les inclure dans l'étude au même titre qu'une nouvelle association fixe.

L'article 10(b) qui était la deuxième base légale la plus utilisée avec 33% des associations fixes est spécifique aux associations fixes. En effet, elle peut s'appliquer à toutes les associations fixes composées de substances actives déjà autorisées, cependant il n'est pas obligatoire pour les demandeurs d'AMM d'utiliser forcément cette base légale pour toutes les associations fixes. Elle permet d'alléger les prérequis et offre une dérogation à l'exigence de fournir des données sur chacune des substances actives. Seules les données d'essais non-cliniques et cliniques de l'association des principes actifs sont nécessaires à l'autorisation.

L'article 8(3) fut également utilisé de manière non négligeable avec 13,6% des associations fixes concernées. Il s'agit de la base légale classique pour une demande d'enregistrement d'une nouvelle molécule. Dans ce cas, les laboratoires pharmaceutiques ont dû fournir un dossier complet avec tous les renseignements et documents des différents modules du format CTD (module 1 - administratif, module 2- résumé des modules suivants, module 3 – données de qualité, module 4 – données non-cliniques et module 5 – données cliniques).

Enfin, il y a une portion mineure d'autres bases légales qui ont été utilisées :

- 7 associations fixes pour l'Article 10(a), c'est-à-dire un usage traditionnel dont le dossier est basé exclusivement sur la littérature
- 2 associations fixes étant des extensions d'AMM préexistantes
- 9 associations fixes dont l'information de la base légale était manquante
- 2 associations fixes dont l'EPAR mentionné « l'Article 3 » comme base légale, or cette base n'existe pas, il s'agit surement d'une erreur, cela faisait peut-être référence à la base 10(3) ou 8(3).

Le demandeur d'AMM est libre de choisir la base légale d'enregistrement cependant il doit respecter les exigences correspondantes en termes de démonstration de la qualité, sécurité et efficacité du médicament et en conséquence fournir un dossier d'enregistrement adéquat. Il est intéressant de voir que la majorité des nouvelles associations fixes (excluant les 10(3) qui sont basées sur des associations fixes préexistantes) étaient enregistrées grâce à la base 10(b) spécifique à cet effet, mais que de nombreux laboratoires n'ont pas utilisé cette voie et ont soumis un dossier d'AMM entier en lien avec l'Article 8(3). Ce choix pourrait paraitre étrange étant donné la complexité des prérequis dans le cadre des dossiers basés sur l'Article 8(3) par rapport à l'Article 10(b). Une hypothèse serait qu'il s'agisse principalement d'associations fixes

de molécules actives n'ayant jamais été autorisées auparavant en monothérapie, ce qui rendrait l'Article 10(b) non applicable.

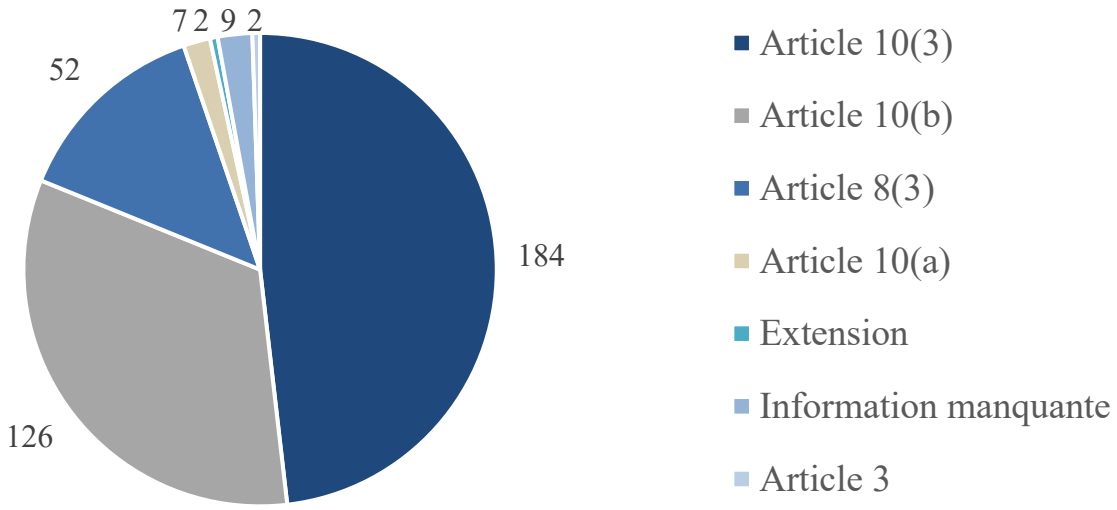

Figure 8 : Bases légales d'enregistrement des associations fixes

Lien entre base légale et type de procédure

	Nombre d'association fixe selon la base légale	Pourcentage correspondant sur le type de procédure
CP	**73**	
Article 10(3)	2	2,74%
Article 10(b)	33	45,21%
Article 8(3)	38	52,05%
DCP	**305**	
Article 10(3)	182	59,67%
Article 10(b)	91	29,84%
Article 8(3)	13	4,26%
Article 10(a)	7	2,30%
Article 3	2	0,66%
Extension	2	0,66%
Donnée manquante	8	2,62%
MRP	**4**	
Article 10(b)	2	50,00%
Article 8(3)	1	25,00%
Donnée manquante	1	25,00%
Total général	**382**	

Tableau 7: Base légale des associations fixes selon le type de procédure

Comme indiqué dans le Tableau 7, la proportion d'associations fixes pour chaque base légale différait selon le type de procédure.

Les associations fixes autorisées par procédure centralisée avait un dossier basé quasi-exclusivement sur la base légale de l'Article 10(b) (45,21%) et l'Article 8(3) (52,05%). Les dossiers de demandes d'AMM basés sur l'Article 10(3), qui représentaient la majorité des associations fixes dans l'analyse générale, ne concernaient que 2 associations fixes autorisées par procédure centralisée (2,74%). Cette répartition était donc nettement différente de la répartition générale.

À l'inverse, la répartition des bases légales pour les associations fixes autorisées par procédure décentralisée ressemblait à la répartition générale. En effet, la majorité correspondaient à des associations fixes approuvées selon la base légale Article 10(3) (59,67%). Il y avait ensuite une part non négligeable d'associations fixes basées sur l'Article 10(b) et le reste était réparti selon les autres possibilités : Article 10(a), extension etc.

Les associations fixes évaluées par procédure de reconnaissance mutuelle étaient très peu nombreuses, 4 médicaments sur 382 inclus. On ne peut donc pas identifier un profil de répartition des différentes bases légales utilisées avec cette procédure.

Conclusion sur les paramètres réglementaires

L'analyse des paramètres réglementaires a notamment permis de mettre en évidence l'augmentation du nombre d'associations fixes autorisées par année entre 2009 et 2019, l'utilisation majoritaire de la procédure décentralisée et le partage stable dans le temps entre procédure centralisée et décentralisée, l'implication de 4 pays (Suède, Pays-Bas, Allemagne et Danemark) principalement en tant que pays de référence pour les procédures décentralisées et enfin le choix des laboratoires de s'appuyer sur trois bases légales en particulier pour la mise sur le marché d'associations fixes à savoir l'Article 10(3), l'Article 10(b) et l'Article 8(3).

Ces paramètres réglementaires sont à considérer en conjonction avec les paramètres cliniques. En effet, les paramètres cliniques peuvent influencer de manière importante certains paramètres réglementaires. C'est par exemple le cas du type de procédure d'évaluation réglementaire dont on peut anticiper un lien avec l'aire thérapeutique ciblée par l'association fixe du fait du champ sélectif de la procédure centralisée.

C. Analyse des paramètres cliniques

La synthèse des paramètres cliniques d'intérêt est disponible dans le Tableau 8 ci-dessous.

	Catégories	Nombre d'association fixe
Nombre de principes actifs	2	346
	3	33
	4	3
Nombre de dosages disponible	1	229
	2	73
	3	22
	4	32
	5	19
	6	7
Voie d'administration	buccal use	7
	cutaneous use	24
	inhalation use	80
	intravenous use	4
	nasal use	9
	ocular use	93
	per os	161
	Subcutaneous use	3
	intracavernous use	1
Aire thérapeutique (première lettre du code ATC)	A - Système digestif et métabolisme	26
	B - Sang et organes hématopoïétiques	3
	C - Système cardio-vasculaire	79
	D - Dermatologie	14
	G - Système génito-urinaire et hormones sexuelles	12
	J - Anti-infectieux à usage systémique	22
	L - Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	5
	M - Système musculosquelettique	7
	N - Système nerveux	19
	P - Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	1
	R - Système respiratoire	101
	S – Organes sensoriels	93
Type d'indication	initial	124
	add-on	105
	substitution	78
	add-on + substitution	74
	initial + add on + substitution	1

Tableau 8 : Synthèse des paramètres cliniques d'intérêt pour les associations fixes incluses dans l'étude

Nombre de principes actifs et nombre de dosages autorisés

Le nombre de principes actifs contenus dans les associations fixes incluses dans l'étude était compris entre 2 et 4, Tableau 8. La grande majorité (90,6%) ne comprenait que 2 substances actives alors que les associations fixes en comprenant 3 ou 4 étaient beaucoup moins répandues, respectivement 8,6% et 0,8%.

