

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

**Soutenue publiquement le 07 février 2019
Par Melle LEFELLE Marine**

**Evaluation de l'impact du « Brexit » sur l'industrie
pharmaceutique : entre demandes des industriels
et réponses des autorités compétentes**

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) :

MORGENROTH Thomas, Maître de Conférence, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

SKOPINSKI Delphine, Pharmacienne chargée d'affaires réglementaires, CIRLAM Laboratory

Evaluation de l'impact du « *Brexit* » sur
l'industrie pharmaceutique :
entre demandes des industriels et
réponses des autorités compétentes



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements

A Monsieur Eric SERGHERAERT,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation. La concrétisation de cette thèse a été permise grâce à vos conseils et au temps que vous m'avez accordé. Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma réelle considération.

A Monsieur Thomas MORGENROTH,

Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail. Recevez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Delphine SKOPINSKI,

Tout d'abord, je tenais à vous remercier de m'avoir permis de réaliser ma première expérience en tant que pharmacienne chargée d'affaires réglementaires, suite à laquelle en a naturellement découlé le thème de ce travail. Merci d'avoir accepté de participer au jury.

A mes différents maîtres de stage,

Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé, de votre pédagogie et des précieux conseils que vous m'avez donné. Je vous suis reconnaissante d'avoir enrichi ma formation.

A mes parents,

Sans qui tout ceci n'aurait pas été possible. Je vous remercie de votre soutien sans faille et de votre engagement accru durant ces six dernières années. Maman, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir été là quand j'en avais besoin et d'avoir fait en sorte que je n'ai rien à penser. Papa, merci d'avoir su me prodiguer les bons conseils aux bons moments, de m'avoir transmis ton goût du travail et de l'effort, de m'avoir pousser à me dépasser quand il le fallait et pour le temps que tu as passé à relire ce travail. J'espère un jour être capable de vous rendre à hauteur de tout ce que vous m'avez apporté. C'est à vous que je dédie cette thèse.

A mes deux grands frères (sur-)protecteurs, Anthony et Jérémy,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de croire en moi et d'avoir su me conseiller quand j'en ai eu besoin.

A ma famille,

Je vous remercie d'être constamment présents et pour tous les bons moments passés avec vous.

A mes plus proches amies, Jennifer et Morgane,

Merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments, pour votre joie de vivre et pour toutes ces années de folie qui me resteront longtemps en mémoire.

A Clara, ma binôme de TP, et à Margaux, ma binôme de stage,

Clara, merci de m'avoir accompagnée durant ces nombreux TP calamiteux, pour nos fous rires et pour tous les moments que j'ai pu passer avec toi. Margaux, merci pour

toutes nos « réunions au sommet », pour les instants où tu as su me faire mourir de rire et pour les prochains qui nous attendent.

A tous mes autres amis,

Merci pour les bons moments passés et à venir.

Table des matières

Remerciements.....	7
Table des matières	10
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux	16
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	20
Chapitre 1 : Priorités et demandes des industriels suite à l'annonce du « <i>Brexit</i> »	24
Introduction.....	25
1. Impact sur les patients britanniques et européens ainsi que sur les employés des industries de santé	26
1.1 Les patients	26
1.1.1 Accès aux médicaments	26
1.1.2 Accès aux informations	27
1.2 Les professionnels de santé.....	28
2. Aspect réglementaire	32
2.1 Autorisation de mise sur le marché et titulaires.....	33
2.2 Mise à jour des informations produit.....	35
2.3 Implication des Etats membres de référence et (Co)-rapporteurs dans les procédures européennes.....	36
2.4 Rôles particuliers définis dans la législation pharmaceutique	38
2.4.1 Personne Qualifiée pour la Pharmacovigilance (QPPV)	38
2.4.2 Personne Qualifiée (QP) pour la libération des lots	39

2.5	Marquage « CE » des dispositifs médicaux.....	40
2.6	Substances chimiques et Règlement REACH	42
3.	Recherche et Développement.....	45
3.1	Recherche fondamentale.....	47
3.2	Essais cliniques	48
3.3	Cas particulier des études réalisées dans le cadre des médicaments génériques et biosimilaires	51
3.4	Pharmacovigilance	54
4.	Fabrication, approvisionnement et commercialisation	55
4.1	Fabrication et approvisionnement.....	55
4.2	Accès au marché	58
4.3	Commercialisation.....	59
4.3.1	Questions tarifaires et commerciales.....	60
4.3.2	Chaîne d'approvisionnement pharmaceutique frontalière.....	63
4.3.3	Impact sur les Accords de Libre-Echange existants	65
5.	Propriété intellectuelle.....	66
5.1	Alignement des droits de propriété intellectuelle.....	66
5.2	Système de brevet unitaire	67
	Conclusion	68
	Chapitre 2 : Positionnement des autorités compétentes	71
	Introduction.....	72
1.	Relocalisation de l'Agence Européenne du Médicament.....	74
2.	Recherche et Développement.....	75
2.1	Chercheurs européens et britanniques	76
2.2	Recherche clinique	76

2.2.1	Essais cliniques	77
2.2.2	Etudes de bioéquivalence.....	79
2.2.3	Avis scientifiques	80
2.3	Désignation de médicament « orphelin ».....	82
2.4	Pharmacovigilance	83
2.4.1	Personne qualifiée pour la pharmacovigilance et back-up	83
2.4.2	Dossier Permanent du Système de Pharmacovigilance	86
2.4.3	EudraVigilance et autres bases de données	88
3.	Réglementaire.....	89
3.1	Procédures d'autorisation de mise sur le marché	90
3.1.1	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et autorisation de mise sur le marché	90
3.1.2	Demandeur d'autorisation de mise sur le marché et demande d'autorisation de mise sur le marché.....	95
3.2	Etat membre de référence.....	99
3.3	« Sunset clause ».....	100
3.4	Produits autorisés via une procédure centralisée.....	100
3.4.1	Rapporteur / Co-Rapporteur de la MHRA	100
3.5	Dispositifs médicaux	104
4.	Fabrication et commercialisation	105
4.1	Assurance qualité.....	106
4.1.1	Sites de fabrication et inspections.....	106
4.1.2	Personne qualifiée pour la libération des lots	108
4.1.3	Sites de libération des lots et procédure de libération des lots par les autorités de contrôle.....	109
4.1.4	Sites de contrôle de la qualité.....	111

4.2	Etiquetage	113
4.2.1	Emballage multi-pays	113
4.2.2	Informations produit.....	113
Conclusion	114
Conclusion	117
Bibliographie	120
Lexique	125

Liste des figures

Figure 1 : résultats du référendum du 23 juin 2016 au Royaume-Uni.....	20
Figure 2 : demandes de visa de travailleurs qualifiés, par secteur, juin 2011 - juin 2018.....	28
Figure 3 : chronologie de la mise en application du Règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux	41
Figure 4: cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique.....	52
Figure 5 : exemple de la façon dont les contrôles douaniers vont ralentir une chaîne d'approvisionnement en médicaments à petites molécules	59
Figure 6 : commerce britannique des produits pharmaceutiques et médicaux, 2017	61
Figure 7 : outil de suivi de l'EMA concernant sa relocalisation à Amsterdam	75
Figure 8 : variation concernant le résumé du système de pharmacovigilance.....	84
Figure 9 : taux de produits centralisés avec un QPPV basé au Royaume-Uni en janvier 2018	85
Figure 10 : intention des titulaires d'AMM de modifier les titulaires, les QPPV et les PSMF au Royaume-Uni dans l'Union / EEE pour les produits autorisés via une procédure centralisée	88
Figure 11 : taux de produits à usage humain autorisés via une procédure centralisée, janvier 2018	92
Figure 12 : taux de PME situées au Royaume-Uni, janvier 2018.....	93
Figure 14 : calendrier de partage de la charge de travail, 2018 - 2019.....	102
Figure 15 : variation concernant le changement à effectuer pour un site de libération de lots et un site d'importation	110

Figure 16 : intention des titulaires d'AMM de produits autorisés via une procédure centralisée de modifier leurs sites de contrôle de la qualité, de libération des lots et d'importation basés au Royaume-Uni uniquement dans l'Union / EEE..... 112

Liste des tableaux

Tableau 1 : les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2007 et 2017.....	22
Tableau 2 : nationalité du personnel du NHS.....	29
Tableau 3 : résumé des différentes procédures d'enregistrement	36
Tableau 4 : Top 10 des pays de l'UE/EEE concernant l'enregistrement des substances chimiques selon le Règlement REACH.....	44
Tableau 5 : part d'investissement dans la Recherche et Développement en Europe en 2016.....	46
Tableau 6 : nombre d'essais cliniques enregistrés sur la base de données clinicaltrials.gov par pays européen, décembre 2018	48

Liste des abréviations

ABPI	Association de l'industrie pharmaceutique britannique – <i>Association of the British Pharmaceutical Industry</i>
ALE	Accord de libre-échange
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BHA	<i>Brexit Health Alliance</i>
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CHMP	Comité des Médicaments à Usage Humain – <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CJUE	Cour de Justice de l'Union européenne
CMDh	Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée – humain
CMS	Etat Membre Concerné – <i>Concerned Member State</i>
CP	Procédure Centralisée – <i>Centralised Procedure</i>
DCP	Procédure Décentralisée – <i>Decentralised Procedure</i>
DHSC	Département de la Santé et des Services Sociaux – <i>Department of Health and Social Care</i>
EEE	Espace Economique Européen
EFPIA	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques – <i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
EMA	Agence Européenne du Médicament – <i>European Medicines Agency</i>
HMA	Réseau des agences de médicaments à usage humain et vétérinaire de

l'Espace économique européen – *Heads of Medicines Agencies*

HMRC	Recettes et Douanes de Sa Majesté – <i>Her Majesty's Revenue and Customs</i>
ICSR	Observation Individuelle d'Effets Indésirables – <i>Individual Case Safety Report</i>
IMI	Initiative pour les Médicaments Innovants
JUB	Juridiction Unifiée du Brevet
MHRA	Agence de Régulation des Médicaments et des Produits de santé britannique – <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle – <i>Mutual Recognition Procedure</i>
NHS	Système de santé national britannique – <i>National Health System</i>
NIBSC	<i>National Institute for Biological Standards and Control</i>
NP	Procédure Nationale – <i>National Procedure</i>
OCABR	Libération des Lots par les Autorités Officielles de Contrôle
OEB	Office Européen des Brevets
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMCL	Laboratoire Officiel de Contrôle des Médicaments
PI	Propriété intellectuelle
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PSUR	Rapport Périodique Actualisé de Sécurité – <i>Periodic Safety Update Report</i>
QP	Personne qualifiée – <i>Qualified Person</i>
RefMP	Médicament de référence – <i>Reference Medicinal Product</i>
RMS	Etat Membre de Référence – <i>Reference Member State</i>

TVA	Taxe sur la valeur ajoutée
UCC	Code des Douanes
UE	Union européenne
UE 27	Union européenne post- <i>Brexit</i>
VHP	Procédure Volontaire Harmonisée

Introduction

Lors d'un référendum organisé le 23 juin 2016, par l'ancien Premier ministre anglais David Cameron, 51,9% des Britanniques ont choisi de quitter l'Union européenne. C'est ainsi que le 29 mars 2017, le Royaume-Uni a annoncé son intention de se retirer de l'Union conformément à l'article 50 du traité sur l'Union européenne (UE).

Figure 1 : résultats du référendum du 23 juin 2016 au Royaume-Uni¹



A défaut d'un report de la date de ce retrait ou d'une décision autre prise par les autorités européennes, les droits dits primaires et secondaires de l'Union vont cesser de s'appliquer au Royaume-Uni à compter du 30 mars 2019, où il sera désormais considéré comme un simple pays « tiers ».

Le 29 janvier 2018, les vingt-sept Etats membres de l'Union (UE 27) s'accordent sur les conditions de la période de transition post-*Brexit*. Cette phase commencerait en mars 2019 et se terminerait en décembre 2020, soit une durée de vingt-et-un mois. Cette dernière aurait pour vocation de permettre aux deux parties d'élaborer leurs futures relations, notamment au moyen d'accords commerciaux.

La réglementation européenne a joué un rôle important dans l'évolution de l'industrie en Europe et au Royaume-Uni. Ainsi, ce changement majeur a le potentiel d'avoir un impact important à la fois sur les procédures et sur les acteurs liés au cycle de vie des produits pharmaceutiques.

¹ G. H. Millar Katie Mansfield and Joey, « EU VOTE: Boris hails “glorious” Brexit as Juncker says get out of EU “as soon as possible” », *Express.co.uk*, 25-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.express.co.uk/news/politics/682835/EU-referendum-result-European-Union-Leave-Remain-In-Out>. [Consulté le: 06-déc-2018].

Le Royaume-Uni fait actuellement partie du marché européen et de ce fait, est fortement intégré aux Etats de l'Espace Economique Européen (EEE) pour les chaînes d'approvisionnement et la réglementation de la production ainsi que de la distribution. De cette manière, le retrait de ce pays aura des conséquences à la fois pour les entreprises pharmaceutiques et les autorités réglementaires.

D'une part, cette annonce oblige les industriels à adapter les différents processus et à anticiper les changements à réaliser à l'égard de leur(s) autorisation(s) de mise sur le marché et ce, en amont, afin d'assurer la validité des produits au-delà de cette date.

D'autre part, elle nécessite que la Commission européenne, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et les autorités nationales compétentes se coordonnent afin d'identifier les challenges et ainsi mettre en place des mesures d'atténuation.

Face à ces défis à venir, des groupes se sont dessinés afin de jouer un rôle majeur dans les négociations et la préparation du *Brexit* tels : l'*Article 50 Task Force*, l'*EMA Operations and Relocation Preparedness Task Force* et l'*HMA Brexit Task Force* du côté des autorités ; ainsi que le *Brexit Health Alliance* (BHA), la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA), l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), etc. du côté des industriels.

Afin de saisir pleinement les enjeux du *Brexit* à l'échelle de l'Union européenne, il est important de situer la place que le Royaume-Uni occupe au sein du monde pharmaceutique.

Tableau 1 : les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2007 et 2017²

	En % du marché mondial en 2017	En % du marché mondial en 2007	Evolution
Etats-Unis	44,6%	42,7%	=
Chine	8,3%	nd	Entrée à la 5 ^e place en 2009 ➤
Japon	7,8%	8,7%	-1 ➤
Allemagne	4,6%	5,5%	=
France	3,7%	5,9%	-2 ➤
Italie	3,3%	3,4%	=
Royaume-Uni	2,5%	3,5%	-2 ➤
Brésil	2,5%	nd	Entrée à la 10 ^e place en 2010 ➤
Espagne	2,4%	2,9%	-2 ➤
Canada	2,1%	2,6%	-2 ➤

nd : non disponible.

Comme le montre le tableau ci-dessus, en représentant 3,5% des parts de marché en 2007 et 2,5% en 2017, le Royaume-Uni fait partie des dix principaux marchés pharmaceutiques mondiaux en prenant la septième place. On peut également souligner qu'il y a quatre autres pays européens qui prennent part à ce classement, à savoir l'Allemagne (quatrième position en 2017), la France (cinquième position en 2017), l'Italie (sixième position en 2017) et l'Espagne (neuvième position en 2017).

Selon les données de l'EFPIA³, en 2016, l'industrie pharmaceutique au Royaume-Uni emploie directement environ 61 000 personnes ce qui représente environ 8,1% de la part des salariés européens. Les investissements pour la Recherche et le Développement ont été fait à hauteur de 5,7 milliards d'euros. Les exportations de produits pharmaceutiques ont totalisés 30,3 milliards d'euros tandis que les importations ont été réalisées pour un montant de 30,0 milliards d'euros. La part de production pharmaceutique au Royaume-Uni représente environ 9% du chiffre total en Europe.

Au Royaume-Uni, le secteur pharmaceutique est un mélange de grandes sociétés britanniques telles qu'AstraZeneca et GlaxoSmithKline (*septième plus grande société*

² « Marché mondial ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>. [Consulté le: 06-déc-2018].

³ « 2018: The pharmaceutical industry in figures ». [En ligne]. Disponible sur: <https://efpia.eu/publications/downloads/efpia/2018-the-pharmaceutical-industry-in-figures/>. [Consulté le: 06-déc-2018].

pharmaceutique au monde mesurée par la part de marché de 2017⁴), de sites de fabrication et de recherche pour d'autres sociétés mondiales et une proportion importante de Petites et Moyennes Entreprises (PME) et de micro-entreprises, recherchant et fabriquant des médicaments princeps, génériques et en vente libre pour les patients et consommateurs britanniques ainsi que pour le marché mondial. Ce secteur fait partie de la chaîne d'approvisionnement de l'Union européenne reposant sur le transfert « sans friction » des matières et des produits finis afin de garantir l'accès aux médicaments sur le continent.

Par conséquent, quitter l'Union sans accord sur les produits pharmaceutiques risquerait de porter gravement atteinte au secteur au Royaume-Uni et de nuire aux patients britanniques.

Le *Brexit* représente un événement majeur pour l'industrie pharmaceutique dont il est intéressant d'analyser les tenants et les aboutissants ainsi que l'attitude des acteurs principaux. Cette étude se concentrera dans un premier temps sur les demandes et les priorités des industriels, puis se focalisera dans un second temps sur les réponses apportées par les autorités réglementaires. Ainsi, cela permettra d'apprécier un possible décalage entre les deux parties.

⁴ « Marché mondial ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>. [Consulté le: 06-déc-2018].

Chapitre 1 : Priorités et demandes des
industriels suite à l'annonce du
« *Brexit* »

Introduction

Les produits de santé sont particuliers et hautement réglementés tout au long de la chaîne du développement, de la fabrication et de la distribution par le droit de l'Union européenne au moyen de dispositions légales et réglementaires impliquant les institutions de l'Union, les Etats membres et les autorités nationales compétentes.

L'accès des patients britanniques et européens aux médicaments leur permet, le plus souvent, de mener une vie de meilleure qualité et plus longue. Ainsi, le *Brexit* peut impacter ces personnes en représentant un véritable changement concernant la façon dont les produits du secteur pharmaceutique seront développés, testés, réglementés, fabriqués, fournis et commercialisés.

Plusieurs groupes représentant les industries de santé se sont réunis, dans un document de positionnement⁵, afin de proposer des solutions aux autorités et d'exprimer leur point de vue vis-à-vis des sujets qui, selon eux, devraient être prioritaires par les négociateurs. Ces derniers peuvent être résumés selon les six thématiques suivantes :

- les patients : au titre de l'article 50, la seconde phase des négociations devrait considérer l'accès des patients aux médicaments comme primordial ;
- les personnes : un solide accord sur les droits des citoyens devrait protéger les travailleurs du domaine de la santé, y compris leurs familles et leurs conjoints ;
- la propriété intellectuelle : afin d'éviter les incertitudes pour l'industrie et pour autant que le Royaume-Uni reste sur le marché unique ou dans un nouvel arrangement juridique avec l'Union européenne fondé sur la cohérence des cadres réglementaires, les systèmes de propriété intellectuelle de l'Union européenne et du Royaume-Uni devraient rester alignés ;
- la coopération réglementaire : une coopération étroite en matière de réglementation des médicaments, y compris la reconnaissance mutuelle des activités de réglementation et des tests de qualité, est essentielle pour garantir que les patients de l'Union européenne et du Royaume-Uni puissent continuer à avoir accès aux médicaments ;

⁵ G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union "brexit" ».

