



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PREMIER MINISTRE

**SGAE**

SECRETARIAT GÉNÉRAL  
DES AFFAIRES EUROPÉENNES

**Affaire suivie par : Julia CARATTI**

Secteur : Travail, emploi, politique sociale, santé,  
éducation, culture, audiovisuel et sport

Tél: 01.44.87.12.21

Courriel : [julia.caratti@sgae.gouv.fr](mailto:julia.caratti@sgae.gouv.fr)

Réf : LETTRES 2013/ 6-2013

Paris, le 15 février 2013

**Le Secrétaire Général**

**À**

**Monsieur L'Ambassadeur**

**Représentant Permanent de la France**

**auprès de l'Union européenne**

A l'attention de Vincent HOUDRY

**OBJET :** consultation publique portant sur les actes délégués sur les études d'efficacité post autorisation des médicaments (article 10 bis du règlement n°726/2004 et article 22 bis de la directive 2001/83/CE)

**PJ :** Réponse des autorités françaises

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse des autorités françaises relative à la consultation citée en objet, que vous voudrez bien envoyer avant le 18 février, à [sanco-pharmaceuticals-D5@ec.europa.eu](mailto:sanco-pharmaceuticals-D5@ec.europa.eu).

La Secrétaire générale adjointe,

  
Isabelle JEGOUZO

## NOTE A LA COMMISSION EUROPEENE

**OBJET** : consultation publique portant sur les actes délégués sur les études d'efficacité post autorisation des médicaments

**Question 1 : Pensez-vous que l'acte délégué dans les situations où les études d'efficacité post autorisation (PAES) peuvent être requises aura une valeur ajoutée que la commission pourrait apporter ? Justifier.**

La mise en place d'un acte délégué par la Commission européenne permettra un affichage clair des situations dans lesquelles les PAES pourront être demandées par les autorités compétentes. Ceci permettra la mise en place d'un cadre harmonisé des demandes entre les Etats membres, ce qui peut favoriser les demandes de PAES. Toutefois, ce cadre, défini a priori par la Commission, pourrait ne pas prévoir les situations exceptionnelles dans lesquelles les PAES pourraient être nécessaires.

Dans ce contexte, si la Commission décide de prendre un acte délégué, celui-ci doit, en plus des situations devant conduire à une PAES, prévoir une mention précisant que le champ des situations prévues par cet acte n'est pas exhaustif et qu'il ne s'oppose pas à la réalisation d'une PAES dans d'autres situations. De plus, l'acte devra faire l'objet d'une actualisation périodique pour inclure d'éventuelles situations qui auraient été identifiées postérieurement à l'adoption de l'acte délégué.

**Question 2 : Avez-vous des commentaires sur ce qui est mentionné au paragraphe 4 « efficacy versus effectiveness » ? Êtes-vous d'accord pour dire que les PAES devraient de focaliser sur la fourniture de données d' « efficacy » ?**

La Commission mentionne que les 2 méthodologies générales, pour l'obtention de données d'efficacité en pratique réelle, sont les études observationnelles (souvent basées sur des analyses de registres patients) et les essais pragmatiques. Elle liste une série de limites de ces études par rapport aux essais cliniques et, en cela, propose que l'efficacité des médicaments en pratique réelle soit évaluée par l'intermédiaire d'essais cliniques.

Les autorités françaises souhaitent faire état du fait que les essais cliniques n'ont pas une méthodologie adaptée pour évaluer l'efficacité d'un produit en pratique réelle. En effet, ils reproduisent des conditions d'utilisation expérimentales, qui ne sont pas celles de la vie réelle.

Les autorités françaises considèrent que les études observationnelles sont de méthodologie robuste et adaptées à l'obtention de données robustes d'efficacité en pratique réelle. Les avancées récentes sur la méthodologie des études non interventionnelles permettent aujourd'hui de contrôler les biais inhérents à de telles études.