Dans plus de la moitié des cas, les associations fixes étaient autorisées avec un seul dosage (59,9%). On observe ensuite que le nombre de dosages et le nombre d'associations fixes concernées évoluaient à l'opposé : le nombre d'associations fixes décroissait à mesure de l'augmentation du nombre de dosages.

Le digramme ci-dessous, Figure 9, illustre la proportion du nombre de dosages autorisé selon que l'association fixe comprenait 1, 2 ou 3 principes actifs.

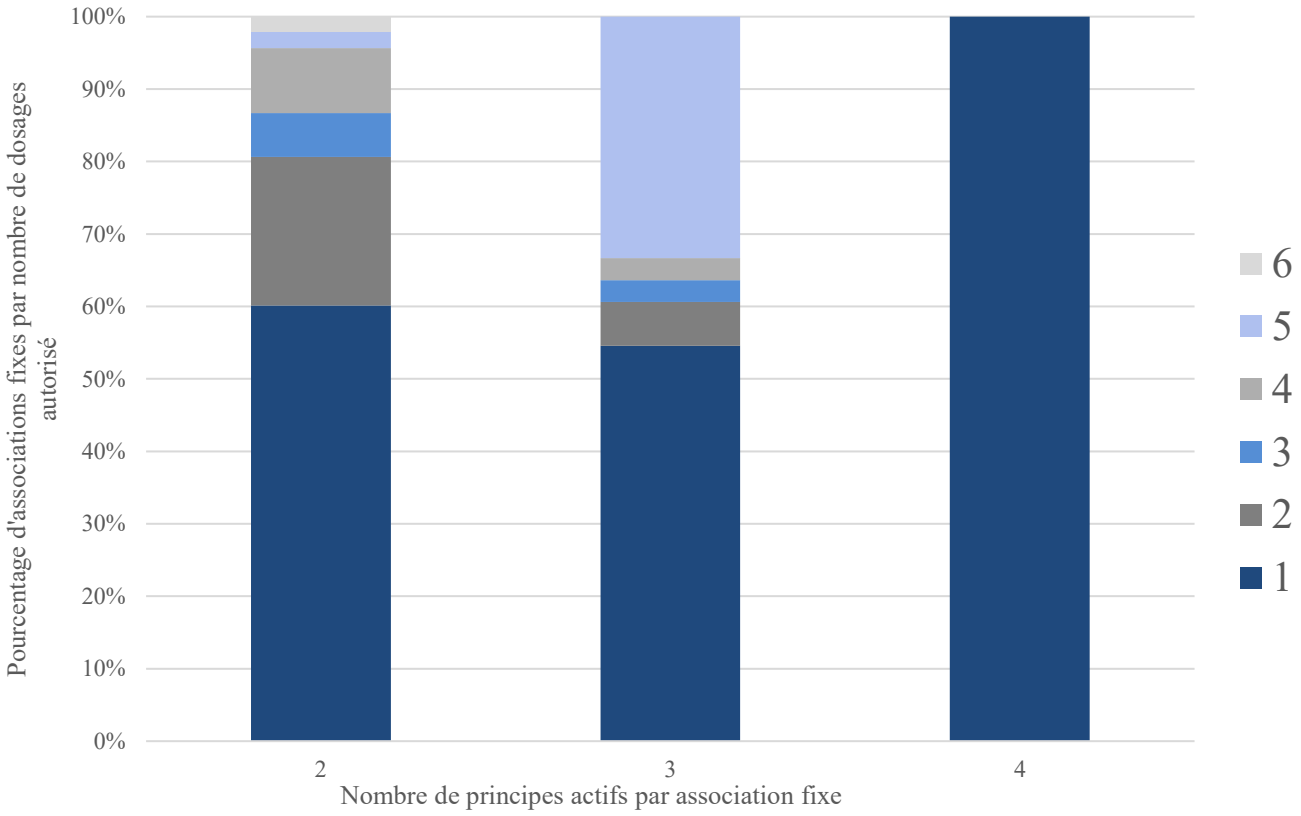

Figure 9: Répartition des associations fixes par nombre de dosages pour chaque nombre de principe actif

Dans les trois cas de figure, la proportion d'association fixes ayant un seul dosage était majoritaire. Le nombre moyen de dosages était de 1,79 dosages pour les associations fixes de 2 principes actifs, 2,54 dosages pour les associations fixes de 3 principes actifs et 1 dosage pour les associations fixes de 4 principes actifs.

On n'aurait pu s'attendre à ce que la moyenne du nombre de dosages augmente en parallèle du nombre de principes actifs, notamment pour favoriser la flexibilité de prescription. C'était le cas lors du passage de 2 à 3 principes actifs, mais pas de 3 à 4 principes actifs. Cela peut s'expliquer par le fait que les 3 associations fixes de 4 principes actifs incluses dans l'étude étaient Stribild®, Genvoya® et Symtuza® qui sont trois associations fixes d'antirétroviraux pour la prise en charge du VIH, où la notion d'ajustement des doses est moins importante que pour d'autres pathologies cardiovasculaires par exemple, comme l'hypertension.

Sur les 26 associations fixes contenant un nombre de principes actifs supérieur ou égal à 5, 25 d'entre elles étaient indiquées dans des pathologies du système cardiovasculaire, c'est-à-dire 96,1%, ce qui est cohérent avec l'hypothèse ci-dessus que l'aire thérapeutique est un facteur qui influence le nombre de dosage autorisés.

Aire thérapeutique

Comme indiqué dans le Tableau 8, les trois aires thérapeutiques les plus concernées par les associations fixes étaient :

- le système respiratoire (R) : 101 associations fixes – 26,4%
- le système des organes sensoriels (S) : 93 associations fixes – 24,3%
- le système cardio-vasculaire (C) : 79 associations fixes – 20,7%

Ces trois aires thérapeutiques regroupaient à elles seules 71,4% des associations fixes autorisées dans l'UE entre 2009 et 2019, il s'agit de pathologies où les associations fixes sont les plus répandues telle que l'hypertension, la BPCO ou encore le glaucome.

On observe ensuite un deuxième groupe d'aires thérapeutiques qui concernaient entre 10 et 30 associations fixes chacune : système digestif (A), dermatologie (D), système génito-urinaire et hormones sexuelles (G) et anti-infectieux à usage systémique (J). Les groupes anatomiques système musculosquelettique (M), antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (L), antiparasitaires, insecticides et répulsifs (P) et sang et organes hématopoïétique (B) recensaient quant à eux un nombre d'associations fixes inférieur à 10 chacun sur la période étudiée. Enfin, les groupes ATC n'étant pas représentés était le groupes H pour hormones systémiques (à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines) et le groupe V pour divers.

❖ Evolution des aires thérapeutiques selon les années d'autorisation

La Figure 10 illustre le pourcentage d'associations fixes par aire thérapeutique selon l'année d'autorisation. En 2009, seules des associations fixes destinées à la prise en charge de pathologies cardiovasculaires et dermatologiques ont été autorisées. Or, étant donné que la période d'inclusion n'a commencé qu'en septembre 2009, cela n'était sûrement pas

représentatif de l'ensemble de l'année. Pour les années suivantes, on observe que la plupart des aires thérapeutiques sont représentées. En 2010, la majorité des associations fixes étaient enregistrées pour des pathologies cardiovasculaires (28,57%). En 2011 et 2012, il y a eu un pic d'autorisations d'associations fixes concernant les organes sensoriels (65 et 50%). Par ailleurs, quelques associations fixes pour des pathologies respiratoires commençaient à apparaitre sur le marché. À partir de 2012 et jusqu'en 2018, elles sont devenues une portion importante et stable de l'ensemble des associations fixes autorisées (entre 16,39% et 47,62%). En 2013, un grand nombre d'associations visant le système métabolique et digestif ont été approuvées. En 2014, ce sont les associations fixes pour les pathologies cardiovasculaires qui ont repris de l'ampleur après 3 années de creux. De 2014 à 2016, les proportions d'associations fixes dans les trois grandes aires thérapeutiques (cardiovasculaire, sensorielle et respiratoire) s'étaient maintenues dans les même ordres de grandeur, avec par ailleurs une tranche croissante et non négligeable d'associations fixes anti-infectieuses qui atteignaient leur maximum de 11,36% en 2016. L'année 2017 fut marquée par un nouveau pic d'approbation pour les organes sensoriels (42,62%) et l'année 2018 par un pic concernant le système respiratoire (47,62%), accompagné d'une décroissance des associations fixes cardiovasculaires au cours de ces deux années.