- le commerce : les échanges entre le Royaume-Uni et l'UE 27 doivent garantir que les médicaments puissent continuer à circuler entre les deux régions, assurant que les patients britanniques et européens puissent continuer à avoir accès aux médicaments ;
- la période de transition : ce délai a pour but de donner à Londres et Bruxelles un temps supplémentaire pour négocier leur future relation commerciale. Appliquée au domaine pharmaceutique, une telle période au-delà de mars 2019 sera essentielle afin de garantir que les entreprises, les autorités nationales compétentes et l'EMA puissent apporter les changements nécessaires afin que les patients puissent continuer à avoir accès à leurs médicaments après le départ du Royaume-Uni de l'Union européenne.

1. Impact sur les patients britanniques et européens ainsi que sur les employés des industries de santé

1.1 Les patients

1.1.1 Accès aux médicaments

Comme souligné précédemment, un des points essentiels de ce retrait est que les patients ne doivent souffrir d'aucune interruption dans la fourniture de leurs médicaments et autres produits de santé à la suite des négociations ou de l'accord futur entre le Royaume-Uni et l'Union européenne.

Actuellement, c'est la coopération juridique et réglementaire entre les parties prenantes britanniques et européennes qui rend possible l'accès aisé des patients aux produits de santé. Cette collaboration a permis, d'une part, d'alléger la charge des procédures réglementaires et, d'autre part, de garantir aux patients un accès à des médicaments sûrs et efficaces.

Les industriels se disent prêts à travailler en partenariat avec les régulateurs européens et nationaux afin de respecter et de maintenir les normes réglementaires strictes de l'Union européenne. Pour cela, des mesures de sauvegarde devraient être mises en place dans le but d'assurer la sécurité de l'approvisionnement en

médicaments de qualité pour ceux déjà existants et un accès rapide aux nouveaux traitements.

Cet aspect implique indirectement divers domaines du monde pharmaceutique tels que la recherche scientifique, les procédés de fabrication, le développement, la participation des patients à des essais cliniques et la commercialisation des produits finis.

En cas de retrait désordonné, il se pourrait que les marchandises devant être importées ou exportées entre le Royaume-Uni et l'Union européenne se retrouvent bloquées aux contrôles frontaliers, dans des sites de fabrication et / ou soumises à de nombreux tests. Cette répétition d'essais lors du passage des frontières participera à l'augmentation du coût des médicaments et pourra également entraîner des retards de mise à disposition pour les patients. Par conséquent, ces perturbations dans la chaîne pourront entraîner des ruptures d'approvisionnement.

De ce fait, il est important que les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) soient reconnues par les Etats membres de l'Union européenne et continuent de s'appliquer au Royaume-Uni afin qu'il ne soit pas nécessaire de contrôler à nouveau les produits franchissant les frontières.

Les autorités ne doivent pas sous-estimer l'importance et les conséquences réelles de la pénurie de médicaments ou des perturbations sur le traitement d'un patient ainsi que le risque associé pour la santé publique. C'est selon ce constat que les groupements d'industriels réclament la création d'un accord facilitant un approvisionnement sûr en médicaments avec un niveau maximal de coopération en matière de réglementation pharmaceutique.

1.1.2 [Accès aux informations](#)

Le patient devient de plus en plus autonome concernant sa santé. De nos jours, il joue un rôle accru dans la participation et la prise de décision concernant ses propres traitements.

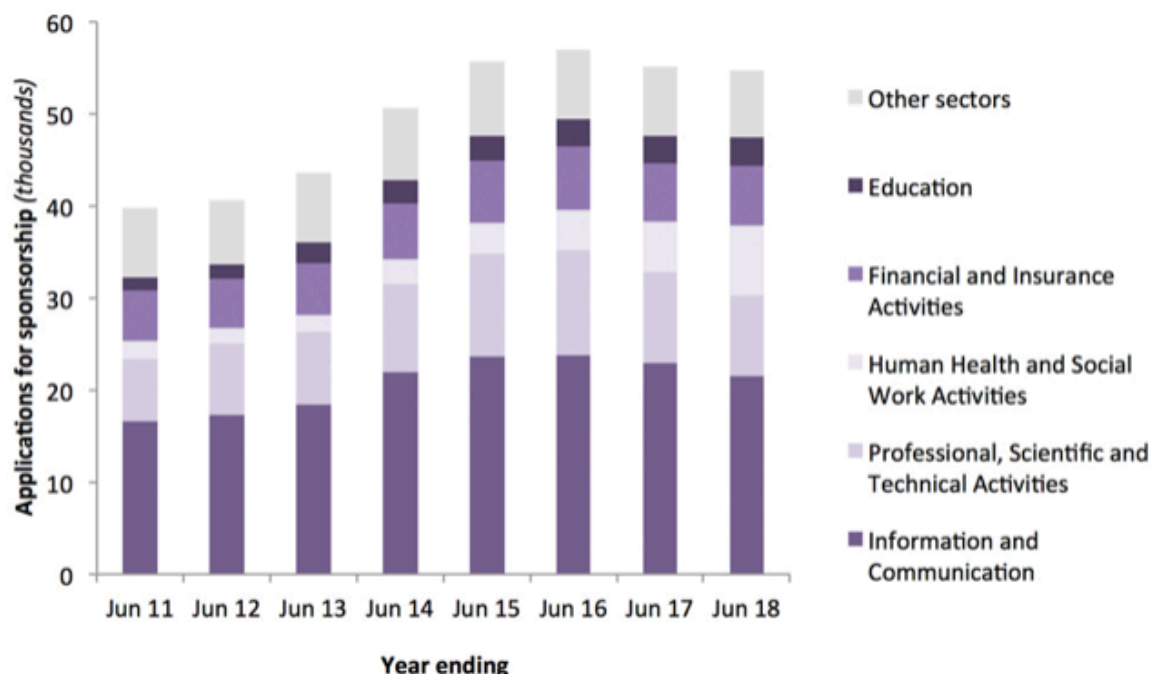
Le patient devenant acteur de sa santé se doit d'accéder à des informations de qualité concernant les meilleures pratiques à mettre en œuvre lors de l'utilisation de ses médicaments afin d'en garantir un emploi sûr et efficace. Or, la mise en place de systèmes distincts d'échange d'informations sur la sécurité des patients augmenterait les coûts et freinerait l'innovation.

Ainsi, les industriels souhaiteraient également un haut niveau de collaboration entre les autorités britanniques et européennes sur cet aspect.

Concernant l'aspect humain, le *Brexit* n'aurait pas uniquement un impact sur les patients comme on vient de le voir, mais aussi sur les professionnels de santé.

1.2 Les professionnels de santé

Figure 2 : demandes de visa de travailleurs qualifiés, par secteur, juin 2011 - juin 2018⁶



⁶ « Why do people come to the UK? (2) To work », GOV.UK. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/immigration-statistics-year-ending-june-2018/why-do-people-come-to-the-uk-2-to-work>. [Consulté le: 10-déc-2018].

Comme le montre le graphique ci-dessus, le Royaume-Uni est un pays attrayant pour les travailleurs qualifiés et par conséquent pour les entreprises innovantes en activités de recherche et de développement, rivalisant avec les principaux centres mondiaux de Boston et de la baie de San Francisco.

Selon un document d'information de l'*House of Commons Library*⁷, 63 000 employés (soit 5,6%) sur les 1,2 millions d'agents du service de santé anglais, à savoir le *National Health Service* (NHS), sont des citoyens d'autres pays de l'Union européenne. Cela comprend les médecins, les pharmaciens, les infirmières, les ambulanciers, les travailleurs de soutien dispensant des soins, le personnel administratif ainsi que les professions spécialisées telles que les chercheurs.

Tableau 2 : nationalité du personnel du NHS

NATIONALITY OF NHS STAFF BY COUNTRY GROUPING					
Jun 2018 and Sep 2009 in England, with comparison to wider economy in Q1 2017. Headcount					
Nationality Group	NHS 2017		Whole economy 2017	NHS 2009	
	Number	% of known	estimated %	Number	% of known
UK	988,369	87.3%	88.3%	850,091	88.9%
EU (PRE-2004 MEMBERS)	43,242	3.8%	3.4%	21,262	2.2%
SOUTH ASIA	26,244	2.3%	1.2%	26,668	2.8%
SUB-SAHARAN AFRICA	20,152	1.8%	0.9%	21,414	2.2%
SOUTH EAST ASIA	20,136	1.8%	0.2%	15,413	1.6%
EU (POST-2004 MEMBERS)	19,824	1.8%	4.2%	6,945	0.7%
LATIN AMERICA & CARIBBEAN	2,906	0.3%	0.1%	3,487	0.4%
OCEANIA	2,828	0.2%	0.3%	2,572	0.3%
NORTH AMERICA	2,112	0.2%	0.4%	1,773	0.2%
NORTH AFRICA	1,843	0.2%	0.1%	1,373	0.1%
MIDDLE EAST & CENTRAL ASIA	1,597	0.1%	0.2%	1,798	0.2%
EAST ASIA	1,283	0.1%	0.3%	1,432	0.1%
EUROPE (NON-EU)	1,137	0.1%	0.2%	916	0.1%
SOUTH AMERICA	870	0.1%	0.2%	807	0.1%

¹ 'EU post-2004 members' are: Malta, Cyprus, Estonia, Latvia, Lithuania, Poland, Czechia, Slovakia, Slovenia, Hungary, Bulgaria, Romania, and Croatia.

² Falls in number between 2009 and 2018 are, however, likely to be meaningful.

⁷ C. Baker, « NHS staff from overseas: statistics », oct. 2018.

Ceci souligne le fait que les migrants européens contribuent significativement au secteur de la santé au Royaume-Uni, notamment en matière de recherche et développement, de fabrication et de distribution.

Actuellement, le secteur est en mesure de combler les lacunes en matière de compétences grâce aux moyens suivants : le recrutement mondial, les transferts intra-entreprises et les chercheurs hautement qualifiés dans l'industrie et dans les instituts de recherche britanniques.

Cependant, si ces personnels venaient à ne plus avoir le droit d'y travailler cela entraînerait des perturbations importantes dans le domaine de la santé et potentiellement une augmentation des délais d'attente pour les patients.

Il est également important de rappeler que cette « circulation des cerveaux » se fait dans les deux sens et qu'elle est mutuellement bénéfique pour le Royaume-Uni et les pays de l'UE 27.

Le Royaume-Uni est un contributeur « clé » pour le système de santé européen *via* des universités de premier plan, un système de transfert de technologie développé, des fonds soutenant la commercialisation ainsi que des instituts et organismes caritatifs de recherche tels que par exemple l'*Institute of Cancer Research*.

Les sociétés pharmaceutiques au Royaume-Uni et en Europe sont souvent des entreprises multinationales exerçant un rayonnement international. Pour ce faire, il est primordial pour elles d'engager du personnel venant de tout horizon afin de refléter cette nature. Ceci est rendu possible par la mise en place de transferts intra-entreprises permettant le partage et le développement des compétences et expériences. Ces sociétés se doivent de veiller à ce que les changements de travailleurs intra-entreprise restent simples après le *Brexit*. Ce processus permettra un passage aisé de britanniques et d'autres européens d'un site à l'autre du laboratoire pharmaceutique dans l'Union européenne et au Royaume-Uni.

Toujours selon la coalition créée par plusieurs groupements pharmaceutiques⁸, cette volonté d'employer une main-d'œuvre venant de tout horizon s'applique également aux Petites et Moyennes Entreprises (PME) dont la part de personnel non-britannique de Recherche et Développement peut s'élever jusqu'à 30%. Les installations de Recherche et Développement britanniques ont une main d'œuvre nationale non-européenne d'environ 20%. Cette alliance se dit également au courant qu'il existe des entreprises dérivées des universités où plus de 60% de leurs chercheurs sont des travailleurs non-européens et non-britanniques.

Par ailleurs, le Royaume-Uni a bénéficié du financement de l'Union européenne pour ses activités de Recherche et Développement, ce qui a conduit à une proportion importante de projets et à l'obtention de financements publics et privés pour les soutenir.

En tant que secteur collaboratif, l'UE et le Royaume-Uni ont tous deux accès à des financements tels qu'Horizon 2020, qui regroupe les investissements de l'Union européenne en matière de recherche et d'innovation et qui s'articule autour de trois grandes priorités : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les défis sociétaux, ainsi qu'à des projets tels que l'Initiative en matière de Médicaments Innovants (IMI) dont la finalité est de permettre une meilleure coopération entre les industriels d'un domaine et les scientifiques.

C'est selon ces données que les industriels demandent la mise en place d'un accord solide sur les droits des citoyens afin de leur fournir des éléments de certitude. Cette coopération précoce permettrait également aux prestataires de soins de santé et aux professionnels de santé, y compris leurs familles et leurs conjoints, d'être protégés, se préparer et s'adapter.

Dernièrement, les collaborations internationales et les environnements de travail multinationaux devraient se poursuivre dans le but de faciliter l'échange de compétences entre professionnels de santé.

⁸ G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union "brexit" ».

Au-delà des personnes (patients et professionnels de santé), le *Brexit* pourrait avoir des conséquences sur le réseau réglementaire commun de l'Union européenne.

2. Aspect réglementaire

Le *Brexit* va engendrer des bouleversements à plusieurs niveaux, à savoir sur les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et leurs titulaires (partie 2.1), la mise à jour des informations produit (partie 2.2), l'implication des Etats membres de référence et Co-rapporteurs dans les procédures européennes (partie 2.3), les rôles particuliers définis dans la législation pharmaceutique (partie 2.4), le marquage « CE » des dispositifs médicaux (partie 2.5) ainsi que les substances chimiques et le Règlement REACH (partie 2.6).

Le point essentiel pour les industriels est de garantir un alignement, une coopération et une reconnaissance mutuelle continues entre le Royaume-Uni et l'Union européenne en ce qui concerne l'autorisation, le contrôle et la surveillance des médicaments.

Le réseau réglementaire commun de l'Union européenne est un système de réglementation large et rigoureux qui résulte de décennies de développement entre les Etats membres et les parties prenantes concernées permettant ainsi une cohérence entre les différents territoires. Afin de fournir des médicaments sûrs et efficaces, la mise en place d'une future coopération sera essentielle.

En tant que secteur hautement réglementé, la perspective d'une divergence réglementaire de la part de l'Agence Européenne du Médicament constitue la préoccupation la plus profonde pour l'industrie.

En effet, toute dissimilitude pourrait nécessiter la duplication des installations et des rôles au Royaume-Uni et dans l'Union européenne afin de permettre l'accès aux produits. Ceci coûterait aux entreprises des dizaines de millions d'euros lors de la création et des millions d'euros chaque année. Certaines grandes entreprises ont déjà commencé à mettre en œuvre des plans d'urgence dans le but d'assurer une atteinte continue du marché.

Les industriels estiment qu'un régime différent pourrait entraîner des coûts supplémentaires de 45 000 livres sterling pour chaque nouveau médicament lancé au Royaume-Uni⁹, faisant de ce dernier un marché peu attrayant pour les médicaments spécialisés et risquant la perte partielle voire totale de l'accès à certains produits.

Outre ces généralités sur le réseau réglementaire européen, le *Brexit* aura un impact sur le cœur de ce système, à savoir les autorisations de mise sur le marché des produits de santé et leurs titulaires.

2.1 Autorisation de mise sur le marché et titulaires

Les autorisations de mise sur le marché doivent être adaptées afin d'être conformes aux modifications liées au *Brexit*. Ainsi, des accords devront être trouvés dans le but que les produits faisant partie intégrante de la chaîne de distribution avant le 30 mars 2019 puissent continuer à être utilisés après cette date.

Conformément à l'article 2 du Règlement (CE) n°726/2004¹⁰, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être établi dans l'Union européenne. Par conséquent, un titulaire d'autorisation de mise sur le marché établi au Royaume-Uni doit être remplacé par un titulaire situé dans l'Espace Economique Européen pour les produits mis sur le marché dans cette zone.

Cet article implique que des milliers d'AMM relatives aux produits centralisés et aux produits autorisés nationalement devront être modifiées. Ceci est un véritable challenge pour les industries car si les modifications ne sont pas faites à temps, cela

⁹ « Government must protect UK's pharmaceutical industry post-Brexit say Committee - News from Parliament », *UK Parliament*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/business-energy-industrial-strategy/news-parliament-2017/pharmaceutical-report-published-17-19/>. [Consulté le: 16-janv-2019].

¹⁰ *Règlement (CE) n° 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, vol. 136. 2004.

pourrait entraîner une interruption de l’approvisionnement et ainsi une indisponibilité des traitements pour les patients.

Une demande de transfert d’AMM doit être réalisée pour chaque produit. Or, il est important de rappeler que les processus de préparation, de soumission, d’évaluation et d’obtention de l’approbation réglementaire peuvent prendre plusieurs mois.

Dans la plupart des cas, l’AMM restera dans le même groupe de sociétés et le changement sera purement administratif. C’est pourquoi les industriels souhaiteraient que la réalisation de cet amendement soit simplifiée en procédant à une modification administrative unique et abrégée pouvant être menée en parallèle ou se combiner à d’autres procédures réglementaires en cours.

Dans « *Eudralex – Volume 1 – Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use* »¹¹, on retrouve le Règlement (CE) n° 2141/96¹² stipulant que le transfert d’autorisation de mise sur le marché s’applique « *lorsque le nouveau titulaire de l’autorisation de mise sur le marché n’est pas le précédent* ». Pour les changements liés au *Brexit*, dans certains cas, le nouveau détenteur de l’autorisation restera dans le même groupe de sociétés que le détenteur basé au Royaume-Uni.

De plus, dans la section 2.8 de « *Eudralex – Volume 2A – Procedures for marketing authorisation – Chapter 1 – Marketing authorisation* »¹³, il est dit que « *les titulaires d’autorisation de commercialisation appartenant au même groupe de sociétés ou contrôlés par la même entité physique ou juridique doivent être considérés comme une seule entité* ».

¹¹ « EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use - Santé publique - European Commission », *Santé publique*. [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_fr. [Consulté le: 10-déc-2018].

¹² *Règlement (CE) n°2141/96 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 (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE), vol. 136. 2004.*

¹³ « vol2a_chap1_rev6_201612.pdf ». [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf. [Consulté le: 10-déc-2018].

Par conséquent, les groupements d'industriels demandent que la modification du titulaire de l'AMM au sein d'un même groupe de sociétés liée au *Brexit* doit être possible en tant que variation type IA_{IN}. Ce type de variation correspondant à une modification ne nécessitant pas d'approbation préalable mais devant être notifiée par le titulaire immédiatement après sa mise en œuvre, afin d'assurer une surveillance continue du médicament.

Au-delà des mises à jours administratives relatives à l'autorisation de mise sur le marché, les industriels se verront également dans l'obligation de mettre à jour les informations retrouvées sur leurs produits.