Les autorités françaises souhaitent enfin préciser que si des données d'efficacité (efficacy) peuvent être nécessaires dans certains sous-groupes de population pour lesquels un défaut de puissance compte tenu de la

faiblesse des effectifs des essais cliniques est constaté, ce sont les données d'efficacité en pratique réelle (effectiveness) qui sont nécessaires à l'évaluation des produits après leur mise sur le marché.

Ainsi, les autorités françaises considèrent que les PAES ne devraient pas se focaliser sur la fourniture de données d'« efficacy » comme proposé par la Commission, mais bien dans la fourniture de données d'efficacité en pratique réelle (effectiveness).

**Question 3 : Commentez les 7 situations décrites aux paragraphes 5.1 à 5.7. Etes-vous d'accord avec ces situations dans lesquelles une autorité compétente peut demander une PAES ? Y a-t-il d'autres situations non couvertes dans lesquelles il pourrait être justifié de demander au titulaire d'AMM de faire une PAES ? Si c'est le cas, merci de les décrire et de donner des exemples précis pour étayer le besoin.**

La Commission liste 7 situations, pour lesquelles une autorité compétente peut demander une PAES afin d'obtenir des données complémentaires :

- lorsque l'évaluation initiale a été réalisée sur des critères intermédiaires,
- lorsque le médicament concerné est utilisé, en pratique, en association à d'autres médicaments,
- sur des sous-groupes de population,
- dans le contexte du système de soins européen,
- en cas de changements dans la compréhension de la prise en charge de la maladie ou de l'effet pharmacologique du médicament,
- pour déterminer l'efficacité à long terme,
- en pratique médicale courante.

Les autorités françaises sont favorables à la réalisation de PAES dans les 7 situations décrites.

**Question 4 : Avez-vous des commentaires sur le paragraphe 6 ?**

Les autorités françaises souhaitent mettre en exergue le fait que les essais cliniques ne sont pas adaptés pour l'évaluation des médicaments après leur mise sur le marché. Ils sont nécessaires pour évaluer les propriétés intrinsèques d'une molécule par rapport à un comparateur actif ou un placebo.

Après la mise sur le marché, les médicaments ne sont pas utilisés dans des conditions expérimentales, il faut donc que leur évaluation prenne en compte leurs conditions d'utilisation en pratique réelle. Les essais cliniques ne sont pas adaptés, par définition, pour permettre une telle évaluation, puisqu'ils reposent sur l'instauration de conditions d'utilisation des médicaments la plus expérimentale possible.

Cette évaluation en pratique réelle peut être réalisée grâce à des études observationnelles dont la méthodologie permet de prendre en compte des facteurs extrinsèques à la molécule étudiée, tels que les comorbidités, les co-prescriptions, ou autres conditions de la vie réelle.

Les avancées sur la méthodologie des études non interventionnelles permettent aujourd'hui de prendre en compte les biais inhérents à de telles études et d'obtenir des données robustes.

Les autorités françaises ne partagent donc pas la position de la Commission, les études interventionnelles n'étant pas adaptées pour mesurer l'efficacité d'un produit en pratique réelle.

### **Question 5 : Autres commentaires ?**

Les autorités françaises soulignent l'importance que la Commission devra attacher à la réalisation des PAES. Compte tenu de la spécificité de leur méthodologie, très différente de celle des essais cliniques, ces études doivent être conduites et évaluées par des personnes qualifiées en pharmaco-épidémiologie. En effet, si l'on veut pouvoir tirer des conclusions robustes de ces études, il faut que la méthodologie employée ne puisse pas être critiquée.

Ce point devra faire l'objet d'une attention particulière de la Commission.

Enfin, les autorités françaises souhaitent qu'une attention particulière soit portée quant aux délais de réalisation de ces études. Les résultats de ces études doivent être apportés dans les délais les plus brefs afin les Etats membres puissent en tirer les conclusions qui s'imposent quant à l'impact des produits.