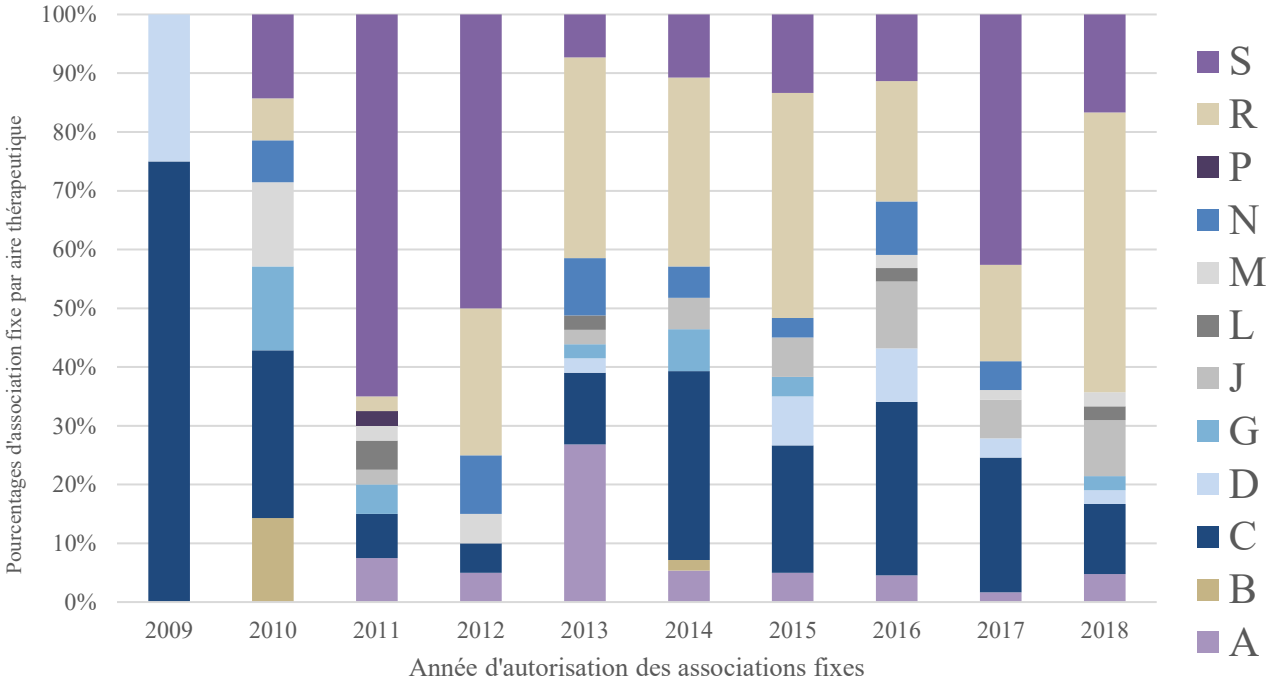

Figure 10 : Pourcentage des différentes aires thérapeutiques selon l'année d'autorisation de l'association fixe

A - Système digestif et métabolisme	G- Système génito-urinaire et hormones sexuelles	M- Système musculosquelettique	S- Organes sensoriels
B- Sang et organes hématopoïétiques	H- Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	N- Système nerveux	V- Divers
C- Système cardio-vasculaire	J- Anti-infectieux à usage systémique	P- Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	
D- Dermatologie	L- Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	R- Système respiratoire	

❖ Influence de l'aire thérapeutique sur le nombre de principes actifs et de dosages

Le Tableau 9 ci-dessous répertorie le nombre moyen de principes actifs et de dosages par aire thérapeutique pour les associations fixes incluses dans l'étude. On observe que les moyennes de principes actifs oscillaient entre 2 et 2,59 selon l'aire thérapeutique, ce paramètre clinique ne semble pas avoir d'influence sur le nombre de principes actifs associés dans les médicaments inclus dans l'étude. Concernant le nombre de dosages, les associations fixes autorisées pour des pathologies cardiovasculaires comprenaient en moyenne le plus de dosages autorisés avec 3,747 dosages en moyenne. Ces associations fixes se détachent nettement de celles pour toutes les autres aires thérapeutiques où le nombre moyen de dosages était égal ou inférieur à 2. Ceci est cohérent avec l'importance de l'ajustement thérapeutique pour la prise en charge des pathologies cardiovasculaires.

Aire thérapeutique	Moyenne du nombre de principes actifs	Moyenne du nombre de dosages
Système digestif et métabolisme	2,038	1,808
Sang et organes hématopoïétiques	2	2
Système cardiovasculaire	2,152	3,747
Dermatologie	2	1
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2	1,167
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	2,591	1,045
Anti-infectieux à usage systémique	2,2	1,4
Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	2,428	1,286
Système musculosquelettique	2,105	1,737
Système nerveux	2	2
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	2,059	1,604
Système respiratoire	2,011	1

Tableau 9 : Nombre moyen de principes actifs et de dosages par aire thérapeutique

❖ Influence de l'aire thérapeutique sur le type de procédure

Pour rappel, la répartition générale des trois types de procédures, présentée plus tôt dans l'analyse des paramètre réglementaires, était de 79,84% de procédures décentralisées, 19,11% de procédures centralisées et 1,05% de procédure de reconnaissance mutuelle.

La sous-analyse tenant compte de l'aire thérapeutique met en évidence que l'ensemble des aires thérapeutiques ne respectait pas ce modèle et que cette répartition était en fait très différente selon l'aire thérapeutique concernée, Figure 11. Il est possible de distinguer quatre groupes d'associations fixes ayant des profils de répartition différents :

- Les associations fixes étant presque exclusivement approuvées par la procédure décentralisée, elles concernaient la dermatologie (100%) (D) et les organes sensorielles (97,9%) (S).
- Les associations fixes ciblant des pathologies du système cardiovasculaire (C), système génito-urinaire et hormones sexuelles (G), système musculosquelettique (M), système nerveux (N) et système respiratoire (R) qui avaient une répartition du même ordre de grandeur que la répartition générale, c'est-à-dire une grande majorité approuvée par la procédure décentralisée (67 à 91%) et une portion non négligeable approuvée par la procédure centralisée.
- Les associations fixes qui, à l'inverse du groupe juste au-dessus, étaient majoritairement passées par des procédures centralisées (60 à 67%) et le reste en décentralisées (30 à 40%), les aires thérapeutiques concernées étaient le système digestif et métabolisme (A), sang et organes hématopoïétiques (B), antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (L).
- Enfin, les associations fixes d'anti-infectieux à usage systémique (J) et d'antiparasitaires, insecticides et répulsifs (P) ayant été évaluées quasi uniquement par procédure centralisé : 95,5% à 100%.

La proportion majoritaire de procédures centralisées dans certaines aires thérapeutiques, est explicable par le caractère sélectif et contraignant du champ d'application de cette procédure. En effet, pour les aires J et P, les indications concernées étaient par exemple le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le traitement de l'hépatite C chronique ou encore le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* qui sont éligibles à la procédure centralisée.

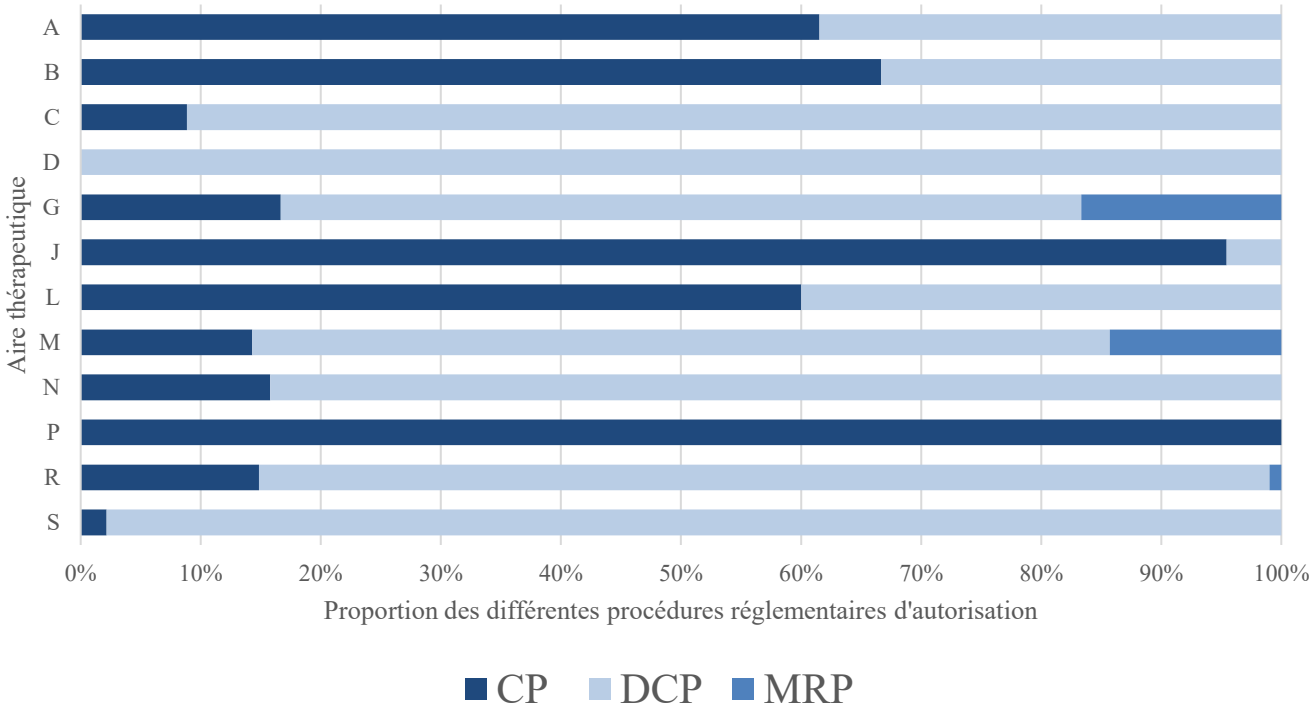

Figure 11: Pourcentage de chaque type de procédure réglementaire par aire thérapeutique

❖ Influence de l'aire thérapeutique sur la base légale

Comme illustrée sur la Figure 12 ci-dessous, la proportion d'associations fixes pour chaque base légale était différente selon l'aire thérapeutique analysée.