2.2 Mise à jour des informations produit

Les « informations produit » sont retrouvées sur plusieurs éléments qui constituent le médicament, à savoir le conditionnement, la notice et le résumé des caractéristiques du produit.

Suite au retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne, il sera nécessaire de modifier certaines de ces déclarations sur le produit telles que par exemple le titulaire de l'AMM, la personne qualifiée (QP) qui libère les lots au niveau des sites ainsi que les emballages multi-pays. Ces derniers sont utilisés pour des médicaments étiquetés de façon à permettre leur mise sur le marché dans plusieurs Etats membres avec le même emballage. Il serait intéressant de trouver un moyen de conserver les emballages communs pour ces marchés.

Les modifications requises concernant l'étiquetage et les brochures d'information destinées aux patients peuvent prendre plusieurs mois et nécessiteront des ressources importantes. Cela est encore compliqué par les exigences de la Directive sur les médicaments falsifiés, qui devront être mise en œuvre en parallèle.

En effet, le 9 février 2019, les règles européennes relatives à la lutte contre la falsification des médicaments à usage humain devront être appliquées. Cette directive sur la sérialisation prévoit la mise en place de plusieurs mesures dans le but de sécuriser la chaîne de distribution du médicament au sein de l'Union européenne. Ces dispositions reposent notamment sur l'implémentation d'un dispositif anti-

effraction et d'authentification à apposer sur les conditionnements de médicaments soumis à prescription. Concrètement, cela signifie que l'industriel devra ajouter un numéro de série sur chaque boîte, chargé dans un système de stockage de données.

A la vue de ces informations, il serait intéressant pour les industriels d'avoir l'autorisation de mettre en œuvre toute mise à jour liée au *Brexit* de manière flexible *via* un système simplifié comme pour les autorisations de mise sur le marché vu au point précédent.

Au-delà des exigences demandées aux industriels afin de rendre possible la mise sur le marché d'un produit pharmaceutique, le *Brexit* aura également un impact sur les évaluateurs européens.

2.3 Implication des Etats membres de référence et (Co)-rapporteurs dans les procédures européennes

Les médicaments destinés à être utilisés dans un ou plusieurs Etats membres de l'UE doivent suivre l'une des quatre procédures d'AMM définies par l'EMA, en fonction du produit approuvé et du niveau de disponibilité requis dans l'Union.

Tableau 3 : résumé des différentes procédures d'enregistrement

Procédure	Principe
Procédure Nationale (NP)	Utilisée lorsque le demandeur souhaite obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament destiné à être commercialisé uniquement dans un Etat membre de l'Union européenne.
Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)	Utilisée quand le demandeur / titulaire d'une autorisation de mise sur le marché souhaite obtenir cette approbation pour un médicament dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne quand ce même médicament a déjà une AMM dans un ou plusieurs Etat(s) membre(s).
Procédure Décentralisée (DCP)	Utilisée quand le demandeur souhaite obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour un médicament dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne qui n'est pas encore enregistré dans d'autres Etats membres.

Procédure Centralisée (CP)	Utilisée pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans tous les Etats Membres de l'Union européenne quand le médicament n'y est pas encore enregistré et concerne tous les médicaments rentrant dans le périmètre obligatoire (<i>médicaments dérivés des biotechnologies, médicaments innovants à usage vétérinaire, médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires</i>) ou optionnel (<i>tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active, médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique, médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire</i>).
---------------------------------------	---

Lors des procédures européennes, à savoir la Procédure Centralisée (CP), la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) et la Procédure Décentralisée (DCP), un Etat Membre de Référence (RMS) ou un (Co-)Rapporteur (*selon la procédure utilisée*) est nommé. Cependant, il sera nécessaire de réaliser une modification de cet Etat affecté lorsque ce dernier se trouve être le Royaume-Uni.

En octobre 2017, lors d'une réunion, le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée (CMDh) a annoncé verbalement que le Royaume-Uni était l'Etat membre de référence pour environ 3 400 de ces procédures¹⁴. C'est pourquoi les industriels réclament que les régulateurs élaborent un plan d'action afin de simplifier le changement de RMS.

Il est important de souligner qu'un tel changement peut se faire uniquement quand il n'y a pas d'autres procédures en attente telles qu'une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché, une variation, un renouvellement, etc. Ce facteur pourrait entraîner des retards dans la soumission des demandes de transfert d'Etat membre de référence.

De plus, il faut prendre en compte les procédures de MRP / DCP qui sont en cours et qui ne seront certainement pas terminées à la date du retrait du Royaume-Uni ou qui ne sont pas encore réalisées. Il y aura nécessité de mettre en place un processus

¹⁴ G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union "brexit" ».

spécifique permettant de gérer cette particularité. Il est également important que les demandeurs prennent conscience des risques qu'ils pourraient prendre en désignant la MHRA comme partenaire privilégié.

Concernant les procédures centralisées, il sera nécessaire de réaffecter le produit à une autre autorité lorsque le Royaume-Uni est le (Co-)Rapporteur. Les industriels réclament des précisions de la part des régulateurs à ce sujet.

C'est à partir de ce constat que la coalition faite avec plusieurs groupements industriels souhaite que le transfert de RMS soit possible même si une autre procédure réglementaire est toujours en cours.

Il est également demandé que les régulateurs mettent en place un processus de finalisation des procédures MRP / DCP en cours avec le Royaume-Uni en temps qu'Etat membre de référence / Etats membre concernés (CMS) si cela n'est pas conclu avant la date du *Brexit*.

Après l'impact du *Brexit* sur la gestion de l'évaluation des dossiers par les acteurs européens, il est également intéressant de s'intéresser aux conséquences de cet événement sur les rôles particuliers de personne qualifiée pour la pharmacovigilance ainsi que pour la libération des lots, que peuvent tenir certains professionnels de santé au sein des industries pharmaceutiques.

2.4 Rôles particuliers définis dans la législation pharmaceutique

2.4.1 Personne Qualifiée pour la Pharmacovigilance (QPPV)

Des personnes qualifiées pour la pharmacovigilance (QPPV) sont nécessaires afin de garantir une pharmacovigilance appropriée. La pharmacovigilance correspond à un système mis en place dans le but d'avoir un aperçu du profil de sécurité des produits des fabricants. Ainsi, le QPPV est le point de contact avec les autorités

compétentes. Il doit résider et exercer ses fonctions dans un Etat membre de l'Union européenne, conformément à l'article 8 de la Directive 2001/83/CE¹⁵.

Cependant, 150 QPPV sont basés au Royaume-Uni¹⁶. Ceci implique, qu'après le *Brexit*, ces personnes devront être transférées dans un des 27 autres Etats membres de l'Union ou qu'un autre QPPV devrait être désigné.

Concernant les adjoints au QPPV localisés au Royaume-Uni, l'incertitude persiste. En effet, la législation ne fait mention d'aucune exigence d'implantation d'une telle fonction, mais simplement de la nécessité de procédures de secours en cas d'absence du QPPV.

2.4.2 Personne Qualifiée (QP) pour la libération des lots

La fabrication et la libération des lots nécessitent également la nomination de statuts spécifiques. Les personnes qualifiées sont des professionnels de l'assurance qualité chargés de veiller à ce que chaque libération de lot soit conforme à ses spécifications et aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Cette personne doit résider et exécuter ses tâches dans un Etat membre de l'Union européenne, conformément à l'article 51 de la Directive 2001/83/CE et à l'article 55 de la Directive 2001/82/CE¹⁷.

C'est dans cette optique que les industriels proposent la mise en œuvre d'une période allant au-delà du 30 mars 2019 ayant pour but de permettre à toutes les parties d'embaucher, de former de nouveaux employés et de mettre en place de nouveaux processus pour gérer les exigences post-*Brexit*.

Il ne faut pas oublier que le domaine de l'industrie pharmaceutique ne s'arrête pas uniquement au médicament mais englobe également le dispositif médical. Ce type

¹⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, vol. OJ L. 2001.

¹⁶ G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union "brexit" ».

¹⁷ Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, vol. OJ L. 2001.

de produit est également intégré dans un système à échelle européenne et sera, par conséquent, également impacté par le *Brexit*.

2.5 Marquage « CE » des dispositifs médicaux

Un certain nombre de médicaments contiennent un composant pour la délivrance ou l'utilisation des dispositifs médicaux et, par conséquent, le secteur pharmaceutique a un certain nombre de questions les concernant en cas d'impact sur la soumission ou l'autorisation des médicaments.

Les industries des dispositifs médicaux et de diagnostic *in vitro* sont réglementées par les autorités nationales compétentes, telle que l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA). En raison des volumes importants de ces dispositifs, ces autorités compétentes contractent les processus d'audit aux organisations du secteur privé appelées « organismes notifiés ». En fonction du risque que représente le produit pour le patient, cet organisme attestera de la conformité permettant au fabricant d'apposer un marquage « CE ».

Ce marquage « CE » a été créé dans le cadre de la législation d'harmonisation européenne. Son obtention confère aux produits le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

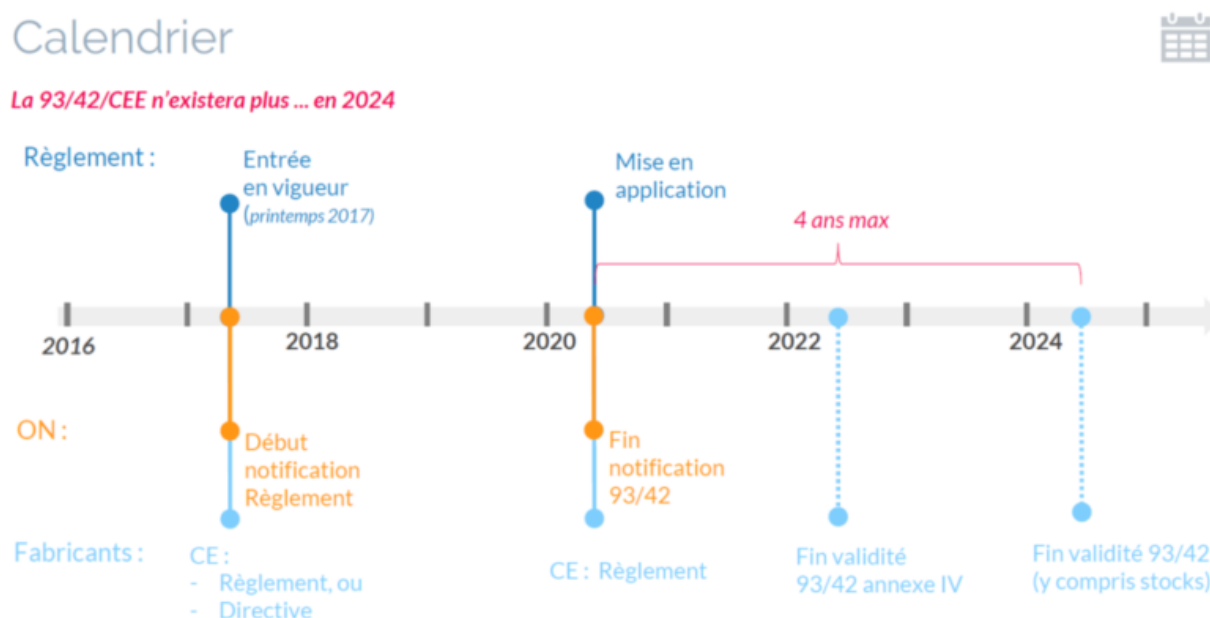
Afin de l'acquiescer, il est demandé au fabricant d'assurer la conformité de son produit (*comportant la démonstration de la conception et du développement, la sécurité des produits, la performance clinique, la cohérence de la fabrication, la surveillance après commercialisation et l'emballage*) aux exigences essentielles définies dans les textes réglementaires concernés, en réalisant des contrôles et des essais.

Pour inclure un dispositif de marquage « CE » dans un dossier pharmaceutique, un certificat de conformité est généralement fourni. Actuellement, ce marquage est accordé en notifiant un organisme situé dans l'Union européenne.

Une question se pose concernant la gestion des marquages « CE » accordés par un organisme notifié au Royaume-Uni. En effet, si le marquage « CE » est invalide après le 30 mars 2019, les appareils concernés devront demander un nouveau certificat de conformité à un autre organisme notifié situé dans l'Union européenne.

De plus, il est important de souligner que les dispositifs médicaux répondent actuellement aux exigences de la Directive 93/42/CE. Cependant, en 2017, le nouveau Règlement 2017/745 est entré en vigueur. Jusqu'en 2020, les fabricants pourront choisir entre une procédure de marquage « CE » selon la Directive ou le Règlement, on parle ainsi de période de transition. Cet aspect complexifie encore un peu plus la situation car l'incertitude entourant les règles qui s'appliqueront après avril 2019 pourrait entraîner des perturbations majeures dans la disponibilité des dispositifs médicaux.

Figure 3 : chronologie de la mise en application du Règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux¹⁸



C'est dans ce contexte que les industriels proposent des solutions à courts et longs termes.

A court terme, afin d'éviter toute interruption de l'accès des patients aux traitements, une période de transition est nécessaire dans le but de mettre en œuvre la législation

¹⁸ A. G. Promé, « Quel planning pour le nouveau règlement DM ? », *Qualitiso*, 17-oct-2016.

relative aux dispositifs médicaux et au diagnostic *in vitro*. Le module 3 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient généralement le numéro d'organisme notifié à quatre chiffres. Les industriels considèrent que si aucune modification n'est apportée au dispositif lors du passage d'un organisme notifié à un autre, la modification peut être considérée comme étant de nature administrative (*c'est-à-dire qu'il n'y a aucun risque pour le patient*) et proposent ainsi de considérer cette mise à jour comme un changement éditorial et d'aviser l'autorité sanitaire à la prochaine occasion.

A long terme, ils considèrent que les négociateurs de l'Union européenne et du Royaume-Uni devraient collaborer, dans l'intérêt des patients et de l'industrie, de façon à ce que la législation relative à la réglementation des dispositifs médicaux soit aussi cohérente que possible afin de garantir l'accès continu à ces produits dans l'UE 27 et au Royaume-Uni.

Ils soulignent également l'existence d'un accord de reconnaissance mutuelle efficace entre l'Union européenne et la Suisse permettant une collaboration étroite et la libre circulation des dispositifs médicaux entre les deux partenaires. Les industriels souhaiteraient la mise en place d'un accord suivant la même approche pour le Royaume-Uni et l'UE 27. Cependant, les règles introduites dans l'Union devront être transposées dans la législation britannique et une période de transition appropriée sera nécessaire afin d'éviter toute interruption de l'accès des patients à une technologie médicale efficace.

Un dernier point qu'il semble intéressant d'étudier concernant l'aspect réglementaire s'axe autour de l'impact du *Brexit* sur les substances chimiques ainsi que le Règlement européen REACH.

2.6 Substances chimiques et Règlement REACH

Le Règlement européen n°1907/2006 ou Règlement REACH entré en vigueur en 2007 a pour finalité de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne en recensant, évaluant et contrôlant ces dernières qui sont fabriquées, importées et mises sur le marché européen. Ce Règlement comprend une obligation d'autorisation de contrôler correctement les

risques liés aux substances extrêmement préoccupantes et de remplacer progressivement ces substances par des substances ou technologies alternatives appropriées.

Les principaux objectifs de ce Règlement sont de :

- protéger la santé humaine et l'environnement face aux risques potentiels des substances chimiques ;
- instaurer une information identique et transparente sur la nature et les risques des substances, telles quelles ou dans un mélange, du fournisseur jusqu'au client final ;
- sécuriser la manipulation des substances chimiques par les salariés ;
- renforcer la compétitivité de l'industrie, en particulier de l'industrie chimique.

Selon le Ministère de la transition écologique et solidaire¹⁹, plus de 20 000 substances chimiques sont connues et leurs risques potentiels établis au 31 mai 2018. Ce système permet à l'Europe de disposer de moyens juridiques et techniques afin de garantir à tous un haut niveau de protection contre les risques liés à ces substances.

¹⁹ « La réglementation REACH », *Ministère de la Transition écologique et solidaire*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>. [Consulté le: 10-déc-2018].

Tableau 4 : Top 10 des pays de l'UE/EEE concernant l'enregistrement des substances chimiques selon le Règlement REACH²⁰

Country	# Registrations submitted	# Registrations completed	# Substances (in completed registrations)
Germany	22 297	21 154	9 899
United Kingdom	12 156	11 315	5 343
France	8 733	7 941	4 294
Netherlands	7 661	7 218	3 454
Italy	7 365	6 839	3 805
Belgium	6 019	5 693	3 054
Spain	5 890	5 398	3 068
Ireland	3 746	3 581	1 866
Sweden	2 413	2 283	1 583
Poland	1 590	1 467	645
ALL EU/EEA	88 319	82 874	20 608

Comme le montre le tableau ci-dessus, le Royaume-Uni est le second contributeur au processus d'enregistrement REACH en ayant réalisé plusieurs milliers d'enregistrements.

Le changement d'emplacement de l'entité légale d'enregistrement dans un autre Etat membre de l'Union européenne entraînerait des coûts supplémentaires et pourrait induire une interruption des chaînes d'approvisionnement. C'est pourquoi il est essentiel que les enregistrements effectués depuis le Royaume-Uni avant le *Brexit* restent valables. A défaut, il serait judicieux de mettre en place un accord transitoire permettant un transfert ordonné des enregistrements.

Les industriels appellent à un positionnement des négociateurs concernant la continuité de la validité de ces enregistrements au Royaume-Uni.

L'impact du *Brexit* ne se limite pas seulement à toute la réglementation autour des produits de santé mais se répercutera également dès la genèse de nouveaux produits aux étapes de Recherche et Développement.

²⁰ « REACH registration results - ECHA ». [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/reach-registrations-since-2008>. [Consulté le: 10-déc-2018].

3. Recherche et Développement

Le *Brexit* impactera le monde de la Recherche et du Développement sur plusieurs points, à savoir la recherche fondamentale (partie 3.1), les essais cliniques (partie 3.2), les études réalisées pour les médicaments biosimilaires et génériques (partie 3.3) et la pharmacovigilance (partie 3.4).

La collaboration en matière de recherche scientifique entre le Royaume-Uni et l'Union européenne devrait être maintenue après le départ du Royaume-Uni. En effet, la coopération scientifique entre ces deux parties renforce la position mondiale de l'Union européenne dans le domaine des sciences de la vie, attirant ainsi l'investissement mondial.

L'industrie de santé au Royaume-Uni connaît un succès remarquable (en termes de publications académiques ou d'investissements dans la Recherche et le Développement ou sa contribution au développement de médicaments efficaces) pour des raisons liées à son histoire, ses liens académiques et sa politique industrielle.

En 2017, Mike Thompson déclarait que l'industrie pharmaceutique britannique a investi 11,4 millions de livres sterling par jour en Recherche et Développement et employait plus de 23 000 personnes dans des postes à forte intensité de recherche²¹.

Comme le montre le tableau ci-après, en 2015, le Royaume-Uni était le troisième plus gros investisseur européen derrière la Suisse et l'Allemagne.

²¹ « Budget 2017: Reaction from the UK pharmaceutical industry | ABPI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.abpi.org.uk/media-centre/news/2017/november/budget-2017-reaction-from-the-uk-pharmaceutical-industry/>. [Consulté le: 10-déc-2018].

Tableau 5 : part d'investissement dans la Recherche et Développement en Europe en 2016²²

PHARMACEUTICAL INDUSTRY RESEARCH AND DEVELOPMENT IN EUROPE

EFPIA 2016	€ million		€ million
Austria	294	Latvia	n.a
Belgium	2,889	Lithuania	n.a
Bulgaria	n.a	Malta	n.a
Croatia	40	Netherlands	642
Cyprus	85	Norway	126
Czech Republic	77	Poland	289
Denmark	1,497	Portugal	75
Estonia	n.a	Romania	109
Finland	198	Russia	412
France	4,451	Slovakia	n.a
Germany	6,227	Slovenia	180
Greece	42	Spain	1,085
Hungary	178	Sweden	1,104
Iceland	n.a	Switzerland	6,429
Ireland	305	Turkey	66
Italy	1,470	U.K.	5,679
TOTAL			33,949

Note:

The figures relate to the R&D carried out in each country.

Austria, France, Greece, Norway, Portugal, Sweden: 2015 data; Cyprus, Ireland: 2013 data; Czech Republic: 2012 data; Croatia, Netherlands: 2011 data

Belgium, Croatia, Denmark, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway (LMI members), Poland, Romania, Slovenia, Sweden (LIF members), Switzerland (Interpharma members), Turkey: estimate

Source: EFPIA member associations (official figures)

Concernant le monde la Recherche et du Développement, la recherche fondamentale sera un des secteurs impactés par les changements liés au *Brexit*.

²² « efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf ».

3.1 Recherche fondamentale

Le Royaume-Uni est l'un des pays les plus forts d'Europe pour la recherche fondamentale. Il est reconnu comme un chef de file mondiale de la recherche en santé par un écosystème de recherche mature comprenant des universités, des instituts et des organismes gouvernementaux de calibre mondial. En Europe, le Royaume-Uni est très présent, avec des centres clés tels que les universités de Cambridge et d'Oxford.

Les facteurs à prendre en compte pour attirer la recherche fondamentale sont clairement affectés de différentes manières par la législation de l'Union européenne. Ceci s'illustre notamment par la mise en place d'un système de financement européen d'activités de recherche fondamentale et d'activités de découverte, par la libre circulation des travailleurs et accès aux talents scientifiques ainsi que par le système de brevet de l'Union européenne.

Les programmes pour la recherche et le développement technologique ont été créés par l'Union européenne et la Commission européenne afin de soutenir et d'encourager la recherche dans l'espace européen de la recherche et les activités des PME.

Par ailleurs, il existe également un partenariat public / privé entre la Commission européenne et les industries pharmaceutiques innovantes, à savoir l'Initiative pour les Médicaments Innovants. Ce partenariat permet de faire progresser la recherche et d'accélérer la traduction des résultats en médicaments plus sûrs et de meilleure qualité pour les patients.

Les projets de collaboration européens et le financement sont des facteurs importants pour soutenir les activités de recherche fondamentale au Royaume-Uni. L'accès au financement de la recherche européenne changerait clairement si le Royaume-Uni devait quitter complètement l'Union européenne. Ainsi, cela pourrait réduire la quantité de recherches en cours dans ce pays et pourrait également modifier la volonté des centres universitaires de collaborer avec le Royaume-Uni.

Avec des accords bilatéraux ou une rupture complète, on pourrait s'attendre à ce que l'accès au financement de la recherche de l'UE soit limité, partiellement ou totalement. Cela minimiserait la réputation du Royaume-Uni en matière de sciences de la vie et, même si la collaboration se poursuivrait, elle serait affectée négativement. Les chercheurs universitaires britanniques et les PME ont indiqué qu'il serait plus difficile de collaborer avec des experts de l'UE sans cadre de collaboration européen.

Sur la base des performances passées, il semble raisonnable de conclure que le financement national ne remplacera pas le financement de la recherche européenne perdu. Les restrictions à la libre circulation des personnes auraient un impact négatif à la fois sur la recherche universitaire au Royaume-Uni et dans l'Union européenne.

Au-delà de la recherche fondamentale, le *Brexit* aura également des conséquences sur les essais cliniques multinationaux.

3.2 Essais cliniques

Tableau 6 : nombre d'essais cliniques enregistrés sur la base de données clinicaltrials.gov par pays européen, décembre 2018²³

Région	Nombre d'études	Région	Nombre d'études
Monde	291 895	Roumanie	2 259
Europe	82 563	République tchèque	1 918
France	21 122	Portugal	1 768
Allemagne	17 784	Bulgarie	1 750
<i>Royaume-Uni</i>	<i>15 944</i>	Slovaquie	1 564
Italie	11 480	Irlande	1 496

²³ « Studies on Map – ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map/click?map.x=682&map.y=251&mapw=1344>. [Consulté le: 10-déc-2018].

Espagne	11 280	Serbie	1 014
Pays-Bas	8 540	Croatie	938
Belgique	8 492	Lituanie	886
Danemark	7 152	Estonie	843
Suisse	5 921	Lettonie	796
Pologne	5 803	Slovénie	602
Suède	5 528	Bosnie Herzégovine	181
Autriche	4 647	Islande	137
Hongrie	3 597	Macédoine	136
Norvège	3 522	Luxembourg	113
Finlande	2 842	Albanie	27
Grèce	2 525	Monténégro	19

Comme le montre le tableau ci-dessus, le Royaume-Uni fait parti du top 3 des pays européens dans lesquels sont enregistrés le plus d'essais cliniques.

Afin d'améliorer la robustesse des essais cliniques, les entreprises cherchent à mener des essais cliniques multinationaux. Si le Royaume-Uni avait un régime différent rendant plus difficile la mise à l'essai de ces médicaments ou ne négociait pas la reconnaissance des résultats des essais cliniques, il est peut probable que les entreprises investissent dans les essais cliniques à la fois dans l'Union européenne et au Royaume-Uni.

Dans un scénario de *Brexit* dit « sans accord », les médicaments expérimentaux utilisés pour les essais cliniques provenant du Royaume-Uni ou de l'UE 27 devront être soumis à une libération de lot supplémentaire par la personne qualifiée lors de l'importation dans l'autre territoire, en plus de la première libération de lot déjà effectuée dans le pays d'origine.

Cette étape supplémentaire pourrait entraîner des retards inutiles pouvant impacter la conduite des essais cliniques avec le potentiel d'interrompre le traitement des participants.

Pour éviter cela, les industriels proposent la mise en place d'un accord de reconnaissance mutuelle transitoire pour la libération des médicaments expérimentaux afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement et des essais. Cet arrangement contribuerait à éliminer la duplication inutile des ressources et à réduire en partie les retards dans le transport de ces produits vers les sites d'essais cliniques.

La conduite d'un essai clinique dans l'Union européenne se fait par le biais d'une entité juridique basée dans le territoire ou d'un représentant légal du promoteur qui y est établi. Par conséquent, les promoteurs basés au Royaume-Uni ou les promoteurs de l'Union européenne utilisant un représentant légal basé dans ce pays devront établir un représentant légal dans l'Union européenne dans le but de continuer à mener des essais dans l'Union européenne.

Afin d'éviter les activités d'inspection redondantes, la coalition d'industriels propose de mettre en place un accord afin que l'Union européenne reconnaisse les inspections de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) menées par le Royaume-Uni et *vice versa*.

Par ailleurs, il sera également important de prendre en considération la manière dont les essais cliniques en cours dans le cadre de la Directive européenne 2001/20/CE sur la conduite des essais cliniques seront gérés après le *Brexit*, y compris l'utilisation des bases de données européennes et des sites au Royaume-Uni.

Plus récemment, le Royaume-Uni a joué un rôle de premier plan dans le développement du successeur à la Directive des essais cliniques (2001/20/CE), à savoir le futur Règlement sur les essais cliniques (536/2014), qui créera un système harmonisé et hautement intégré pour l'enregistrement et l'approbation des essais cliniques en 2020.

Ce nouveau Règlement ne devrait pas entrer en vigueur avant la date de retrait. Par conséquent, il est nécessaire de prendre une décision dans le cadre des négociations afin de savoir si le Royaume-Uni suivra la nouvelle réglementation et aura accès au futur portail européen de collaboration permettant l'enregistrement des essais et le partage des résultats.

Les industries pharmaceutiques britanniques souhaitent avoir droit à cet accès ainsi que la continuité de la collaboration qui serait bénéfique pour les patients et les industriels afin d'avoir des essais cliniques sûrs et efficaces.

Par ailleurs, il existe des catégories particulières d'études réalisées dans le cadre de mise sur le marché de médicaments génériques et biosimilaires qui seront également impactées par le *Brexit*.

3.3 Cas particulier des études réalisées dans le cadre des médicaments génériques et biosimilaires

Un autre aspect qu'il est important d'explorer dans cette partie concerne les études de bioéquivalence réalisées pour les médicaments génériques ainsi que les études de comparabilité portant à la fois sur la qualité, la sécurité et l'efficacité/tolérance réalisées pour les médicaments biosimilaires.

Rappelons tout d'abord les définitions de ces types de médicaments selon le Code de la Santé Publique²⁴ :

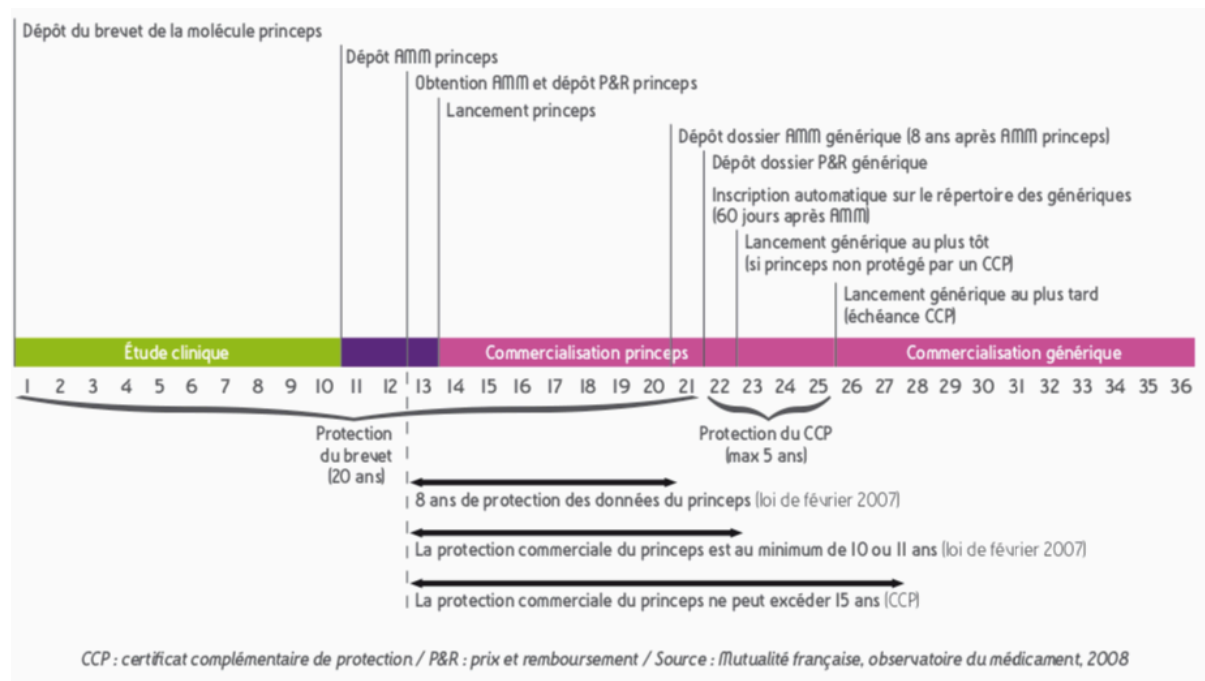
- « *On entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.* » (article L. 5121-1 5°a) du Code de la Santé Publique.
- « *On entend par médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais*

²⁴ Code de la santé publique - Article L5121-1, vol. L5121-1.

qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. » (article L. 5121-1 15°a) du Code de la Santé Publique.

Comme souligné ci-dessus, le recours au produit de référence ou princeps est le principe clé de la demande d'autorisation de médicaments génériques / biosimilaires après l'expiration de leur période d'exclusivité sur le marché liée à la fin de la protection par le brevet et de la protection administrative des données.

Figure 4: cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique²⁵



Comme le montre ce schéma, un médicament princeps est protégé par deux mécanismes :

- la période de protection des données :

²⁵ « Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Mediatheque/Images/Dossiers-thematiques/Medicaments-generiques/Cycle-de-vie-administratif-des-medicaments-princeps-et-generiques>. [Consulté le: 16-janv-2019].

- 8 ans de protection accordés : durant cette période, personne ne peut accéder ou faire référence au dossier d'AMM ;
 - 2 ans de protection supplémentaires : durant cette période, il est possible de faire référence au dossier d'AMM mais il n'est pas possible d'obtenir d'AMM sur cette base ;
 - 1 an de protection supplémentaire, si pendant la période des 8 ans une nouvelle indication thérapeutique est accordée et que celle-ci apporte un avantage important ;
- la propriété intellectuelle : le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande sauf si le médicament vient à bénéficier par la suite d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) d'une durée maximale de 5 ans. Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expirés, l'invention tombe dans le domaine public permettant ainsi l'arrivée sur le marché de médicaments génériques / biosimilaires.

Pour les industriels, le *Brexit* ne devrait pas compromettre la possibilité de se référer aux princeps autorisés au Royaume-Uni / EU 27 pour les futures demandes d'autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi ils proposent que tout médicament autorisé au Royaume-Uni avant mars 2019 puisse être utilisé comme produit de référence après le retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne.

Pour eux, il est également nécessaire de clarifier les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique car ce dernier se doit de surveiller les nouvelles informations relatives aux produits de référence et de soumettre les variations associées de manière continue. Or, les autorités n'ont à ce jour pas précisé la manière dont ce lien sera maintenu si un médicament générique fait référence à un médicament princeps autorisé au Royaume-Uni.

Outre la recherche et les essais, le domaine de la pharmacovigilance subira également les conséquences du *Brexit*.

3.4 Pharmacovigilance

Au niveau de la pharmacovigilance, une révision majeure de la législation est entrée en vigueur dans l'Union européenne en 2010 et est devenue applicable en 2012. Cette nouvelle législation visait à promouvoir et protéger la santé publique en renforçant le système européen de surveillance de la sécurité et de la balance bénéfique/risque des médicaments tout en améliorant la transparence et en permettant une simplification dans la mesure du possible. Cela s'appuie sur des processus et des outils existants de pharmacovigilance tels que EudraVigilance, la base de données et le réseau informatique spécialement conçus pour faciliter la notification, la surveillance et l'évaluation des effets indésirables suspectés pour tous les médicaments autorisés dans l'Union européenne.

La sortie du Royaume-Uni de ce système réglementaire européen établi et efficace pourrait entraîner d'une part, des exigences divergentes, ce qui mènerait à une duplication des efforts au nom de l'industrie. D'autre part, on pourrait également se retrouver avec des décisions contradictoires en matière d'évaluation de la sécurité avec des informations et des recommandations discordantes pour les patients et les professionnels de santé.

C'est pourquoi les groupements d'industriels appellent à un accord entre le Royaume-Uni et l'Union européenne permettant une coopération étroite et une reconnaissance mutuelle des activités dans le but d'éviter la duplication des efforts et de maintenir la cohérence et la convergence des exigences réglementaires. Un tel arrangement perturberait peu toutes les parties et garantirait une prise de décision continue et harmonieuse en matière de sécurité des médicaments.

Un autre domaine qu'il paraît intéressant d'étudier dans ce travail concerne tout ce qui a trait à la fabrication, l'approvisionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques.

4. Fabrication, approvisionnement et commercialisation

Le *Brexit* impactera la fabrication et l'approvisionnement (partie 4.1), l'accès au marché (partie 4.2) ainsi que la commercialisation (partie 4.3) des produits de santé.

Les médicaments utilisés par les patients européens ont des chaînes d'approvisionnement intégrées dont le Royaume-Uni fait partie. Ainsi, le Royaume-Uni et l'Union européenne devraient conclure à un accord global garantissant un alignement maximal entre les lois pharmaceutiques de ces deux parties prenantes. Cet accord devrait éviter de perturber les dispositifs de contrôle de la qualité existants et ne devraient pas perturber l'approvisionnement en médicaments des patients du Royaume-Uni et de l'UE 27.

Le *Brexit* fait ressortir deux problématiques majeures, à savoir la fabrication et l'approvisionnement appliqués au domaine pharmaceutique.

4.1 Fabrication et approvisionnement

Une fois qu'une autorisation de mise sur le marché a été accordée à un produit, celui-ci est toujours soumis à une série d'exigences réglementaires rigoureuses pour tester et libérer les lots de chaque produit, supervisées par l'EMA et soutenues par les autorités nationales de réglementation pharmaceutique.

Actuellement, c'est la personne qualifiée qui réalise les tests de qualité et la libération des lots dans l'Union européenne pour l'ensemble des pays membres. Si un accord de reconnaissance mutuelle n'est pas trouvé, les médicaments exportés du Royaume-Uni vers l'UE 27 ou inversement seront soumis à des exigences supplémentaires qui retarderont l'approvisionnement des patients et entraîneront des modifications coûteuses telles que la réalisation de tests de qualité supplémentaires, de tests lors de l'importation et le changement de QP ainsi que des modifications dans les chaînes d'approvisionnement.

En effet, cela se traduira par une répétition des tests de libération des lots au Royaume-Uni et dans l'UE 27, imposant un fardeau supplémentaire inutile aux

systèmes de santé européens, sans avantage pour le patient. Du point de vue réglementaire, cela entraînera de nombreuses variations.

De plus, il est important de rappeler que ce problème se répercutera à la fois sur les médicaments déjà commercialisés et sur les médicaments expérimentaux.

Depuis l'annonce des exigences post-*Brexit* de l'EMA, de grandes entreprises telles que GSK ont déjà annoncé leur intention de construire des sites de libération de lots dans l'Union européenne, à un coût de plusieurs dizaines de millions de livres sterling²⁶.

Le transfert technique d'un site de fabrication peut prendre 12 à 24 mois, voire plus dans certains cas, en fonction de la complexité du produit. Ce déplacement doit être suivi d'une approbation réglementaire pouvant prendre jusqu'à 12 mois supplémentaires. Par ailleurs, il n'est pas assuré qu'il existe assez de laboratoires ayant une capacité suffisante pour effectuer les tests supplémentaires requis.

Les coûts liés aux changements mentionnés ci-dessus étant importants, les entreprises peuvent envisager la délocalisation des voies d'approvisionnement dans l'Union européenne / Royaume-Uni et reconsidérer la pérennité d'un produit sur certains marchés. Cela se manifestera par un retrait possible des produits des marchés, impactant ainsi la disponibilité de certains médicaments pour les patients.