Les associations fixes ciblant des pathologies dermatologiques, du système nerveux, du système respiratoire, et du système sensoriel étaient majoritairement autorisées grâce à la base légale 10(3) (respectivement 71,43%, 57,89%, 65,35% et 92,47%).

Tandis que les associations fixes ciblant des pathologies du sang et des organes hématopoïétiques, du système cardiovasculaire, système génito-urinaire et hormones sexuelles étaient principalement autorisées selon la base légale 10(b) (respectivement 100%, 84,81% et 58,33%). Les associations fixes d'anti-infectieux à usage systémique, les associations fixes antinéoplasiques et d'agents immunomodulateurs et les associations d'antiparasitaires, insecticides et répulsifs reposaient sur la base légale Article 8(3).

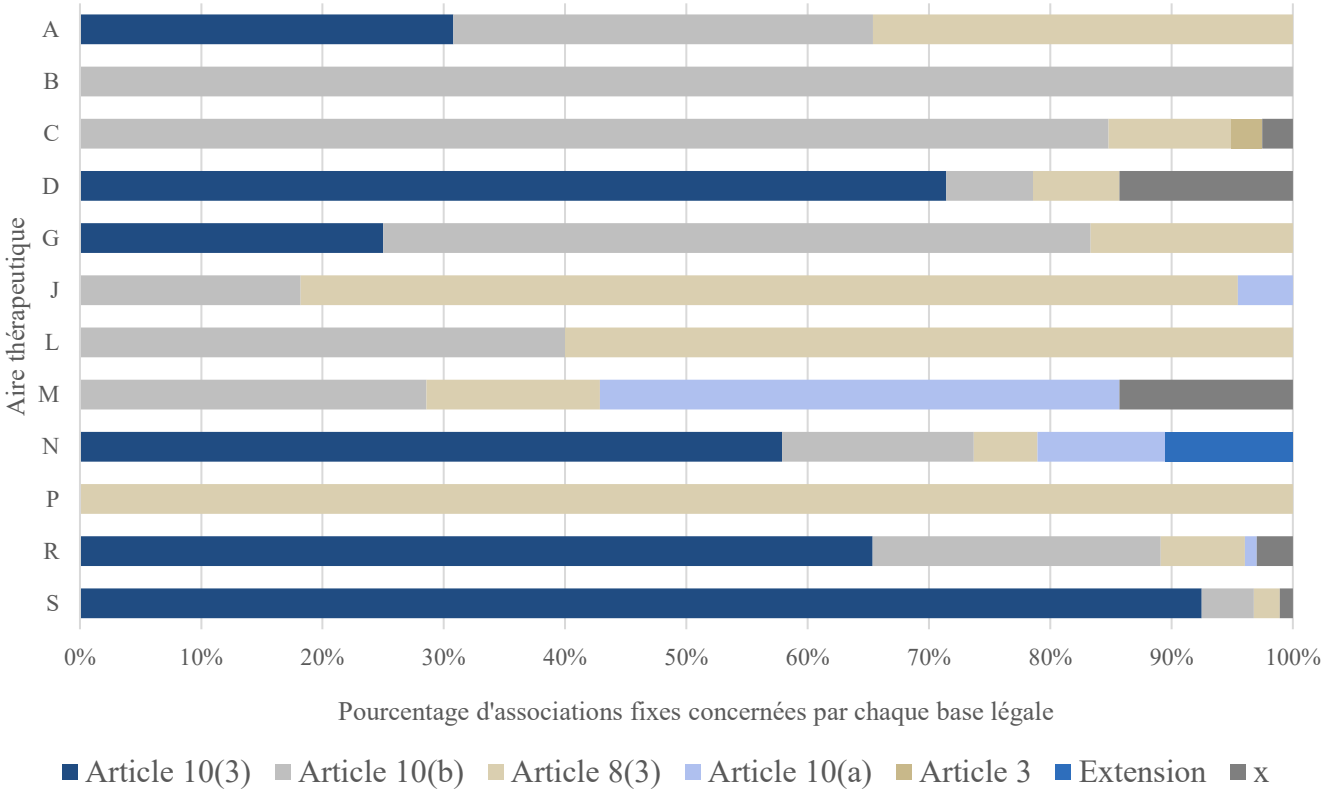

Figure 12 : Pourcentage de chaque base légale par aire thérapeutique

Si l'on regroupe les informations de la Figure 12 avec celles de la Figure 11, on observe que ce sont en grande partie les mêmes aires thérapeutiques, c'est-à-dire les anti-infectieux à usage systémique, les antinéoplasiques et d'agents immunomodulateurs et les antiparasitaires, insecticides et répulsifs qui sont majoritairement évalués par procédure centralisée et autorisées selon les prérequis de la base légale 8(3). Ceci est également cohérent avec le Tableau 7, où l'on peut voir que presque toutes les associations fixes autorisées selon la base 8(3) ont été évaluées par procédure centralisée.

À l'inverse, on peut voir les aires thérapeutiques correspondant aux autres bases légales sont aussi celles principalement évaluées par la procédure décentralisée. Cela est également cohérent avec le Tableau 7 ainsi qu'avec la définition des bases légales et du champ d'application sélectif de la procédure centralisée. En effet, la base légale 10(b) n'est applicable qu'aux associations de substances actives ayant déjà été évaluées et approuvées en monothérapie. Les associations fixes regroupant de nouveaux principes actifs ne sont pas éligibles à cette base légale et doivent être évaluées selon la base légale classique, c-à-d. Article 8(3). Il est cohérent que ces associations soient majoritairement soumises à des procédures centralisées, contrairement aux autres bases légales car l'Agence Européenne des Médicaments concentre ces efforts d'évaluation pour les médicaments de thérapie innovante ou encore les médicaments ciblant certaines pathologies et contenant une nouvelle substance active n'ayant pas encore fait l'objet d'une autorisation dans la Communauté.

Type d'indication

Pour rappel, il existe trois types de schémas thérapeutiques selon lesquels les associations fixes peuvent être autorisées : initiale, add-on et substitution. Ces trois types d'indication ont été détaillées en introduction.

Les associations fixes incluses dans l'étude étaient majoritairement approuvées avec un type d'indication initiale (32,46%), Tableau 10. On retrouve ensuite les associations fixes avec un schéma thérapeutique add-on (27,49%) et substitution (20,42%). Enfin certaines associations fixes ont été approuvées pour une indication comprenant plusieurs options de prescription. La combinaison d'indication add-on + substitution était très répandue (19,37%). Une seule association fixe a été autorisée pour une prise en charge initiale, add-on et substitution.

Type d'indication	Nombre d'associations fixes
initiale	124
add-on	105
substitution	78
add-on + substitution	74
initial + add-on + substitution	1

Tableau 10 : Nombre d'associations par type d'indication

❖ Influence de l'aire thérapeutique sur le type d'indication

Le schéma thérapeutique d'une association fixe dépend de la stratégie de prise en charge de la pathologie.

Plusieurs aires thérapeutiques comprenaient des associations fixes n'étant autorisées que pour une prescription initiale combinée des substances actives concernées : dermatologie, anti-infectieux à usage systémique, antinéoplasiques et agents immunomodulateurs, antiparasitaire.

Cela correspondait à la stratégie de prise en charge de pathologies qui nécessitaient directement plusieurs substances actives.

Ci-dessous, les trois graphiques de la Figure 13 illustrent la répartition des types d'indications dans les trois aires thérapeutiques principales (cardiovasculaire, respiratoire et organes sensoriels).