En l'absence d'accord de reconnaissance mutuelle relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication ou aux Bonnes Pratiques en général entre le Royaume-Uni et l'UE 27, les inspections effectuées devront être dupliquées augmentant à la fois les coûts et les charges ainsi que les délais. Par ailleurs, à long terme, les exigences des différents organismes peuvent diverger, ce qui complique encore plus la tâche de ceux qui reçoivent les inspections.

²⁶ « The impact of Brexit on the pharmaceutical sector - Business, Energy & Industrial Strategy - House of Commons ». [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmbeis/382/38202.htm>. [Consulté le: 10-déc-2018].

C'est pourquoi une clarification urgente est nécessaire sur les exigences attendues en matière de tests d'importation et de libération de lots et sur les intentions de reconnaissance des Bonnes Pratiques de Fabrication. Compte tenu du temps nécessaire au transfert et à l'approbation des sites d'analyse pour la plupart des produits, des décisions doivent être prises dès maintenant ou très bientôt pour qu'une mise en œuvre ordonnée soit possible, en cas d'absence d'accord politique en mars 2019.

Cependant, pour certains produits, il ne sera pas possible d'effectuer les modifications requises avant cette date.

Concernant les vaccins et les produits biologiques, les lots fabriqués doivent être contrôlés par un laboratoire officiel indépendant de contrôle des médicaments (OMCL) avant de pouvoir être mis sur le marché. Plusieurs fabricants collaborent avec le *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC), faisant partie de la MHRA, pour ce test indépendant afin que les produits puissent être distribués dans les 31 pays de l'EEE. Pour les vaccins fabriqués dans l'Union européenne, le contrôle effectué par cet institut prend également en charge la distribution dans de nombreux pays en dehors de l'Union.

Si les arrangements actuels avec des OMCL ne sont pas maintenus, les entreprises devront entreprendre une activité importante en termes de transfert de test et de duplication future des tests de contrôle. Les exigences de temps pour de tels changements sont similaires, voire supérieures, à celles mentionnées ci-dessus.

Suite à toutes ces problématiques exposées, les industriels proposent la mise en place d'un vaste accord de reconnaissance mutuelle entre les 2 parties afin d'admettre autant que possible l'évaluation / le travail effectué au Royaume-Uni et dans l'UE 27 englobant les éléments suivants : une période de mise en œuvre adéquate afin de passer aux nouvelles exigences et de rester en conformité, les sites d'analyse et de libération des lots, la certification et les libérations du QP, les inspections réalisées par la MHRA ou l'UE 27 ainsi que les fabricants de principe actif.

Cet accord devrait être en vigueur immédiatement à la date du retrait du Royaume-Uni afin d'éviter tout risque de perturbation de la chaîne d'approvisionnement et de garantir la continuité des activités.

Au-delà de la fabrication et de l'approvisionnement de ces produits de santé, l'accès au marché à l'échelle européenne apparaît également comme une préoccupation suite à l'annonce du *Brexit*.

4.2 Accès au marché

Alors que le cadre d'accès au marché régissant la tarification et le remboursement des produits pharmaceutiques reste essentiellement une compétence nationale, un certain nombre d'initiatives de l'Union européenne influencent la manière dont les médicaments sont mis sur le marché et les conditions dans lesquelles ils parviennent aux patients, telles que :

- la réglementation de l'accès au marché avec notamment :
 - o la Directive sur la transparence ;
 - o la Directive anti-contrefaçon / traçabilité ;
- les initiatives de l'Union européenne visant à faciliter l'accès au marché (accès anticipé) ;
- la politique de concurrence et d'approvisionnement de l'Union européenne.

Certaines initiatives de l'UE ont amélioré l'accès au marché en encourageant l'innovation comme par exemple le développement d'un régime de médicament orphelin auquel le Royaume-Uni pourrait ne plus être en mesure de participer.

Dans d'autres domaines, il est également possible d'affirmer que les règles européennes réduisent l'accès au marché (*par exemple, avec la manière dont le droit de la concurrence de l'UE facilite le commerce parallèle*) et que le *Brexit* pourrait être bénéfique pour les patients britanniques.

Un dernier point important à étudier dans cette partie concerne l'aspect de la commercialisation des produits de santé suite au retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne.

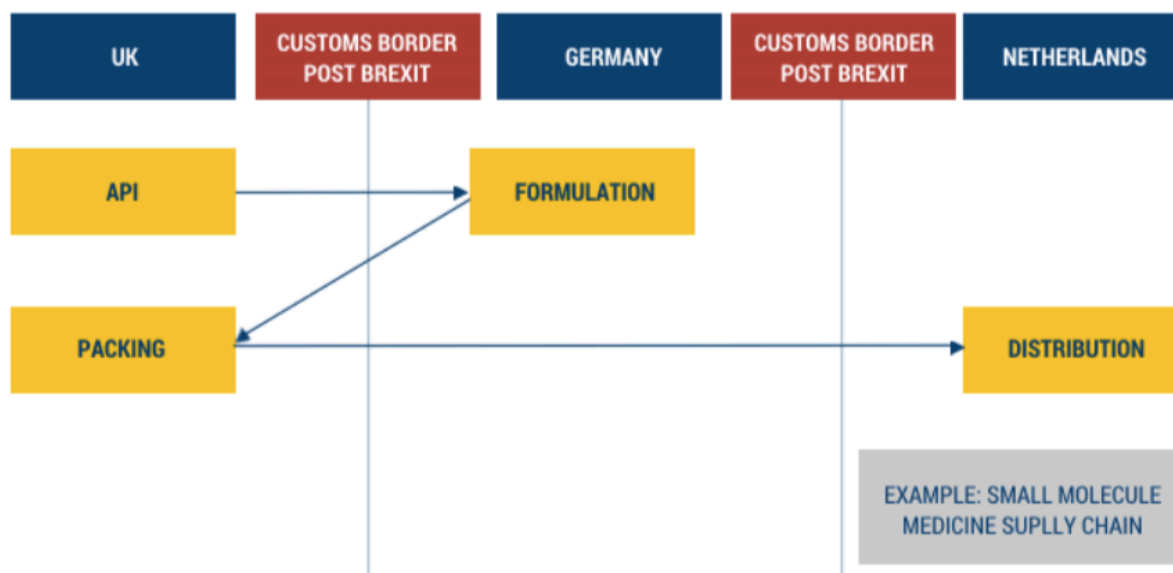
4.3 Commercialisation

Des décennies de coopération et d'harmonisation des normes sur les médicaments et les dispositifs médicaux ont entraîné une croissance du commerce et de l'approvisionnement en biens et produits « sans friction » dans le marché unique et l'union douanière de l'Union européenne.

L'ampleur des échanges entre le Royaume-Uni et l'Union européenne est considérable, car elle fournit des médicaments et des dispositifs médicaux à la fois aux patients britanniques et européens.

Les produits sont souvent développés dans des chaînes d'approvisionnement complexes en Europe comme peut l'illustrer l'exemple ci-dessous.

Figure 5 : exemple de la façon dont les contrôles douaniers vont ralentir une chaîne d'approvisionnement en médicaments à petites molécules²⁷



Example of how customs controls will slow down a small molecule medicine supply chain.

²⁷ G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».

4.3.1 Questions tarifaires et commerciales

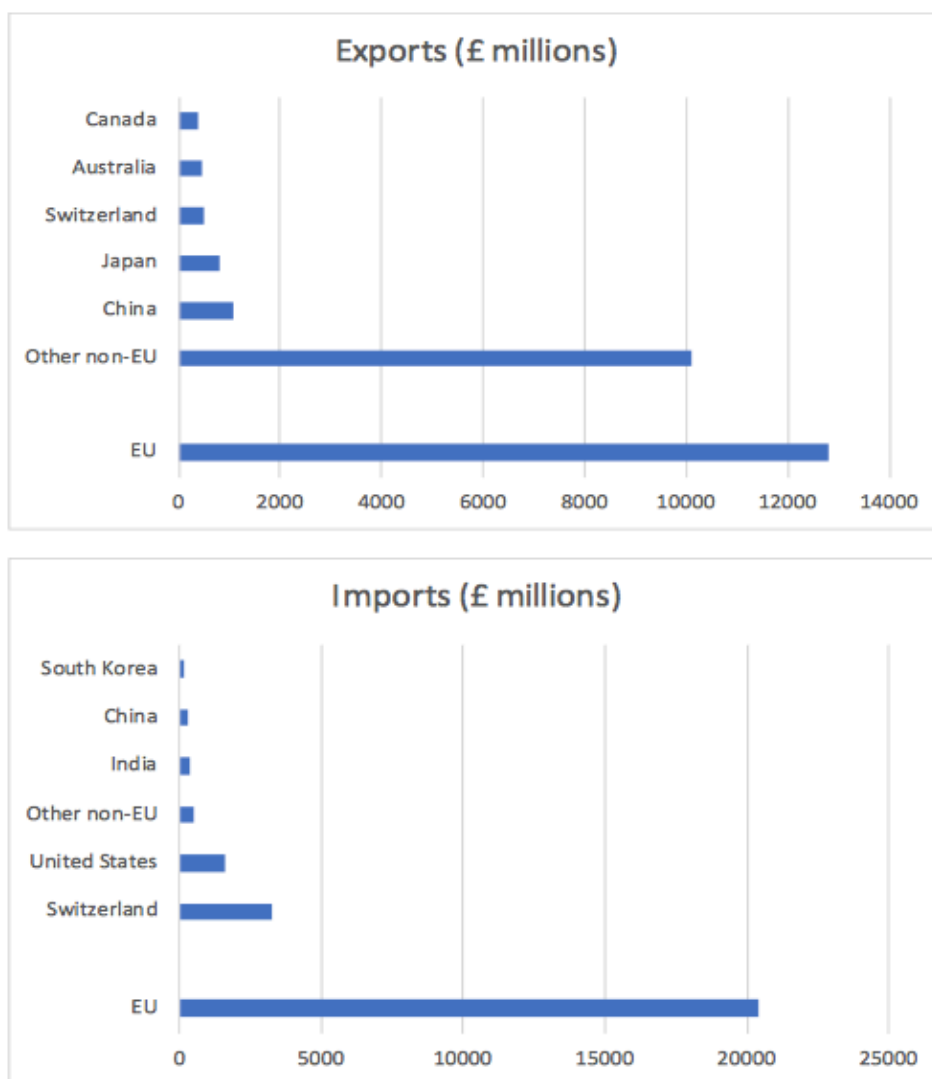
En cas de retrait de l'Union européenne sans accord avant le 29 mars 2019, le commerce entre le Royaume-Uni et l'UE 27 retombera dans les conditions de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) qui est la seule organisation internationale à vocation mondiale s'occupant des règles qui régissent le commerce entre les pays.

En ce qui concerne le départ du Royaume-Uni de l'Union européenne, le gouvernement britannique s'est engagé à quitter l'Union douanière et le marché unique. Cependant, si le Royaume-Uni ne fait pas parti de ces derniers, les contrôles douaniers aux frontières seront imposés. Ces derniers seront coûteux et prendront du temps, augmentant ainsi le risque de limiter et de retarder l'accès des patients aux médicaments.

4.3.1.1 Droits de douane de l'Union européenne sur les produits pharmaceutiques

L'accord général sur les tarifs douaniers pour les produits pharmaceutiques de l'OMC implique que pour les Etats signataires, tels que le Japon, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et les Etats membres de l'Union européenne, les produits pharmaceutiques finis et certains composants sont soumis à des droits dits « nuls ». Toutefois, pour d'autres Etats comme le Brésil, la Chine et la Russie, il existe des tarifs douaniers compris entre 1 et 15%.

Figure 6 : commerce britannique des produits pharmaceutiques et médicaux, 2017²⁸



Comme le montrent les graphiques ci-dessus, en 2017, les exportations britanniques de médicaments et produits pharmaceutiques vers l'Union européenne ont été évaluées à environ 13 milliards de livres sterling tandis que les importations de l'Union vers le Royaume-Uni ont été évaluées à un peu plus de 20 milliards de livres sterling. Comme souligné précédemment, ce commerce est actuellement exempt de droits de douane.

²⁸ « The impact of Brexit on the pharmaceutical sector - Business, Energy & Industrial Strategy - House of Commons ». [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmbeis/382/38202.htm>. [Consulté le: 10-déc-2018].

Cependant, que le Royaume-Uni devienne ou non signataire de l'accord sur l'élimination des tarifs sur les produits pharmaceutiques suite à son retrait de l'Union européenne, il pourra toujours commercer avec l'Union sur la base d'un taux zéro pour les produits pharmaceutiques. En effet, les signataires de l'accord étendent la suppression tarifaire à tous les membres de l'OMC. Ainsi, le Royaume-Uni continuera de bénéficier des éliminations tarifaires et d'appliquer des droits de douane nuls sur les produits pharmaceutiques. Par contre, en l'absence de l'accès aux accords de libre-échange préalablement négociés par l'Union ou de remplacement de ceux-ci, le secteur pharmaceutique serait toujours confronté à des difficultés s'il continuait d'échanger avec des pays non signataires.

Par ailleurs, la société Johnson & Johnson déclarait en novembre 2017 que la mise en place de droits de douane à l'Union européenne conduirait à une « double charge » imposée aux importations et aux exportations. Ceci impacterait les sociétés utilisant le Royaume-Uni comme plaque tournante dans leur chaîne d'approvisionnement mondiale en rendant difficile le maintien des itinéraires existants de la chaîne d'approvisionnement ou la continuité de donner la priorité au Royaume-Uni dans toute planification future de la chaîne logistique²⁹.

En conclusion, l'accord sur l'élimination des droits de douane applicable aux produits pharmaceutique de l'OMC permettrait de minimiser l'impact sur le secteur pharmaceutique en cas de *Brexit* dit « sans accord ». Cependant, il serait quand même nécessaire de conclure un accord commercial avec l'UE et d'autres partenaires commerciaux afin de ne pas nuire à la position que tient le Royaume-Uni.

4.3.1.2 Obstacles non tarifaires

Les barrières non-tarifaires représentent un défi important pour l'industrie. En effet, pour que le commerce soit maintenu, il est impératif que des barrières non tarifaires ne soient mises en place ni au Royaume-Uni ni dans l'Union européenne. Sinon il se pourrait que les produits sensibles à la durée ou à la température soient retardés à la frontière, au risque de ne pas atteindre leur destination dans un état favorable au

²⁹ « Written evidence from Johnson & Johnson.pdf ».

patient. Si les retards deviennent courants, l'ensemble du secteur pharmaceutique devra développer des nouveaux moyens de transport et de stockage des marchandises et des médicaments afin d'atténuer le risque qu'un produit devienne inutilisable, entraînant ainsi des coûts supplémentaires pour les entreprises.

Comme pour les barrières tarifaires, les coûts et les exigences supplémentaires liés au traitement des procédures douanières imposeront un fardeau aux entreprises ou au NHS.

Des procédures douanières lourdes diminueraient le caractère productif de l'industrie pharmaceutique en décourageant des investissements supplémentaires dans les installations de fabrication au Royaume-Uni et en réduisant ainsi l'accès aux médicaments pour les patients britanniques et européens.

Compte tenu de ces observations, les industriels demandent aux négociateurs de mettre en place des frontières avec le moins de « frictions » possibles afin de protéger la compétitivité des entreprises pharmaceutiques et également de mettre en place des dispositions pour assurer le transfert transfrontalier des produits pharmaceutiques à courte durée de vie pour les traitements d'urgence dans l'intérêt mutuel de la santé publique et des patients britanniques et européens.

4.3.2 Chaîne d'approvisionnement pharmaceutique frontalière

La production de médicaments implique des chaînes d'approvisionnement complexes dans lesquelles les marchandises utilisées pour la recherche, le développement, la fabrication et l'emballage sont transportées entre des installations de pays différents. Actuellement, il n'y a aucune déclaration sur les mouvements de marchandises entre les Etats membres de l'Union européenne. En effet, une fois que les marchandises provenant de l'extérieur de l'UE ont été dédouanées à la frontière, elles y circulent librement à l'intérieur. De nombreuses sociétés britanniques de biotechnologies et de produits pharmaceutiques comptent sur cette libre circulation des marchandises dans leurs chaînes d'approvisionnement et *vice versa*.

Si le Royaume-Uni venait à entrer dans le cadre de l'OMC, des déclarations de douanes seraient requises pour les marchandises importées et exportées à

destination et en provenance de l'Union européenne, ainsi que des pays tiers. Ces déclarations devraient être réalisées pour les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires, les produits finis, etc.

Une enquête récente menée auprès des entreprises de l'EFPIA³⁰ a montré que 45 millions de paquets de médicaments sont fournis chaque mois du Royaume-Uni à l'Union européenne. A l'inverse, 37 millions de paquets de médicaments vont de l'UE vers le Royaume-Uni.

Les contrôles douaniers et les charges administratives supplémentaires imposées aux entreprises pour obtenir toute forme d'autorisation supplémentaire augmenteraient les charges à la fois pour les autorités britanniques telles que l'*Her Majesty's Revenue and Customs* (HMRC) et européennes ainsi que pour les entreprises. De plus, il y aurait également un problème renforcé pour les médicaments nécessitant un respect de la chaîne du froid ou ayant une durée de conservation courte et ne pouvant ainsi pas rester bloqués aux frontières.

En ce qui concerne les exigences administratives, les importateurs et les exportateurs seront tenus de déposer des déclarations auprès de l'Union européenne et du Royaume-Uni. Ainsi les entreprises devront conserver des données supplémentaires pour prendre en charge l'exécution correcte de ces déclarations. Les coûts et le temps requis pour remplir ces documents (y compris les frais payés aux agents de douane) seront importants.

Le Code des Douanes (UCC) a été instauré dans toute l'Union européenne en mai 2016 et a introduit des changements dans la circulation des marchandises à travers les frontières de l'Union, y compris le développement de systèmes informatiques et les exigences. Par exemple, l'UCC exige que tous les échanges d'information (y compris les déclarations) soient électroniques. En ce qui concerne le scénario futur au Royaume-Uni, compte tenu de l'augmentation considérable du volume des déclarations d'importation / exportation devant être traitées pour le commerce, on peut se demander si les systèmes informatiques du HMRC seront en mesure d'absorber ce nouveau volume. C'est pourquoi il serait nécessaire de mettre en

³⁰ « brexit-survey-outcome-08112017.pdf ».

place un système identique ou similaire à celui utilisé dans les pays de l'UE 27 afin de réduire certaines charges informatiques auxquelles les entreprises vont être confrontées.

4.3.3 Impact sur les Accords de Libre-Echange existants

L'Union européenne a signé environ 35 Accords de Libre-Echange (ALE) avec des pays tiers. Alors que le Royaume-Uni négocie actuellement avec des pays tiers *via* ces accords, cela cessera de s'appliquer à ce pays une fois qu'il aura quitté l'Union européenne. Si le Royaume-Uni quitte l'Union sans accord commercial et sans dispositions transitoires adéquates, le commerce réglementé par ces ALE reviendra également aux règles de l'OMC.

Une éventuelle exclusion du Royaume-Uni des termes de ces ALE pourrait créer des obstacles potentiels à l'accès aux marchés et entraîner des coûts de droits supplémentaires dans ces pays spécifiques pour les produits pharmaceutiques exportés du Royaume-Uni. En effet, les accords de libre-échange existants incluent des mesures préférentielles pour les biens développés dans les Etats membres de l'UE. Ainsi, l'exclusion du Royaume-Uni des Etats membres couverts excluerait automatiquement toutes les opérations entreprises au Royaume-Uni par les sociétés pharmaceutiques de ce traitement préférentiel.

Si le Royaume-Uni restait dans les ALE de l'Union européenne, cela profiterait aux deux parties : au Royaume-Uni par une réduction des coûts des droits et un meilleur accès au marché ; et à l'Union européenne par un maintien du nombre d'exportations couvertes par l'UE ainsi qu'une amélioration de la position de négociation.

Du point de vue de la réglementation, le maintien de l'accès du Royaume-Uni à d'autres accords commerciaux, tels que les accords de reconnaissance mutuelle de l'Union avec un certain nombre de pays tiers (par exemple, ceux avec les Etats-Unis, le Japon et le Canada sur les BPF), serait essentiel.

Un dernier point qu'il semble important d'aborder dans cette première partie concernant les demandes des industriels concerne la Propriété Intellectuelle (PI).

5. Propriété intellectuelle

Le Royaume-Uni et l'UE ont un régime de propriété intellectuelle qui soutient efficacement à la fois l'innovation et l'accès aux médicaments. Toute modification unilatérale de ce système à suite du départ du Royaume-Uni risquerait de nuire à l'attractivité de ce dernier en tant que base de recherche et développement ou à la capacité du service national de santé à accéder à toute la gamme de médicaments dont il a besoin.

Ainsi, le *Brexit* crée une incertitude liée au cadre régissant la propriété intellectuelle et les droits d'exclusivité réglementaire ainsi que la concurrence générique / biosimilaire dans le secteur pharmaceutique.

Les industriels soulignent l'importance d'assurer la continuité des droits de propriété intellectuelle existants au moment du *Brexit*.

Le retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne pose tout d'abord la question de l'alignement des droits de propriété intellectuelle entre les deux parties.

5.1 Alignement des droits de propriété intellectuelle

Les produits pharmaceutiques peuvent être couverts par différents droits de propriété intellectuelle et autres droits tels que les brevets, les certificats complémentaires de protection, les marques, la protection des données réglementaires, l'exclusivité orpheline, l'extension pédiatrique, etc. Ces récompenses et compensations découlent principalement du droit de l'Union européenne et visent à garantir des investissements soutenus dans la recherche et le développement de traitements innovants.

Dans un souci de continuité et de certitude, les droits, incitations et récompenses en matière de PI déjà obtenus ou disponibles au Royaume-Uni en vertu de la législation

de l'Union européenne, devraient continuer à être en vigueur en droit britannique. Par ailleurs, ces droits devraient être disponibles immédiatement après le *Brexit* pour les nouveaux produits.

Pour autant que le Royaume-Uni reste sur le marché unique ou dans un nouvel arrangement juridique avec l'Union fondé sur la cohérence des cadres réglementaires, les systèmes de PI de l'UE et du Royaume-Uni devraient rester alignés afin d'éviter les incertitudes pour l'industrie.

Par ailleurs, des questions se posent également concernant l'impact de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne sur la possible application du système de brevet unitaire à ce pays.

5.2 Système de brevet unitaire

Le Règlement de l'Union européenne n°1257/2012 mettant en œuvre la coopération renforcée dans le domaine de la création d'une protection unitaire conférée par un brevet est entré en vigueur en 2013. Cependant, il ne s'appliquera qu'à la date d'entrée en vigueur de l'Accord relatif à la Juridiction Unifiée des Brevets (JUB).

Le brevet unitaire, délivré par l'Office Européen des Brevets (OEB), est un « brevet européen à effet unitaire » c'est à dire qu'il assure une protection uniforme et produit des effets identiques dans tous les Etats membres participants, dans le but de réduire les charges administratives et les coûts pour l'industrie. Il ne peut être limité, transféré ou révoqué ou s'éteindre qu'à l'égard de tous les Etats membres participants. Cette réforme du système a pour objectif d'offrir aux entreprises une alternative plus simple au système actuel et d'introduire une procédure plus économique de protection par brevet et de règlement des litiges.

La juridiction unifiée du brevet est une juridiction internationale mise en place par les Etats membres participants de l'UE pour traiter des affaires de contrefaçon et de validité des brevets unitaires ainsi que des brevets européens, ce qui met un terme à l'existence de procédures parallèles coûteuses et renforce la sécurité juridique.

Ce règlement devrait encourager l'innovation et réduire les coûts, car une fois le brevet délivré, il ne sera plus nécessaire de le valider dans chaque pays, ce qui réduira les exigences de traduction dans les pays participants. Il est donc supposé que cela stimule la recherche, le développement et l'investissement dans l'innovation, contribuant ainsi à dynamiser la croissance dans l'Union européenne.

Avec le *Brexit*, il est possible que les entreprises perdent l'avantage de demander un brevet unitaire couvrant le Royaume-Uni en tant que partie de l'Union européenne. Ceci entraînerait la nécessité de demander à la fois un brevet britannique et un brevet européen.

Le Royaume-Uni a ratifié l'accord sur la juridiction unifiée du brevet. Ainsi, les Etats membres participants de l'UE devront explorer les moyens possibles pour que le Royaume-Uni reste dans le champ d'application de l'accord sur le brevet unitaire / juridiction unifiée du brevet. Une plus grande clarté à cet égard garantirait une meilleure prévisibilité pour le secteur lorsqu'il décidera d'utiliser ou non le nouveau système.

De plus, il est prévu que Londres accueille une des divisions centrales de la juridiction unifiée, ce qui semble incohérent pour les responsables des autres Etats membres.

Toute mesure transitoire nécessaire pour garantir ce qui précède doit être aussi simple que possible.

Conclusion

En résumé, les priorités des industriels portent sur les points suivants :

- aucun impact négatif sur les patients : la future coopération doit être prioritaire dans les négociations afin que les patients et le grand public ne soient pas affectés par des perturbations dans l'approvisionnement en médicaments et autres technologies de santé ou par réduction des normes de sécurité ;
- garantie de la sécurité des patients et de la santé publique par :
 - o l'alignement du Royaume-Uni sur la réglementation européenne ;

- une coopération réglementaire étroite entre l'Union européenne et le Royaume-Uni ;
- participation du Royaume-Uni aux systèmes européens tels que les réseaux de partage de données, la pharmacovigilance et les nouvelles infrastructures d'essais cliniques ;
- période de transition au-delà des deux années de négociations qui devrait refléter adéquatement le temps nécessaire dans le but de garantir que les procédures douanières, commerciales et réglementaires pertinentes soient en place.

Ainsi, la position de l'industrie au niveau européen et britannique est de soutenir un partenariat fort entre le Royaume-Uni et l'Union européenne. En effet, le *Brexit* ajouterait un certain nombre d'obstacles inutiles à la réalisation d'activités au Royaume-Uni tout au long de la chaîne de valeur et créerait une incertitude considérable pendant la période de transition.

Le secteur pharmaceutique du Royaume-Uni est fortement intégré au marché européen, notamment avec un rôle important et influent dans un système de réglementation établi et respecté. Bien que ce dernier joue un rôle disproportionné dans la réglementation et la Recherche et le Développement pour les médicaments européens, la taille du marché européen le dépasse largement. En conséquence, il est peu probable que les fabricants accordent la priorité au Royaume-Uni par rapport à l'Union européenne en tant que marché.

Les bénéfices potentiels pour l'industrie pharmaceutique britannique issus du *Brexit* seraient largement compensés par des coûts supplémentaires ou la perte d'accès aux marchés existants et prospères. Le meilleur potentiel pour que le Royaume-Uni reste et se développe en tant que chef de file mondial dans le développement, la fabrication et la réglementation des produits pharmaceutiques, consiste à maintenir une relation aussi étroite que possible avec l'Union européenne.

Les industriels soulignent l'importance d'un futur modèle de coopération entre le Royaume-Uni et l'Union européenne sur les médicaments dans le cadre des négociations visant à établir une nouvelle relation. En effet, sans une relation

continue, il existe un risque important que le Royaume-Uni devienne un Etat de second rang pour les médicaments nouveaux et innovants.

Sans accord sur la coopération, même s'il y a une harmonisation initiale, il y aura en fin de compte des exigences divergentes et une évaluation de la sécurité, ainsi qu'une duplication des processus, ce qui pourrait nuire à la disponibilité de médicaments sûrs et efficaces.

Compte tenu des incertitudes majeures, il existe plusieurs résultats possibles qui auront des implications différentes sur les défis mentionnés dans cette première partie. Néanmoins, en prenant en compte l'éventail des risques et des impacts majeurs, non seulement pour l'industrie, mais aussi pour l'accès des patients aux médicaments, l'Union européenne et le Royaume-Uni devraient immédiatement commencer à négocier un accord ambitieux dans le but d'établir les relations entre les deux parties.

Dans le cas où un accord définitif ne pourrait être conclu avant le 29 mars 2019, un accord transitoire devrait s'appliquer afin de limiter au maximum l'impact du *Brexit* sur le commerce entre les deux parties et finalement sur l'accès des patients aux médicaments. Au vu de la complexité de la situation, cette période de transition devrait être d'au moins deux ans.

Chapitre 2 : Positionnement des autorités compétentes

Introduction

Suite à l'annonce du *Brexit*, l'EMA, le CMDh (Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée – humain) et la Commission européenne ont commencé à publier des lignes directrices et à apporter des réponses à certaines questions posées de manière récurrente concernant les divers domaines impactés tels que par exemple, la relocalisation de l'Agence européenne du médicament, la Recherche et le Développement, les aspects réglementaires des autorisations de mise sur le marché ainsi que la fabrication des médicaments.

La base de ces documents publiés est que le Royaume-Uni deviendra un pays tiers à partir du 30 mars 2019. A moins que l'accord de retrait ne fixe une autre date ou que le Conseil européen ne proroge ce délai conformément à l'article 50, toutes les lois primaires et secondaires de l'Union cesseront de s'appliquer au Royaume-Uni.

D'une manière générale, les orientations de l'Union européenne partent du principe qu'il n'y aura pas d'accord négocié entre les deux parties et que les activités doivent être achevées d'ici la fin mars 2019. Comme les résultats des négociations ne peuvent pas être prédits, s'efforcer de faire en sorte que les parties prenantes entreprennent des actions maintenant pourrait détourner les ressources des agences de certaines de ses activités et constitue une utilisation potentiellement inutile des ressources publiques et industrielles.

Afin d'étudier les réponses des autorités aux problématiques posées dans la première partie, nous nous appuyons essentiellement sur les lignes directrices suivantes, édictées respectivement par la Commission européenne, l'Agence Européenne du Médicament, le CMDh, la MHRA et le *Department of Health and Social Care* :

- « *Technical expert seminar on pharmaceuticals related matters, following UK withdrawal, 8th March 2018* » - Commission Européenne³¹.

³¹ « Technical expert seminar on pharmaceuticals related matters, following UK withdrawal - Public Health - European Commission », *Public Health*. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/ev_20180308_ga [Consulté le: 11-déc-2018].

- « *Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure* » - EMA³².
- « *Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure* » - Commission européenne et EMA³³.
- « *Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to national authorised medicinal products for human use* » - CMDh³⁴.
- « *Practical guidance for procedure related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP* » - CMDh³⁵.
- « *Further guidance note on the regulation of medicines, medical devices and clinical trials if there's no Brexit deal* » - MHRA³⁶.
- « *How medicines, medical devices and clinical trials would be regulated if there's no Brexit deal* » - Department of Health and Social Care³⁷.

³² « Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure.pdf ».

³³ « Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure.pdf ».

³⁴ « Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to national authorised medicinal products for human use.pdf ».

³⁵ « Practical guidance for procedure related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP.pdf ».

³⁶ « Further guidance note on the regulation of medicines, medical devices and clinical trials if there's no Brexit deal » GOV.UK. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/further-guidance-note-on-the-regulation-of-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-if-theres-no-brexit-deal/further-guidance-note-on-the-regulation-of-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le : 12-Jan-2019].

³⁷ « How medicines, medical devices and clinical trials would be regulated if there's no Brexit deal », GOV.UK. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le: 11-déc-2018].

- « *Batch testing medicines if there's no Brexit deal* » - *Department of Health and Social Care*³⁸.

Une des premières interrogations suite à l'annonce du départ du Royaume-Uni de l'Union européenne concernait l'avenir de l'Agence Européenne du Médicament qui y est localisée.

1. Relocalisation de l'Agence Européenne du Médicament

L'Agence Européenne du Médicament (ci après « EMA »), située à Londres depuis 1995, est l'agence européenne décentralisée chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la surveillance de la sécurité des médicaments dans l'Union européenne, en collaboration avec les autorités nationales de réglementation des médicaments (ou autorités compétentes), y compris l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA). Elle accorde aux laboratoires pharmaceutiques une autorisation de mise sur le marché unique, donnant accès à l'ensemble du marché de l'Union européenne.

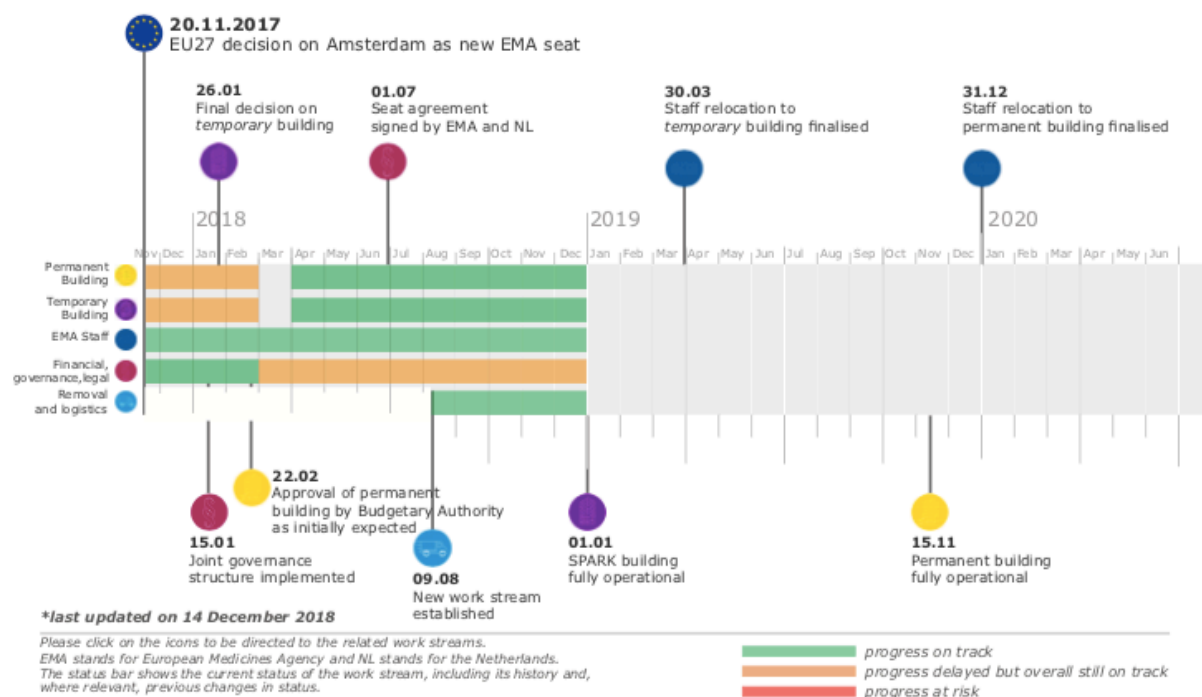
En marge du Conseil des Affaires Générales, les Etats membres de l'UE 27 ont décidé que cette agence déménagerait à Amsterdam d'ici le 30 mars 2019. Ce déménagement est légalement prévu par le Règlement européen 2018/1718³⁹. Les autorités néerlandaises se sont engagées à construire de nouveaux locaux sur mesure pour l'EMA qui devraient être disponibles à partir du 15 novembre 2019.

Comme le montre la figure suivante, l'EMA a créé un outil de suivi, mis à jour mensuellement, permettant de donner un aperçu général des principales étapes convenues pour différents domaines de travail, à savoir : les locaux (temporaires et permanents), la relocalisation du personnel et les aspects financiers et juridiques.

³⁸ « *Batch testing medicines if there's no Brexit deal* », *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/batch-testing-medicines-if-theres-no-brexit-deal/batch-testing-medicines-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le: 11-déc-2018].

³⁹ « RÈGLEMENT (UE) 2018/1718 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 14 novembre 2018 portant modification du règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la fixation du siège de l'Agence européenne des médicaments.pdf ».

Figure 7 : outil de suivi de l'EMA concernant sa relocalisation à Amsterdam⁴⁰



La réinstallation de l'agence pourrait entraîner des pertes de personnel importantes (estimée à 30% par l'EMA), un système de réglementation des médicaments à risque et un ralentissement de l'approbation de nouveaux médicaments.

Les autorités ont fournies des réponses aux industriels notamment concernant les aspects relatifs à la Recherche et au Développement.

2. Recherche et Développement

Les réponses apportées à ce sujet concernent à la fois l'aspect humain (partie 2.1) et l'aspect technique avec la recherche clinique (partie 2.2) ainsi que la prévalence pour la désignation de médicament orphelin (partie 2.3) et la pharmacovigilance (partie 2.4).

⁴⁰ « EMA tracking tool: relocation to Amsterdam Main milestones.pdf ».

2.1 Chercheurs européens et britanniques

La force de recherche britannique est considérable mais elle repose sur le talent et la collaboration internationale. La libre circulation de la main-d'œuvre en Europe est clairement bénéfique pour les chercheurs du reste de l'Europe travaillant au Royaume-Uni et *vice versa*.

Si le Royaume-Uni devait quitter l'Europe, les chercheurs devraient demander un visa et il y aurait une complication supplémentaire en termes d'embauche en dehors du Royaume-Uni et de travail des chercheurs britanniques dans l'Union européenne.

Les industriels mettent un point d'honneur sur l'assurance de la sécurité des citoyens européens et du Royaume-Uni travaillant dans l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi il est nécessaire de convenir d'un système d'immigration simple permettant aux sociétés pharmaceutiques d'employer les meilleurs talents du monde entier et facilitant la tâche des ressortissants britanniques et européens qualifiés travaillant dans toute l'Europe.

Ce point a par exemple été illustré lors de la présentation des offres des Etats membres en vue d'accueillir l'Agence Européenne du Médicament, dont deux des critères pour l'éligibilité étaient l'existence d'établissements scolaires pour les enfants du personnel des agences ainsi que l'accès au marché du travail et aux soins médicaux pour les conjoints et les enfants.

La recherche clinique est un domaine à part entière du monde de l'industrie pharmaceutique auquel les autorités ont apporté des clarifications suite à l'annonce du *Brexit*.

2.2 Recherche clinique

Concernant la recherche clinique, les autorités ont su apporter des réponses sur plusieurs points, à savoir les essais cliniques (partie 2.2.1), les études de bioéquivalence (partie 2.2.2) et les avis scientifiques (partie 2.3.3).