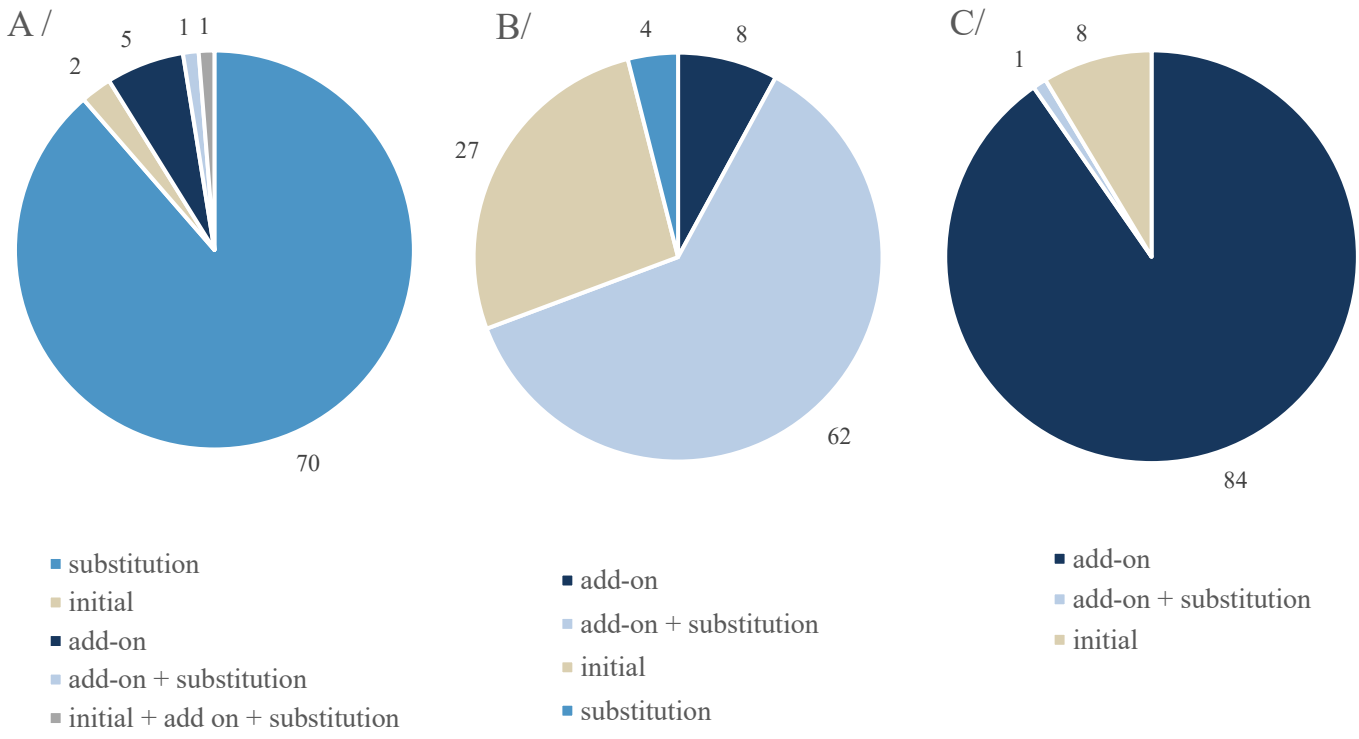

Figure 13 : Répartition des différents schémas d'indications en cardiovasculaire (A), respiratoire (B) et organes sensoriels (C)

On observe que la répartition était très différente dans les trois aires thérapeutiques. En cardiovasculaire, les associations fixes étaient principalement autorisées pour de la substitution chez des patients déjà équilibrés avec les mêmes principes actifs (88,61%). Pour les pathologies respiratoires, les associations fixes pouvaient être prescrites pour la plupart en add-on et substitution (61,39%) ou en initial (26,73%). Enfin la majorité des associations fixes concernant les organes sensoriels (90,32%) étaient destinées à la prescription add-on seulement, c'est-à-dire à l'ajout d'un ou plusieurs principes actifs chez des patients déjà traités mais non équilibrés.

Conclusion sur les paramètres cliniques

L'analyse des paramètres cliniques a notamment permis de mettre en évidence la part majoritaire des associations fixes ne contenant que deux principes actifs et autorisées pour un seul dosage, le lien entre le nombre de principes actifs sur le nombre de dosages, les trois aires thérapeutiques les plus ciblées (cardiovasculaires, respiratoires, et organes sensoriels), l'influence de l'aire thérapeutique sur d'autres variables tel que le nombre de dosage et le type de procédure, la répartition équilibrée des trois schémas thérapeutiques et enfin le profil différent des types d'indications selon l'aire thérapeutique avec le choix des laboratoires de développer en particulier des thérapies de substitution en cardiologie, des thérapies add-on et substitution en respiratoire et add-on seulement pour les organes sensoriels.

IV. Discussion

A. Synthèse et discussion des observations

1. Synthèse des observations

Cette étude donne un aperçu général de l'ensemble des associations fixes autorisées dans l'Union européenne par procédure centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle entre le 1er septembre 2009 et le 2 juin 2019. La description des paramètres réglementaires et cliniques sélectionnés a permis de caractériser les stratégies de développement de ces associations fixes.

Sur les 28.334 lignes extraites au total des deux sources de données brutes, 382 associations fixes ont été incluses dans l'étude. Concernant la partie des données extraites du site de l'EMA (939 lignes), la majorité des lignes ont été exclues car elles ne contenaient qu'un seul principe actif (803 lignes). L'application des autres critères d'inclusion et exclusion a finalement permis d'écarter 63 lignes supplémentaires et de retenir 73 médicaments associations fixes. Concernant l'extraction du MRI Product Index (27.395 lignes), près de la moitié ont été exclues dans un premier temps faute de lien vers le rapport public d'évaluation (13.148 lignes), et une grande majorité ont été exclues dans un deuxième temps car elle ne comprenait qu'un principe actif (12.112 lignes). Sur les 2.135 lignes restantes, seuls 309 médicaments associations fixes ont été retenus à la suite de l'application des critères d'inclusion et d'exclusion, dont un grand nombre de lignes qui ont été supprimées car elles correspondaient à différents dosages d'une même association fixe.

Le nombre annuel d'autorisation d'associations fixes a significativement augmenté au cours de la période étudiée, il a notamment plus que quadruplé entre 2010 et 2017. Ces associations fixes étaient majoritairement évaluées dans le cadre de procédures décentralisées (près de 80%), le restant étant partagé entre procédure centralisée (19%) et procédure de reconnaissance mutuelle (1%). Cette répartition était assez comparable au fil des années cependant elle était très différente selon l'aire thérapeutique ciblée par l'association fixe. Pour les procédures décentralisées, 4 pays sortaient largement du lot en tant que pays de référence. En effet, les Pays-Bas, l'Allemagne, la Suède et le Danemark étaient référents de 78% des procédures. Concernant les bases légales, l'Article 10(3), l'Article 10(b) et l'Article 8(3) étaient les trois plus utilisées (respectivement 48,2%, 33%, et 16,3%). L'utilisation des autres bases légales était mineure. Il y avait un lien entre les bases légales et les procédures d'autorisation, leur répartition était différente selon que l'association fixe soit évaluée en procédure centralisée ou décentralisée.

Les associations fixes développées contenaient pour la plupart seulement deux principes actifs et ne proposaient qu'une combinaison de dosage des substances actives. Il existait cependant des associations fixes ayant jusqu'à 4 principes actifs et des associations fixes développées jusqu'à 6 dosages différents. Il y avait un lien entre le nombre de principes actifs et le nombre de dosages, en effet le nombre moyen de dosages pour les associations de trois principes actifs était de 2,54 dosages, ce qui était supérieur au nombre moyen de dosages pour

les associations fixes de deux principes, 1,79 dosage en moyenne. Les associations fixes ciblaient majoritairement des pathologies cardiovasculaires, respiratoires ou des organes sensoriels tel que l'hypertension, la BPCO ou encore le glaucome. Ces trois aires thérapeutiques regroupaient à elles seules 71,4% des associations fixes autorisées dans l'UE entre 2009 et 2019. Il y avait également de nombreuses associations fixes autorisées pour des pathologies du système digestif (A), dermatologie (D), système génito-urinaire et hormones sexuelles (G) et anti-infectieux à usage systémique (J). Concernant le type d'indication, les associations fixes étaient approuvées avec un schéma thérapeutique initial (32,46%), add-on (27,49%) ou substitution (20,42%). De plus, certaines associations fixes étaient approuvées pour plusieurs options de prescription : combinaison add-on + substitution (19,37%) et une seule association fixe était autorisée pour une prise en charge initiale, add-on et substitution.

2. Influence de l'aire thérapeutique

Il est important de noter que l'aire thérapeutique influençait de multiples paramètres analysés, réglementaire et clinique, tel que le nombre de dosages, le type de procédure, la base légale utilisée ou encore le type d'indication.

En effet, en cardiovasculaire par exemple, les associations fixes étaient autorisées pour un nombre moyen de dosage égal à 3,75, ce qui est nettement supérieur à la moyenne générale. Elles étaient majoritairement évaluées par procédure décentralisée (91,14%) et le reste était évalué par procédure centralisée (8,86%). Leur autorisation de mise sur le marché était principalement basée sur l'Article 10(b) (84,81%) et destinées à être prescrites en substitution. Les associations fixes développées dans d'autres aires thérapeutiques n'avaient pas le même profil.

Le Tableau 11 synthétise ces différents paramètres, réglementaires et cliniques, selon l'aire thérapeutique concernée. On peut effectivement voir que les associations fixes avaient en effet un profil de développement différent selon la pathologie ciblée. Contrairement au cardio-vasculaire, les associations fixes du système respiratoire et sensoriel avaient un nombre moyen de dosages inférieur à la moyenne générale et étaient majoritairement autorisées selon la base légale Article 10(3). Les associations d'anti-infectieux avaient également un nombre moyen de dosages bas, mais elles étaient principalement évaluées par procédure centralisée avec un dossier basé sur les prérequis de l'Article 8(3). Le schéma de prescription principal était distinct pour chaque aire thérapeutique.

Finalement, il n'y avait pas un profil de développement mais des caractéristiques de développement différentes selon la pathologie ciblée par l'association fixe. Ces différences observées peuvent s'expliquer par les spécificités de prise en charge de chaque pathologie qui se reflètent donc dans les stratégies de développement. En effet, il est cohérent qu'une association d'anti-infectieux soit prescrite directement en thérapie initiale, surtout pour des pathologies tel que le VIH et l'hépatite C, ou encore qu'une association fixe antihypertensive soit disponible en de multiples dosages pour permettre une adaptation posologique, qui est très importante dans la prise en charge de cette pathologie.