Le développement de produits de santé implique une série d'activités devant être coordonnées efficacement dans le temps afin de générer des données ainsi que des preuves de sécurité et de qualité démontrant l'efficacité du produit.

Un certain nombre de ces activités sont réglementées au niveau européen, en particulier :

- le cadre juridique de l'Union européenne pour le développement de médicaments à usage humain et pédiatrique avec :
 - o la réglementation sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques ;
 - o la réglementation sur les médicaments orphelins ;
 - o la réglementation sur les essais cliniques et la pharmacovigilance ;
- le cadre juridique de l'Union européenne pour l'autorisation de mise sur le marché ;
- le cadre juridique de l'Union européenne pour la protection des données avec la réglementation de l'Union européenne sur les essais cliniques.

2.2.1 Essais cliniques

Le Royaume-Uni est un site important pour les essais cliniques, réglementés par les règles européennes et entièrement intégré au système européen d'approbation des médicaments. En effet, il compte le plus grand nombre d'essais cliniques de phase I dans l'Union européenne, c'est-à-dire les essais permettant de tester un nouveau médicament ou traitement pour la première fois.

Par ailleurs, il existe plus de 1 500 essais cliniques menés dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne avec un promoteur britannique et dont plus de la moitié devraient se poursuivre au-delà de mars 2019⁴¹.

Lors du retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne, ce pays aurait théoriquement le choix soit de se conformer à la réglementation des essais cliniques de l'Union ou de développer son propre processus réglementaire ainsi que ses propres règles sur la protection des données. Cette seconde option augmenterait les coûts pour le

⁴¹ « brexit-survey-outcome-08112017.pdf ».

Royaume-Uni mais lui permettrait également de développer des règles plus libérales pouvant augmenter l'attrait des essais dans ce pays.

Cependant, les essais cliniques de phase III conduit au Royaume-Uni font inévitablement partie de programmes internationaux plus vastes. La mise en place d'exigences propres à cette région pourrait compliquer la coordination des essais et par conséquent réduire le nombre d'essais réalisés en son sein.

L'EMA considère que les essais cliniques conduits au Royaume-Uni devront être adaptés. En effet, les Etats membres devraient être préparés à différents changements relatifs aux essais cliniques.

Premièrement, les autorités compétentes nationales devront inspecter les installations d'essais cliniques et les fabricants de médicaments expérimentaux au Royaume-Uni afin de s'assurer que les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques Cliniques sont respectées.

Ensuite, les promoteurs devront peut-être mettre à jour leurs dossiers d'essais cliniques (*par exemple pour les changements dans les personnes qualifiées, les établissements commanditaires et les fabricants*).

Dernièrement, concernant la Procédure Volontaire Harmonisée (VHP), l'autorité compétente nationale de référence devra être située dans l'Union européenne pour les autorisations conjointes d'essais cliniques.

Dans une série d'avis, le *Department of Health and Social Care* (DHSC) envisage les conséquences d'un scénario de *Brexit* dit « sans accord » si le Royaume-Uni venait à quitter l'Union européenne en mars 2019 sans la mise en place d'un accord de retrait établi.

Dans ce cas, la MHRA et les comités d'éthique continueraient d'être les responsables en matière d'autorisation d'essais cliniques. La capacité du Royaume-Uni à participer aux essais multinationaux ne changerait pas non plus.

La MHRA s'engagera à améliorer les processus afin de permettre une collaboration plus étroite avec les comités d'éthique et de permettre une seule demande ainsi qu'une seule décision nationale au Royaume-Uni.

Actuellement, un sponsor ou son représentant légal doit être basé dans l'Union ou dans l'EEE. Le Royaume-Uni cherchera à préserver cette position en l'absence d'accord de retrait. Cependant, il prévoit qu'il sera nécessaire de disposer d'un individu basé au Royaume-Uni, qui assume la responsabilité globale de l'essai et qui peut être contacté afin de discuter de problèmes urgents liés à un essai (*questions de sécurité urgentes ou suspension d'essai, par exemple*).

Ce dernier souligne également que la réglementation de 2004 sur les essais cliniques restera en vigueur après le retrait du Royaume-Uni. En effet, le nouveau Règlement sur les essais cliniques ne sera pas encore entré en vigueur au moment du *Brexit* et ne sera donc pas intégré à la législation britannique. Toutefois, le Royaume-Uni s'alignera dans la mesure du possible sur ce nouveau Règlement dès son entrée en vigueur dans l'Union européenne.

2.2.2 Etudes de bioéquivalence

Le demandeur peut présenter une demande d'AMM abrégée s'il peut démontrer que le médicament est un médicament générique d'un médicament de référence.

Ainsi, des études de bioéquivalence peuvent être utilisées si le produit de référence est un produit autorisé dans l'Union européenne ou l'EEE depuis au moins huit ans.

Les études de bioéquivalence menées avec un médicament de référence au Royaume-Uni ne peuvent être utilisées dans les demandes génériques que si l'AMM pour cette demande est accordée avant le 30 mars 2019. Dans le cas contraire, les études de bioéquivalence ne pourront pas être utilisées.

2.2.3 Avis scientifiques

2.2.3.1 Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)

L'avis scientifique a pour but d'aider à la mise à disposition rapide des patients de nouveaux médicaments en s'appuyant sur les spécificités du produit en développement et sur les connaissances les plus récentes en termes de pathologie, de populations cibles et de traitements existants. Il permet d'apporter des réponses aux questions scientifiques des demandeurs. Ces avis sont un outil important pour faciliter le développement et la mise sur le marché de médicaments de qualité, sûrs et efficaces.

Dans le cas où l'avis du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est détenu par une entité basée au Royaume-Uni avec un point de contact britannique, l'entreprise devra effectuer les deux actions suivantes avant le 30 mars 2019 : transférer l'avis scientifique du CHMP à un titulaire établi dans l'EEE (par analogie avec la procédure de transfert d'AMM pour les médicaments autorisés par la procédure centralisée) d'une part, et modifier le point de contact désigné (par analogie au changement de la personne autorisée à communiquer au nom du titulaire de l'AMM) d'autre part.

2.2.3.2 Royaume-Uni

Les avis scientifiques nationaux des autorités compétentes du Royaume-Uni seront considérés, à la date de retrait, comme un avis scientifique d'un pays tiers.

Il est à noter que des informations sur tout avis scientifique d'un pays tiers peuvent être incluses dans le dossier de demande d'AMM.

En cas de scénario de *Brexit* dit « sans accord », la MHRA a déclaré qu'elle ne facturera pas de frais pour la réalisation d'avis scientifiques aux PME établies au Royaume-Uni. Cette offre vise à aider les PME et à fidéliser la recherche et le développement au dans ce pays.

2.2.3.3 Plan d'Investigation Pédiatrique et « Waivers »

Le Règlement pédiatrique de l'Union européenne vise à promouvoir une recherche de qualité sur le développement de médicaments pour les enfants. Plus précisément, il est conçu pour faire en sorte que la plupart des médicaments utilisés par les enfants soient testés et autorisés pour un tel usage. Son double objectif est d'obliger et d'inciter l'industrie à mener des essais cliniques pédiatriques.

Les Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs) sont des plans de développement visant à garantir que les données nécessaires sont obtenues par le biais d'études sur des enfants, afin de soutenir l'autorisation d'un médicament pour la population pédiatrique.

Toutes les demandes d'AMM de nouveaux médicaments doivent inclure les résultats des études décrites dans un PIP convenu, à moins que le médicament ne soit exempté en raison d'un report ou d'une dérogation (on parle alors de « waiver »). Cette exigence s'applique également lorsqu'un titulaire d'une AMM souhaite ajouter une nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration pour un médicament déjà autorisé et couvert par des droits de propriété intellectuelle.

La législation pharmaceutique de l'Union européenne n'exige pas que le destinataire d'un plan d'investigation pédiatrique ou d'une dérogation soit établi dans l'Union européenne. Ainsi, il ne sera pas nécessaire de réaliser un changement de destinataire pour une entité basée au Royaume-Uni.

En cas de scénario dit « sans accord », le Royaume-Uni s'engage à mettre en place un système de réglementation des médicaments pédiatriques similaire.

Par ailleurs, la MHRA a déclaré que les mêmes avantages pour la conformité au PIP seront disponibles, à savoir une prolongation de six mois du certificat complémentaire de protection au Royaume-Uni ainsi qu'une exclusivité commerciale supplémentaire de 2 ans pour les produits orphelins. L'autorité compétente britannique a également dit à cette occasion qu'un certificat complémentaire de protection britannique serait attribué au Royaume-Uni sur la même base que celle accordée actuellement par la législation européenne.

Au-delà de cette population particulière qu'est la population pédiatrique, il est apparu également nécessaire pour les autorités d'apporter des précisions sur les médicaments visant les maladies dites « orphelines ».

2.3 Désignation de médicament « orphelin »

Le Règlement de l'Union européenne sur les médicaments « orphelins » a encouragé le développement de produits qui ont trait aux maladies dites « rares ». Ensemble, entre 6 000 et 8 000 maladies rares affectent la vie quotidienne d'environ 30 millions de patients dans l'Union européenne⁴².

Les médicaments « orphelins » sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares, très graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union européenne.

Ils sont actuellement réglementés par le système de l'Union européenne où une « désignation orpheline » peut être attribuée au cours du développement si les critères sont remplis. Les produits orphelins ont actuellement accès au système d'autorisation centralisé de l'Union européenne. De plus, si une AMM est octroyée, le produit bénéficie d'une période d'exclusivité commerciale de dix ans liée à la concurrence de produits similaires.

Ainsi, pour les demandes de désignation orpheline ou pour leur maintien, les patients britanniques ne devraient plus être pris en compte dans le calcul de la prévalence de la maladie après le retrait du Royaume-Uni.

De plus, lorsque le Royaume-Uni deviendra un pays tiers, il faudra que le titulaire de la désignation orpheline soit établi dans l'Union par changement ou non d'entité légale.

⁴² « Brexit-and-the-impact-on-patient-access-medicines-medical-technologies.pdf ».

Par conséquent, le *Brexit* pourrait avoir un impact majeur sur les médicaments « orphelins » en entraînant un problème de disponibilité des médicaments et ainsi avoir un impact sur l'accès des patients aux médicaments contre les maladies rares.

Par ailleurs, en cas de sortie du Royaume-Uni sans accord établi avec l'Union européenne, la MHRA a déclaré qu'il existerait un système britannique pour les médicaments orphelins. Globalement, les critères relatifs aux orphelins seraient toujours basés sur les critères actuels de l'Union européenne mais les spécificités du Royaume-Uni seront intégrées. Ces dernières seront basées sur la prévalence de la maladie au Royaume-Uni, sur la disponibilité de traitements alternatifs satisfaisants au Royaume-Uni et sur le bénéfice significatif du produit. L'évaluation de la conformité aux critères de la désignation orpheline serait menée parallèlement à l'examen de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament au moment de la demande d'AMM.

L'autorité compétente a également déclaré que les frais de demande initiale d'AMM seront remboursés à hauteur de 100% pour les PME et à hauteur de 10% pour tous les autres fabricants. Les PME recevront également une dispense de frais pour les variations durant la première année suivant l'octroi de l'AMM.

Toujours dans l'optique d'apporter des réponses aux industriels, les autorités ont apportées quelques précisions concernant les points de pharmacovigilance soulevés dans le chapitre précédent.

2.4 Pharmacovigilance

L'Union européenne a mis au point des mécanismes robustes pour la surveillance continue des produits déjà sur le marché afin de garantir leur sécurité. Les patients en profitent lorsque les pays peuvent travailler ensemble afin de cartographier les événements indésirables car il est plus facile de définir les tendances et les problèmes avec plus de données et des populations plus importantes.

2.4.1 Personne qualifiée pour la pharmacovigilance et back-up

Comme dit dans la première partie de cette étude, la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance doit résider et exercer ses tâches dans un Etat membre de l'Union. Ainsi, un QPPV situé au Royaume-Uni devra changer de lieu de résidence et mener à bien ses tâches dans l'Union européenne ou un nouveau QPPV résidant et effectuant ses tâches dans l'UE 27 devra être nommé.

Pour les médicaments à usage humain, les modifications apportées au résumé du système de pharmacovigilance, à savoir les modifications du QPPV (y compris ses coordonnées), doivent être notifiées aux autorités par le biais de la base de données prévue à l'article 57(2) du Règlement 726/2004.

Lors d'un changement de QPPV, la base de données devrait être immédiatement mise à jour par le titulaire de l'AMM afin de permettre une surveillance continue par les autorités compétentes.

Dans le cas particulier où l'AMM d'un médicament autorisé doit être transférée à une nouvelle entité juridique, un nouveau résumé du système de pharmacovigilance doit être soumis via une variation (C.I.8.a) de type IA_{IN}⁴³ :

Figure 8 : variation concernant le résumé du système de pharmacovigilance

C.I.8 Introduction of, or changes to, a summary of pharmacovigilance system for medicinal products for human use (*)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Introduction of a summary of pharmacovigilance system, changes in QPPV (including contact details) and/or changes in the Pharmacovigilance System Master File (PSMF) location		1, 2	IA _{IN}

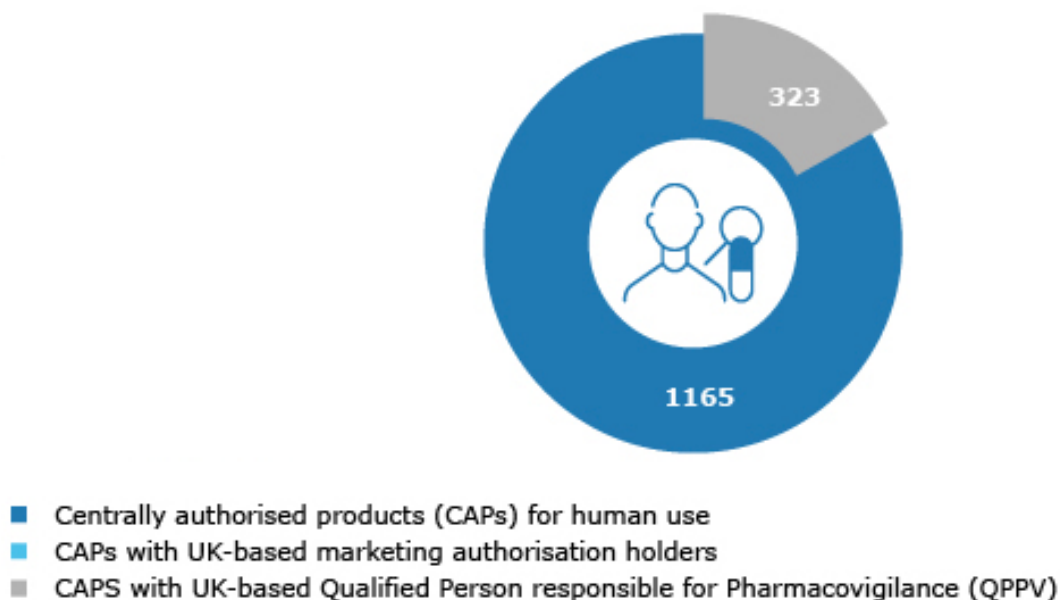
Selon l'EMA, beaucoup de QPPV (environ 150) sont situés au Royaume-Uni. De plus, comme le montre la figure ci-après, 27% des produits à usage humain

⁴³ « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures ».

autorisés *via* une procédure centralisée ont un QPPV situé dans ce pays. Après le *Brexit*, ces QPPV devront déménager dans l'un des Etats membres de l'Union européenne ou à défaut une autre personne sera nommée.

Figure 9 : taux de produits centralisés avec un QPPV basé au Royaume-Uni en janvier 2018⁴⁴

Human medicines



Or, le rôle d'un QPPV est unique. Il nécessite un bagage et un ensemble de compétence spécialisés, le rendant difficile à remplir. Par conséquent, l'industrie pharmaceutique pourrait faire face à une perte de l'expertise de QPPV de l'industrie pharmaceutique, une perte sur la supervision / évaluation du rôle du QPPV ainsi qu'à un impact sur le département de pharmacovigilance résultant de la réinstallation ou de nouvelles nominations.

Selon un sondage réalisé par l'EMA, 84% des demandes de transfert de QPPV devraient être soumises à temps et 16% à un moment ultérieur⁴⁵.

⁴⁴ « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].

Par ailleurs, il paraît logique que les dispositions de secours, pour les cas d'absence du QPPV, soient également effectuées dans l'Union européenne. Ainsi, lorsque le titulaire de l'AMM compte sur les services d'un back-up dans le cadre de ces arrangements, il est essentiel que ce dernier soit établi et s'acquitte de ses tâches dans l'Union européenne.

Pendant la période de transition, les personnes qualifiées en matière de pharmacovigilance pourront continuer à être basées au Royaume-Uni permettant ainsi aux entreprises d'avoir plus de temps pour se réadapter aux exigences européennes.

Du côté britannique et dans le cas dans un scénario de *Brexit* dit « sans accord », le DHSC dit que la personne qualifiée pour la pharmacovigilance devrait être établie au Royaume-Uni dès le premier jour de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne, bien que les personnes qui ne sont pas actuellement présentes au Royaume-Uni auraient au plus tard jusqu'à fin 2020 pour le faire.

Cette exemption temporaire permettra à un QPPV de l'Union européenne d'assumer la responsabilité de la gestion britannique jusqu'à ce qu'un QPPV résidant et opérant au Royaume-Uni puisse être établi. Ainsi, ce QPPV européen temporaire serait néanmoins tenu de prendre des dispositions en vue de fournir à la MHRA un accès aux données de sécurité pertinentes liées aux autorisations de mise sur le marché britanniques à tout moment.

Les entreprises pourraient choisir de confier la responsabilité des AMM britanniques au QPPV européen jusqu'à ce que le QPPV britannique soit établi. Une variation devrait être soumise à la MHRA pour ce changement de QPPV.

2.4.2 Dossier Permanent du Système de Pharmacovigilance

⁴⁵ « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].

Dans le module II du guide des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, il est indiqué que le Dossier Permanent du Système de Pharmacovigilance (PSMF) doit être situé soit sur le site de l'Union où sont menées les activités de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, soit sur le site de l'Union où opère le QPPV.

Ainsi, certains titulaires d'autorisation de mise sur le marché devront modifier la localisation de leur PSMF dans un Etat membre de l'UE 27. L'EMA estime que la modification de cet emplacement devra être effectuée pour 376 médicaments à usage humain.

Pour les médicaments à usage humain, les changements apportés au résumé du système de pharmacovigilance, à savoir les modifications apportées au PSMF, doivent également être notifiés aux autorités par le biais de la base de données prévue à l'article 57.