Paramètres analysés	Profil général	Système cardio-vasculaire	Système respiratoire	Système sensoriel	Anti-infectieux à usage systémique
Évolution chronologique	Croissance de 2009 à 2015 suivi d'un plateau de 2015 à 2018	Pic en 2010, creux de 2011 à 2013, pic en 2014, décroissance progressive jusqu'en 2018	Part importante à partir de 2012 avec un pic en 2015 et 2018	Pic en 2011, décroissance jusqu'en 2016, deuxième pic en 2017	Croissance à partir de 2011, pic en 2016
Nombre moyen de dosage	1,85	3,75	1,60	1	1,04
Type de procédure	Procédure décentralisée : 79,84%, Procédure centralisée : 19,11%	Procédure décentralisée 91,14%	Procédure décentralisée 84,16%	Procédure décentralisée 97,85%	Procédure centralisée 95,45%
Base légale	Article 10(3) : 48,2% Article 10(b) : 33% Article 8(3) : 13,6% Autres : 5,2%	Article 10(b) : 84,8% Article 8(3) : 10,1%	Article 10(3) : 65,3% Article 10(b) : 23,8%	Article 10(3) : 92,5% Article 10(b) :4,3%	Article 8(3) : 77,3% Article 10(b) : 18,2%
Type d'indication	Répartition équilibrée entre schéma initial, add-on, substitution et add-on + substitution	Substitution	Add-on + Substitution	Add-on	Initial

Tableau 11 : Synthèse de certains paramètres réglementaires et cliniques des associations fixes selon différentes aires thérapeutiques

3. Évolution temporelle et évolution de l'environnement réglementaire

L'aire thérapeutique n'était pas le seul paramètre à influencer le profil de développement des associations fixes, il y avait également une évolution temporelle. En effet, le temps fait partie des variables ayant eu un impact sur les caractéristiques réglementaires et cliniques des associations fixes.

- Nombre annuel d'autorisation de mise sur le marché d'associations fixes

Comme le montre la Figure 5, il y avait une évolution temporelle du nombre annuel d'autorisation de mise sur le marché d'associations fixes, qui a considérablement augmenté entre 2009 et 2019 et notamment quadruplé entre 2010 et 2015. Cet accroissement important reflète un intérêt grandissant de la communauté médicale pour ce type de médicament pendant la période étudiée.

Le concept d'association fixe existait déjà avant les années 2000, par exemple la première guideline de l'EMA sur le développement des associations fixes date de 1996 (27), (*cf.* Figure 3), mais la place des associations fixes dans les stratégies de prise en charge n'était pas encore établie. On peut considérer que l'intérêt pour les associations fixes a pris de l'ampleur durant les années 2000, avant le début de l'étude en 2009, car le développement de médicaments et l'obtention d'autorisation de mise sur le marché est un processus long de plusieurs années. Cela se retrouve du côté de l'environnement réglementaire avec, dès 2005, la publication d'un document de questions-réponses (Q&A) de l'EMA sur le développement des associations fixes dans le domaine cardiovasculaire (28) et une guideline de l'OMS (32). Comme indiqué ci-dessus, la guideline initiale de l'EMA sur le développement des associations fixes entre en application le 17 octobre 1996, il s'agissait d'un document de 5 pages évoquant les grands principes des associations fixes. Près de 10 ans après sa mise en application, sans aucune évolution réglementaire européenne sur le sujet, cette guideline initiale ne suffisait pas pour guider les laboratoires pharmaceutiques dans leur développement et l'EMA observa une multiplication des demandes de consultations scientifiques, à la fois centralisées et nationales, concernant le développement clinique d'associations fixes de médicaments destinées à la prévention et traitement des maladies cardiovasculaires. L'agence européenne publie donc ce premier complément au cadre réglementaire grâce au Q&A abordant les points cruciaux scientifiques et réglementaires devant être pris en considération pour le développement.

Les associations médicamenteuses fixes étant toujours de plus en plus utilisées, ce document est suivi quelques années après par la première révision officielle de la guideline de l'EMA sur le développement des associations (29), la mise en application de cette révision en 2009 marquant le début de la période étudiée. Par rapport à la version précédente, ce texte de 9 pages étaye le bien-fondé d'un principe thérapeutique valide pour l'association des deux substances actives, redéfinit les catégories d'indication en y ajoutant une troisième catégorie, la substitution, et détaille les aspects pharmacocinétiques et le type d'essais cliniques nécessaires.

Finalement en 2013, l'EMA publie un document de réflexion sur le besoin de réviser une nouvelle fois cette guideline afin de modifier et minimiser la partie réglementaire et de se concentrer plus amplement sur les exigences scientifiques pour le développement d'associations fixes. À la suite de cela, l'Agence travaille alors sur une nouvelle proposition de guideline en 2014 et ouvre une consultation publique en 2015 qui mène à la mise en application de la deuxième révision de la guideline en 2017. (13) Comme expliqué dans la communication de 2013, la volonté de l'EMA est de clarifier les exigences en termes de développement clinique. Ce document, passé de cinq pages à neuf pages lors de la révision précédente, fait désormais douze pages, ce qui est un bon indicateur du niveau d'information et de précision concernant les prérequis scientifiques ajoutés par l'EMA. Cette dernière révision précise les exigences scientifiques de base pour tout médicament association fixe et détaillent les spécificités de pharmacocinétique, pharmacodynamie, efficacité et sécurité clinique par type d'indication thérapie initiale, thérapie complémentaire et thérapie de substitution, ce qui la distingue de la révision précédente qui n'était pas articulé selon ce plan des trois schémas thérapeutiques.

Après la croissance importante observée jusqu'en 2015, cette deuxième révision de la guideline pourrait expliquer le plateau du nombre annuel d'autorisation d'associations fixes qui semble apparaître à partir de 2016 sur la Figure 5. En effet, la guideline est devenue tellement précise qu'elle laisse peu de place à l'interprétation par les laboratoires pharmaceutiques et à des développements alternatifs plus légers en termes d'études cliniques et de coûts de développement. En particulier, la 1ère révision de 2009 mentionnait la possibilité d'utiliser l'argument de simplification thérapeutique et d'amélioration de l'observance comme justification thérapeutique. A contrario, la 2ème révision de 2017 précise que cette simplification de thérapie est insuffisante en elle-même pour justifier la pertinence d'une association fixe. C'est un message fort de la part de l'EMA qui officialise la fin de la porte ouverte à la pléthore d'associations fixes développées par les industriels, notamment en cardiovasculaire, en combinant des substances actives sous l'unique prétexte d'améliorer l'observance des patients. Cette 2ème révision a assurément complexifié le développement et l'autorisation d'associations fixes dans l'Union européenne.

- Type de procédure d'autorisation

Par ailleurs, en plus de l'augmentation du nombre d'autorisations d'associations fixes, on observe une évolution temporelle d'autres paramètres analysés, notamment une évolution du type de procédure selon l'aire thérapeutique, et particulièrement un transfert de certaines responsabilités de l'EMA vers les autorités réglementaires nationales selon l'aire thérapeutique.

En effet, même si la proportion totale de procédures centralisées et décentralisées ne semble pas fluctuer dans le temps, on observe des différences lorsqu'on s'intéresse plus en détail à certaines aires thérapeutiques. Un premier exemple est le système cardiovasculaire. 7 associations fixes ciblant des pathologies cardiovasculaires ont été évaluées par procédure centralisée sur la période étudiée. En analysant de manière plus détaillée la temporalité d'autorisation de ces 7 associations fixes, il est intéressant de noter que 5 ont été évalué en 2011

ou avant, c'est-à-dire dans les premières années de cette étude, puis seulement 1 en 2013 et 1 en 2015. On voit donc que l'EMA a petit à petit arrêté d'accepter les dossiers d'associations fixes cardiovasculaires dans le champ de la procédure centralisée et ce sont les agences nationales qui ont pris le relais avec notamment un pic des procédures décentralisées à partir de 2014.

Année d'autorisation	Procédure centralisée	Procédure décentralisée	Total général
2009	3		3
2010	1	3	4
2011	1	2	3
2012		1	1
2013	1	4	5
2014		18	18
2015	1	12	13
2016		13	13
2017		14	14
2018		5	5
Total général	**7**	**72**	**79**

Tableau 12 : Répartition des associations fixes cardiovasculaires par type de procédure et par année

Un autre exemple est celui des associations fixes d'anti-infectieux destinées au traitement du VIH. Il n'a pas été observé de différence de répartition entre procédure centralisée et décentralisée, au même titre que pour les associations fixes cardiovasculaires, sur la période étudiée. Cependant le sujet a été discuté par le CMDh lors de la réunion de mars 2019 (44). En effet, la question du choix de la procédure pour les associations fixes de substances actives déjà autorisées pour le traitement du VIH a été soulevée et le CMDh était d'avis que les demandes pouvaient être soumises via la procédure décentralisée du fait que les substances ne sont plus considérées comme de nouvelles substances actives. La période d'étude n'était pas adaptée pour voir les effets de cette décision, mais on peut imaginer que l'analyse de la période 2019 – 2021 permettrait sûrement d'observer un phénomène similaire à l'aire cardiovasculaire, c'est-à-dire un désengagement de l'EMA dans l'évaluation de ces demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Ce transfert de responsabilité peut être vu comme un désintérêt éventuel de l'EMA envers les associations fixes ou alors comme une intégration pérenne du concept d'associations fixes dans l'arsenal thérapeutique, ne nécessitant plus l'examen et le contrôle renforcée de l'EMA, lié à la priorité accordée aux médicaments innovants, compte tenu des contraintes de ressources humaines.

B. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites notamment liées à la collecte et l'analyse de données qui doivent être prises en considération lors de l'interprétation des résultats.

1. Limites liées à la source des données

Une des premières limites de cette étude est la diversité d'origine des données sur lesquelles se base l'analyse descriptive. Puisque il n'existe malheureusement pas de base de données unique et exhaustive de tous les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne. De ce fait, deux sources ont été utilisées pour l'extraction des données brutes : le site de l'EMA pour les médicaments autorisés par la procédure centralisée et le site du HMA où l'on trouve le MRI Product Index qui répertorient les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

L'utilisation de deux sources différentes pour l'extraction des données brutes est à l'origine d'une hétérogénéité de ces données et introduit un biais dans l'analyse. En effet, ces données sont codées par des agences réglementaires diverses, ce qui engendre de potentielles différences dans les procédures de codage, les paramètres renseignés, la façon dont les informations sont entrées dans la base de données et la rigueur de codage. Or, dans toute étude scientifique, c'est la répétabilité et l'absence de variabilité qui contribuent à la qualité des observations.

Cette potentielle variabilité dans les données brutes du fait de l'absence de source unique en fait une limite de cette étude. La qualité des données est aussi à prendre en considération.

2. Limites liées au critère d'inclusion de disponibilité du rapport public d'évaluation

Un des critères d'inclusion de l'étude était que le rapport public d'évaluation (PAR) correspondant à la procédure d'autorisation de l'association fixe soit disponible, et plus précisément que le lien permettant d'accéder à ce document figure dans l'extraction.

Cette exigence de disponibilité du lien du PAR est discutable. En effet, comme indiqué dans la Figure 4, 13.148 lignes sur les 27.395 de l'extraction du MRI Product Index n'ont pas été retenus faute de lien pour accéder au PAR, ce qui correspond à près de la moitié (48%) des lignes des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Cela engendre une perte d'information importante, et il est possible d'objecter que les PAR manquants auraient pu être recherchés manuellement sur les sites internet des agences réglementaires nationales actant comme pays de référence de chaque procédure concernée. Cependant cela aurait représenté une charge de travail supplémentaire très importante et aurait introduit un biais supplémentaire dans l'étude du fait que tous les sites internet ne sont pas traduits en français ou en anglais, (aurait été une barrière pour permettre une recherche optimale).

Il est intéressant de noter que le nombre de lignes avec un PAR manquant et le pourcentage correspondant sur l'ensemble des lignes de procédures est différent selon le pays de référence, voir Tableau 13. Etant donné que c'est l'agence réglementaire nationale qui a la responsabilité

de renseigner la base de données pour chaque procédure dont elle joue le rôle de référent, on observe que certains pays de référence ont beaucoup plus de lignes sans PAR que d'autres. Les Pays-Bas, l'Allemagne, la Suède et le Danemark qui avaient été identifiés comme les 4 pays impliqués le plus comme pays de référence pour des procédures d'autorisation d'associations fixes font également partie des 5 pays ayant un pourcentage de lignes avec un PAR manquant le plus faible sur l'ensemble des pays, respectivement 20,1%, 43,7%, 20,5% et 30,6. C'est-à-dire que ce sont les procédures gérées par ces pays qui ont subi le moins de perte de données.

Pays de référence	Nombre de lignes avec PAR manquant	% sur l'ensemble des lignes du pays
Luxembourg	2	100,0
Norvège	191	88,4
Espagne	641	83,4
Bulgarie	38	82,6
Croatie	68	81,9
Pologne	616	79,5
Ireland	507	78,2
Lituanie	23	76,7
Tchéquie	490	72,8
Finlande	311	72,7
Slovaquie	118	70,2
Portugal	1778	69,9
Estonie	166	69,5
Slovénie	119	66,5
Hongrie	444	66,5

Pays de référence	Nombre de lignes avec PAR manquant	% sur l'ensemble des lignes du pays
Romania	65	65,0
Grèce	193	65,0
Italie	603	64,3
France	298	61,8
Royaume-Uni	1185	61,6
Belgique	97	51,9
Islande	132	50,0
Malte	137	50,0
Lettonie	39	44,8
Allemagne	2654	43,7
Autriche	301	33,2
Danemark	695	30,6
Suède	367	20,5
Pays-Bas	870	20,1

Tableau 13 : Nombre de lignes dont le PAR est manquant selon le pays de référence de la procédure d'autorisation

Cela pourrait remettre en cause les observations précédentes de l'étude. En effet, on pourrait se demander si ce sont effectivement ces pays qui étaient impliqués le plus dans les procédures d'autorisation d'associations fixes ou bien si c'est la perte d'information biaisée concernant les autres pays de référence qui fausse cette observation. Cependant étant donné qu'il s'agit d'un nombre de « ligne » avant le tri des associations fixes, avant la suppression des doublons de lignes de plusieurs dosages d'une même association fixe et l'application des autres critères d'inclusion / exclusion, il est difficile d'évaluer l'importance de ce biais.

3. Limites liées à la période d'étude

Il est indispensable de choisir une date de début et de fin de l'étude afin de définir la période à analyser. Cette étude a porté sur les associations fixes autorisées entre le 1er septembre 2009 et le 2 juin 2019.

Concernant la date de début, comme expliqué dans la partie matériels et méthodes, le 1er septembre 2009 correspond à l'entrée en vigueur de la première révision de la guideline sur le développement clinique des associations fixes. Il semblait donc intéressant de choisir cette date plutôt qu'une date arbitraire afin d'analyser l'évolution du développement d'associations fixes à partir de cette révision. Cependant, il est évident que les effets de cette révision sur le

développement n'ont pas été reflétés sur les autorisations d'associations fixes dès le jour de la mise en application. En effet le développement d'un médicament s'étend sur plusieurs années avant la demande d'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit donc plus d'une date symbolique que d'un filtre précis dans le temps des associations fixes développées pré- et post-révision de la guideline. Par ailleurs, commencer l'analyse au mois de septembre permet une vision seulement limitée de l'année 2009, les quatre mois inclus n'étant pas forcément représentatifs de l'ensemble de l'année, cela rend la comparaison avec les autres années étudiées plus compliquée.

Concernant la date de fin, le 2 juin 2019 correspond à la date de réalisation des extractions et la date à laquelle le travail d'analyse a commencé. Cela correspond à un intervalle d'environ 10 ans depuis septembre 2009 ce qui semble être une durée satisfaisante pour analyser les tendances récentes d'enregistrement. Cependant, ce point temporel de fin d'inclusion entraine un manque de données récentes car les associations fixes autorisées après juin 2019 ne sont pas incluses. Par ailleurs, le fait que la date de fin d'inclusion est la même que la date d'extraction des données brutes entraine certainement une perte de données supplémentaire du fait que les associations fixes ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché proche de ce moment n'étaient peut-être pas toutes déjà renseignées dans la base de données au moment des extractions. En effet, il y a sûrement un temps de latence entre l'autorisation d'une association fixe et la mise à jour de cette procédure dans la base de données correspondante. Enfin, tout comme pour le début de l'étude en cours d'année 2009, le fait que l'analyse s'arrête au mois de juin et que seul cinq mois de l'année 2019 soient inclus ne donne surement pas un bon aperçu de l'année 2019. L'absence d'association fixe incluse autorisée en 2019 illustre bien les deux remarques ci-dessus.

La définition d'une période d'étude entraine forcément une limitation des données collectées et analysées, cependant elle est essentielle au bon déroulé de l'analyse. Les limites associées au choix de dates de début et de fin de cette étude restent mineures.

C. Conclusion générale

Malgré les limites mentionnées ci-dessus, cette étude descriptive des associations fixes autorisées dans l'Union européenne entre 2009 et 2019 s'est révélée très informative. Elle a montré que le domaine des associations fixes était en plein essor sur la période étudiée et a permis d'identifier les paramètres clés des procédures d'enregistrement : le développement de ces associations fixes était d'une part dépendant de l'aire thérapeutique concernée et évoluait au cours des années parallèlement aux évolutions de la réglementation et de l'opinion des professionnels de santé en la matière.

Pour compléter cette analyse et mieux comprendre les spécificités de développement des associations fixes par rapport au développement de monothérapies, il serait intéressant d'étudier plus en détail le contenu des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché et particulièrement les plans de développement clinique. Il conviendrait en particulier

- d'approfondir les caractéristiques des essais cliniques : choix du *design* de l'étude, nombre de bras, sélection du comparateur, nombre de patients, critères d'évaluation,

- de caractériser les innovations en ce qui concerne la génération de données en dehors du schéma classique des essais cliniques et de préciser la place de la modélisation ou encore de l'utilisation des données de vie réelle dans la démonstration de la sécurité et efficacité d'associations médicamenteuses fixes.

Par ailleurs, cette analyse s'est exclusivement limitée au développement des associations et aux modalités de leur développement jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. On ignore tout du devenir de ces associations fixes une fois commercialisées. Les avantages et inconvénients des associations fixes ont été analysés en introduction et la balance positive des associations fixes pour la prise en charge des patients a été mise en exergue. Les associations fixes sont aujourd'hui inscrites dans les recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé pour la prise en charge de nombreuses pathologies pour lesquelles ce type de médicament est adapté. Cependant, il serait intéressant d'analyser plus en détail l'avis de l'ensemble des acteurs, tels que les autorités de santé à l'échelle européenne et à l'échelle des Etats membres, les sociétés savantes, les médecins prescripteurs et les patients, ces positions pouvant varier de part et d'autre des frontières. Il faudrait également mettre en perspective la place en vie réelle de ces associations fixes par rapport aux monothérapies grâce à des études de marché, des études pharmaco-épidémiologiques et des études socio-économiques.

Ce projet d'analyse des tendances d'enregistrement d'associations fixes dans l'Union européenne est né des questions soulevées lors d'un développement d'association fixe. Les résultats auront aidé à son avancement. L'étude s'inscrit dans une démarche de veille concurrentielle et réglementaire, avec une volonté d'exhaustivité et de vision générale du marché pharmaceutique européen des associations fixes. La veille concurrentielle et la veille réglementaire sont des outils puissants utilisés dans la majorité des développements de nouveaux médicaments. Il s'agit sans aucun doute d'une activité chronophage, notamment si l'on souhaite être le plus exhaustif possible, mais cette veille ne doit pas être négligée parce que « knowledge is power ». Dans ce domaine, la connaissance est un élément essentiel du développement de nouveaux médicaments : la connaissance de la physiopathologie, la connaissance du mécanisme d'action des molécules candidates, la connaissance des médicaments déjà disponibles et des recommandations thérapeutiques existantes, la connaissance des pratiques médicales en vie réelle, la connaissance des procédures réglementaires, etc. Toutes ces données permettent de prendre des décisions éclairées pour optimiser les stratégies de développement et offrir ainsi les meilleures solutions thérapeutiques aux patients.

Références bibliographiques

1. Anonymous. Site web officiel de l'Union européenne [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/index_fr

2. Union PO of the E. L'Union européenne : sa fonction et ses activités. [Internet]. Publications Office of the European Union; 2018 [cité 30 mars 2021]. Disponible sur le site

3. Version consolidée du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Journal officiel n° C 326 du 26/10/2012 p. 0001 - 0390

4. Pr Taboulet F, Dr Juillard-Condat B. L'accessibilité économique des médicaments dans l'Union européenne. Droit pharmaceutique et Economie de la santé, Inserm UMR 1027-Université Toulouse III

5. Agence Européenne des Médicaments. Le système européen de réglementation des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur le site

6. Heads of Medicines Agencies: About HMA [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: https://www.hma.eu/

7. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

8. Agence Européenne des Médicaments. Legal basis & types of approvals.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2019]. Disponible sur le site

9. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain Avis aux demandeurs [Internet] Septembre 2014 [cité 5 juin 2019]. Disponible sur le site

10. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

11. Meillier F. Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. :11. Les Entreprises du médicament

12. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. Communiqué pour une utilisation optimale des associations fixes de médicaments. Recommandations de prescription. 28 février2017. Disponible sur le site

13. Agence Européenne des Médicaments. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. Rev. 2. :12. 23 Mars 2017. Disponible sur le site

14. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence Coveram® [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur le site

15. Agence Européenne des Médicaments. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. Rev. 1. :9. 19 Février 2009. Disponible sur le site

16. Moriarty F, Bennett K, Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors. :6. 2019 Feb;105(3):204-209. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313492. Epub 2018 Aug 2.

17. Bourlière M, Pietri O, Castellani P, Oules V, Adhoute X. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir: a new triple combination for hepatitis C virus treatment. One pill fits all? Is it the end of the road? Therap Adv Gastroenterol. janv 2018;11:175628481881235.

18. Stanton T, Reid JL. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension. Journal of Human Hypertension. févr 2002;16(2):75-8.

19. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. 2020;55.

20. Payne R, Slight S, Franklin BD, Avery AJ, World Health Organization, World Health Organization, et al. Medication errors. 2016.

21. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine. 1 août 2007;120(8):713-9.

22. Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, Mezzi K, Dimova M, Asukai Y, et al. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. Respiratory Medicine. déc 2014;108(12):1786-93.

23. Ren M, Xuan D, Lu Y, Fu Y, Xuan J. Economic evaluation of olmesartan/amlodipine fixed-dose combination for hypertension treatment in China. Journal of Medical Economics. 2 avr 2020;23(4):394-400.

24. Résumé des caractéristiques du produit - Stalevo® [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190731145290/anx_145290_fr.pdf

25. Benjamin IJ, Kreutz R, Olsen MH, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Frieden TR, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. The Lancet. août 2019;394(10199):637-8.

26. Agence européenne des médicaments. Scientific guidelines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines

27. Agence Européenne des Médicaments. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. Initial. :5. 1996

28. Agence européenne des médicaments. Questions and answers document on the clinical development of fixed combinations of drugs belonging to different therapeutic classes in the field of cardiovascular treatment and prevention. 23 juin 2005. Disponible sur le site

29. Agence européenne des médicaments. Concept paper on the need to revise the Guideline on the clinical development of fixed dose combinations of medicinal products regarding dossier content requirements. 11 février 2013. Disponible sur le site

30. Agence Européenne des Médicaments. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. Draft for public consultation. 23 avril 2015. Disponible sur le site

31. Agence Européenne des Médicaments. Submission of comments on 'Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products' (EMA/CHMP/281825/2015). 31 Octobre 2018. Disponible sur le site

32. World Health Organization. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. 2005. Disponible sur le site

33. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug Products, and Single-EntityVersions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment of HIV. octobre 2006. Disponible sur le site

34. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination. :16. juin 2013. Disponible sur le site

35. Food and Drug Administration. Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment. :7. novembre 2018

36. Webster R. Fixed-dose combination medications for non-communicable diseases. Heart. 1 févr 2019;105(3):176-7.

37. Benjamin IJ, Kreutz R, Olsen MH, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Frieden TR, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. The Lancet. août 2019;394(10199):637-8.

38. Agence Européenne des Médicaments. Download medicine data [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data

39. Site web officiel du HMA. MRI Product Index [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://mri.cts-mrp.eu/Human/

40. Nøhr-Nielsen A, De Bruin ML, Thomsen M, Pipper CB, Lange T, Bjerrum OJ, et al. Body of evidence and approaches applied in the clinical development programme of fixed-dose combinations in the European Union from 2010 to 2016. Br J Clin Pharmacol. août 2019;85(8):1829-40.

41. Kwon KC, Lee C. Analysis of Fixed-Dose Combination Products Approved by the US Food and Drug Administration, 2010–2015: Implications for Designing a Regulatory Shortcut to New Drug Application. Ther Innov Regul Sci. janv 2017;51(1):111-7.

42. Kikuchi C, Ohno M, Izumo T, Takahashi S, Aoki M, Shimomura H, et al. Investigation of Approval Trends and Benefits of New Fixed-Dose Combination Drugs in Japan. Drug Inf J. 28 janv 2019;216847901882191.

43. Site web officiel WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://www.whocc.no/

44. Santamaria LO. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) Minutes for the meeting on 26 – 28 March 2019. :24.

Auteur : Marine Baixauli

Titre : La mise sur le marché d'associations fixes : Analyse des modalités d'enregistrement dans l'Union européenne entre 2009 et 2019

Directeur de thèse : Pr Florence Taboulet

Lieu et date de la soutenance : Visioconférence, 12 mai 2021

Une analyse de 382 associations fixes médicamenteuses autorisées dans l'Union européenne entre 2009 et 2019 et de leur modalité d'enregistrement a été réalisée grâce aux données publiques disponibles sur le site du *Heads of Medicines Agencies* et sur le site de l'Agence européenne des médicaments. L'analyse a porté sur les paramètres réglementaires et cliniques des procédures d'autorisation qui figurent dans les rapports publics d'évaluation. Les tendances de développement de ces associations fixes et les caractéristiques des stratégies choisies par les laboratoires pharmaceutiques ont été mises en évidence sur la décennie considérée : nette augmentation de cette catégorie de médicaments, avec des modalités d'enregistrement variables selon l'aire thérapeutique concernée et dépendantes des évolutions réglementaires.

Placing fixed dose combination on the market : Analysis of registration procedures in the European Union between 2009 and 2019

An analysis of 382 fixed dose combinations authorized in the European Union between 2009 and 2019 and their registration details was carried out using public data available on the Heads of Medicines Agencies website and the European Medicines Agency website. The analysis focused on the procedure's regulatory and clinical parameters included in the public assessment reports. The development trends of these fixed dose combinations and the characteristics of the strategies chosen by pharmaceutical companies over the studied period have been highlighted : significant increase of this category of drugs, with variable registration strategies depending on the targeted therapeutic area and on the changes of the regulatory framework.

Mots clés : association médicamenteuse fixe, autorisation de mise sur le marché, développement pharmaceutique, réglementation européenne.

Discipline administrative : Sciences pharmaceutiques

Faculté des Sciences pharmaceutiques - 31062 Toulouse Cedex 9 - France