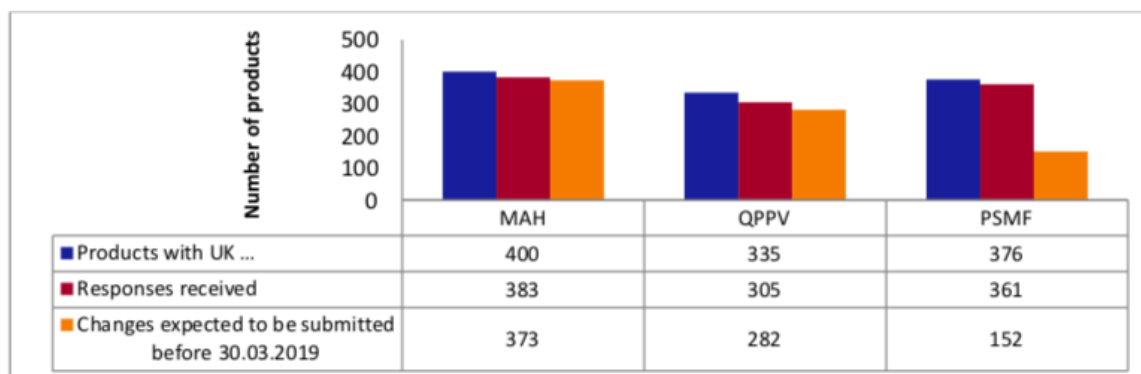
En cas de changement d'emplacement du PSMF, la base de données devrait être immédiatement mise à jour par le titulaire afin de permettre une surveillance continue par les autorités compétentes.

La majorité des répondants (60%) au sondage de l'EMA ont indiqué que le changement ne pourra pas être apporté à temps⁴⁶.

Les intentions des titulaires d'AMM de réaliser des changements concernant les titulaires, les QPPV et les PSMF situés au Royaume-Uni pour les produits autorisés *via* une procédure centralisée peuvent être résumés dans la figure ci-dessous.

⁴⁶ « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit> . [Consulté le: 11-déc-2018].

Figure 10 : intention des titulaires d'AMM de modifier les titulaires, les QPPV et les PSMF au Royaume-Uni dans l'Union / EEE pour les produits autorisés via une procédure centralisée



2.4.3 *EudraVigilance et autres bases de données*

Le Royaume-Uni participe actuellement au système EudraVigilance pour la pharmacovigilance, géré et surveillé par l'EMA, qui rend compte et capture la sécurité des médicaments. Il utilise également Eudamed, la base de données européenne pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux *in vitro*. Cependant, cet accès devrait être interrompu après le 30 mars 2019.

La perte de l'engagement du Royaume-Uni dans ces systèmes réduirait considérablement leur efficacité, à un moment où plus de médicament et d'appareils sont mis sur le marché que jamais.

Ce changement pourrait avoir un impact majeur sur les activités de pharmacovigilance telles que le report et/ou la gestion des signaux.

Cela impliquerait également d'envisager la mise en œuvre de ressources de type EudraVigilance au niveau local. Or, la MHRA possède déjà sa propre base de données d'Observation Individuelle d'Effets Indésirables (ICSR).

A l'avenir, pour les médicaments commercialisés au Royaume-Uni, les titulaires d'AMM devront soumettre leurs données de pharmacovigilance, tels les ICSR et les Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR), britanniques et non britanniques directement à la MHRA.

Outre les recommandations émises concernant le domaine de la Recherche et du Développement, les autorités se sont également prononcées sur les changements relatifs aux procédures réglementaires.

3. Réglementaire

Les autorités demandent aux entreprises concernées de l'Union européenne de se préparer au retrait du Royaume-Uni, si ce n'est pas déjà fait, en prenant toutes les décisions nécessaires et en achevant toutes les actions administratives requises avant le 30 mars 2019 et ce, afin d'éviter toute perturbation.

Cette préparation doit se faire selon deux axes. D'une part, envisager tous les scénarios possibles et d'évaluer tous les risques pertinents, et d'autre part, planifier une réaction et réagir aux conséquences potentielles.

La Commission européenne rappelle également que même si l'accord de retrait est ratifié et qu'un accord sur les relations futures est conclu avec succès au cours de la période de transition, le Royaume-Uni ne sera plus un Etat membre de l'Union européenne et, dans tous les cas, il deviendra un pays tiers.

Avant le début de la période de transition prévue du 30 mars 2019 au 31 décembre 2020, le Royaume-Uni reste un membre à part entière de l'Union européenne et conserve tous les droits et obligations inhérents à l'adhésion à l'UE.

Par contre, pendant la période de transition, le Royaume-Uni ne ferait plus partie du processus décisionnel de l'Union européenne et ne serait plus représenté dans les institutions européennes.

Par conséquent, Le Royaume-Uni ne serait pas en mesure de nommer des membres de l'EMA ni de participer à la prise de décisions et à la gouvernance de l'EMA. Par ailleurs, il ne serait pas non plus être à même d'agir en tant qu' « autorité principale » pour les évaluations réglementaires et ne pourrait, à moins d'y être invité, participer aux réunions / groupes d'experts de l'EMA.

Les principaux axes auxquels les autorités ont su apporter des réponses sont les suivants : les procédures d'autorisation de mise sur le marché (partie 3.1), les Etats membres de référence (partie 3.2), la « *sunset clause* » (partie 3.3), les produits autorisés via une procédure centralisée (partie 3.4) ainsi que les dispositifs médicaux (partie 3.5).

3.1 Procédures d'autorisation de mise sur le marché

En termes d'approbation des produits, il est peu probable que le Royaume-Uni élabore des réglementations très différentes des normes européennes actuelles, même si, avec le temps, certaines différences entre les normes réglementaires pourraient émerger.

3.1.1 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et autorisation de mise sur le marché

Le titulaire de l'AMM devra être situé dans l'EEE. Pour les procédures centralisées comme pour les procédures MRP/DCP, certains industriels devront effectuer une demande de transfert d'AMM de l'actuel titulaire vers une autre entité juridique établie dans l'EEE. Une preuve d'établissement du nouveau titulaire de l'AMM au sein de l'Union, délivrée conformément aux dispositions nationales, devra être fournie comme l'un des documents justificatifs de la demande de transfert.

Les délais de mise en œuvre du transfert doivent être convenus lors de la procédure de transfert. Des délais de mise en œuvre supérieurs à six mois seront acceptés, mais dans tous les cas, le transfert des AMM doit être entièrement complété par le titulaire de l'AMM avant le 30 mars 2019. Selon un sondage réalisé par l'EMA, la grande majorité des entreprises (94%) envisagent de soumettre des demandes de transfert en temps voulu alors que 6% pourraient les soumettre après le 30 mars 2019⁴⁷.

⁴⁷ « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».

Sachant qu'il n'est pas possible de regrouper plusieurs AMM dans une même demande de transfert, une demande de transfert devrait être présentée pour chaque AMM concernée même si plusieurs AMM sont transférée au même cessionnaire.

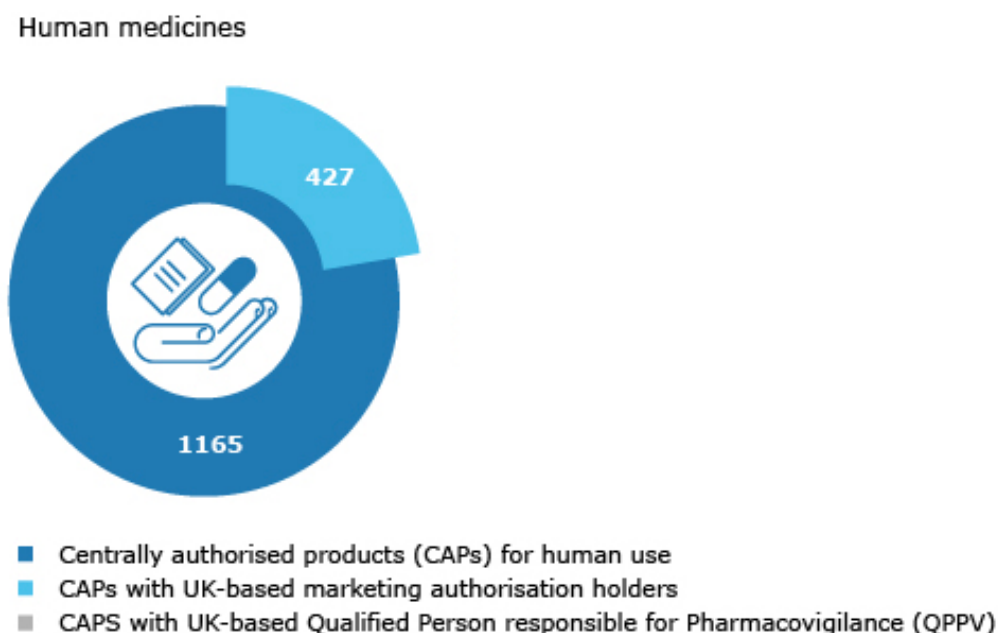
Les titulaires d'AMM peuvent être tenus d'adapter les processus et envisager des modifications aux termes de l'AMM afin de garantir la continuité de sa validité et de son exploitation. Ils devront également agir suffisamment à l'avance pour éviter tout impact sur l'approvisionnement continu en médicaments. Dernièrement, ils devront préparer et filtrer pro-activement les autorisations qu'ils détiennent pour le besoin de tout changement.

Les procédures réglementaires peuvent se dérouler parallèlement à la demande de transfert d'AMM liée au *Brexit*. Toutefois, dans le cas où le transfert doit être soumis alors qu'il existe des procédures en cours nécessitant une décision immédiate de la Commission, les titulaires d'AMM doivent prendre en considération les délais des procédures et plans respectifs afin d'éviter une situation où les processus décisionnels des procédures se chevauchent.

Dans tous les cas, il est fortement recommandé aux titulaires d'AMM de contacter l'Agence peu avant la soumission de la demande de transfert, afin de discuter de la manière de gérer les procédures.

Le transfert d'AMM pourrait avoir un impact majeur. En effet, un nombre important d'autorisations de mise sur le marché doit être modifié. Selon l'enquête de l'EMA et comme le montre la figure ci-dessous, environ 37% des produits autorisés centralement pour l'usage humain ont un titulaire d'AMM basé au Royaume-Uni.

Figure 11 : taux de produits à usage humain autorisés via une procédure centralisée, janvier 2018⁴⁸



L'EMA a soulevé deux préoccupations.

La première concerne l'impact sur l'approvisionnement en médicaments si les modifications ne sont pas soumises à temps, car les produits pourraient ne plus être disponibles sur le marché européen. En octobre 2018, l'EMA se déclarait préoccupée par 31 produits (19 médicaments à usage humain et 12 à usage vétérinaire) autorisés *via* une procédure centralisée pour lesquels elle craignait d'éventuelles ruptures d'approvisionnement liées au *Brexit*⁴⁹. En effet, l'importance critique de ces produits se traduit par le traitement de la maladie qu'ils ciblent. Les autorités nationales compétentes devront vérifier l'existence d'alternatives thérapeutiques possibles dans leur pays. L'EMA a par ailleurs expliqué qu'elle travaillera directement avec les titulaires d'AMM de ces produits afin de traiter les problèmes en suspens.

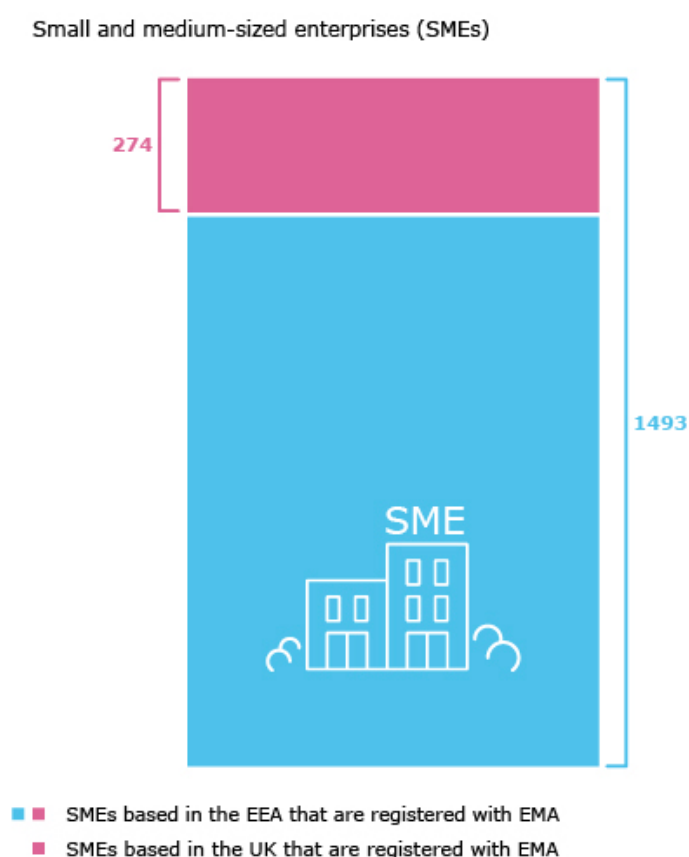
⁴⁸ « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].

⁴⁹ « Brexit-related guidance for companies | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/uks-withdrawal-eu/brexit-related-guidance-companies>. [Consulté le: 16-janv-2019].

La deuxième concerne la charge de travail : les entreprises prévoyaient de soumettre les documents nécessaires au deuxième trimestre de 2019, c'est à dire au moment où l'EMA déménagera aux Pays-Bas. Par conséquent, l'EMA a vivement conseillé aux entreprises de soumettre les modifications le plus tôt possible et avant la fin du quatrième trimestre 2018.

Dans le cas particulier des Petites et Moyennes Entreprises situées au Royaume-Uni, celles-ci devront être établies comme les grandes entreprises dans l'Union européenne mais devront également répondre à la définition d'une PME.

Figure 12 : taux de PME situées au Royaume-Uni, janvier 2018



Selon une enquête de l'EMA et comme le montre la figure ci-dessus, environ 18% des PME sont basées au Royaume-Uni. Le *Brexit* pourrait avoir un impact sur les

PME et entraîner une baisse des investissements, une réduction de l'activité innovante et des niveaux de croissance plus faibles⁵⁰.

Du côté britannique et dans le cas d'un scénario de *Brexit* « sans accord », les médicaments ayant reçus une AMM pour le Royaume-Uni *via* une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée avant le 29 mars 2019 ne seront pas affectés par la sortie de ce pays de l'Union européenne, car ils détiennent déjà l'AMM britannique.

3.1.1.1 Titulaire d'une autorisation de mise sur le marché générique / biosimilaire

Pour rappel de la première partie de cette étude, les médicaments génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence (ou princeps), et doit démontrer sa bioéquivalence avec ce dernier, c'est-à-dire démontrer qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme.

Les médicaments biosimilaires sont similaires à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité doivent être équivalentes au médicament de référence.

Ainsi, une demande générique / biosimilaire fait référence aux informations contenues dans le dossier d'un médicament de référence (RefMP) qui est ou a été autorisé dans l'Union européenne.

Pour les médicaments génériques / biosimilaires dont l'AMM a été accordée avant le 30 mars 2019 faisant référence à un produit autorisé par le Royaume-Uni, il n'y aura aucune action à faire car l'AMM restera valide.

⁵⁰ « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].

Concernant les médicaments génériques / biosimilaires dont l'AMM sera accordée après cette même date, les demandes devraient faire référence à un RefMP qui est ou a été autorisé dans un Etat membre de l'UE 27 ou dans un Etat contractant de l'EEE. Ainsi, les AMM britanniques approuvées après le 29 mars 2019 ne pourront pas être utilisées comme médicament de référence dans l'UE.

Du point de vue britannique, dans le cas d'un scénario « sans accord », la MHRA n'aura pas accès aux données fournies à l'appui des produits approuvés par l'Union européenne. Par conséquent, les nouvelles demandes d'autorisation de médicament générique devraient être basées sur des produits de référence autorisés au Royaume-Uni.

Il est à noter que les AMM existantes pour les produits génériques basés sur un produit de référence autorisé dans l'Union européenne resteraient valables.

3.1.2 Demandeur d'autorisation de mise sur le marché et demande d'autorisation de mise sur le marché

Certains demandeurs d'AMM selon les procédures centralisées ou MRP/DCP sont des candidats établis au Royaume-Uni. Or, ces derniers devront faire en sorte que le candidat soit non-britannique et établi dans l'EEE. Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché était initialement prévue pour une société basée au Royaume-Uni et qu'il n'a pas été possible de changer le demandeur en une entité non-britannique avant la soumission du dossier, un tel changement devra être effectué au cours de la procédure.

Lors de ce changement, il est demandé de fournir les pièces suivantes dans le cadre des réponses à la liste de questions afin que le changement soit mis en œuvre avant le 29 mars 2019 :

- une lettre demandant le changement de candidat et signée par les précédent et nouveau demandeurs ;
- une confirmation (dans la lettre d'accompagnement) que cette demande d'AMM ne relève pas d'une demande de « *duplicate* » ou de l'autorisation correspondante de la Commission européenne ;

- une confirmation qu'un dossier complet à et jour concernant le médicament ou une copie de ce fichier (y compris les données / documents liés aux obligations pédiatriques, le cas échéant) a été mise à la disposition ou transféré au nouveau demandeur ;
- le formulaire de demande actualisé et les annexes concernées (y compris la preuve d'établissement du nouveau demandeur dans l'Union délivrée conformément aux dispositions nationales et qui ne doit pas avoir plus de six mois) ;
- les informations sur le produit mises à jour ;
- les maquettes mises à jour ou une confirmation que les maquettes demeurent inchangées à l'exception du nouveau nom / adresse du titulaire de l'AMM proposé ;
- le résumé mis à jour du PSMF ;
- tout autre document du dossier d'AMM affecté par le changement de demandeur.

Afin de faciliter le processus de changement de candidat, les demandeurs sont invités à utiliser les déclarations standardisées.

En conséquence d'un changement de demandeur, tous les frais facturés depuis la validation (c'est à dire les frais d'autorisation de mise sur le marché initiale et les frais d'inspection avant autorisation) seront crédités au demandeur initial et refacturés au nouveau demandeur.

Un certain nombre d'autorisation de mise sur le marché devra être modifié. Compte tenu du court délai, les modifications peuvent ne pas être terminées à temps. Cela pourrait entraîner une perturbation de l'approvisionnement.

Pour certaines demandes d'autorisation de mise sur le marché en cours d'évaluation, il se peut que le QPPV, le PSMF, les sites de libération des lots, les sites de contrôle des lots, les OMCL prévus et les représentants locaux désignés pour les Etats membres autres que le Royaume-Uni ne soient pas situés dans l'Union européenne, alors qu'ils le devraient.

Afin de demander les modifications énumérées ci-dessus, une lettre soulignant les changements proposés et les documents mis à jour sur le dossier concerné devront être soumis dans le cadre des réponses à la liste de questions en suspens. Il est préférable de demander les modifications le plus tôt possible, en particulier en ce qui concerne les sites de fabrication car l'acceptabilité des changements proposés devra être évaluée. Cela pourrait avoir une incidence sur les délais de la procédure.

Dans un rapport de l'*Office of Health Economics*⁵¹, le risque de retard dans la soumission de nouvelles autorisations de mise sur le marché après le départ du Royaume-Uni est souligné. En effet, le rapport indique que l'impact potentiel sur le Royaume-Uni dépend du résultat final des négociations. Cependant, il est estimé que le délai moyen de soumission au Royaume-Uni pourrait être de 2 à 3 mois. Par ailleurs, 5 à 15% des demandes pourraient être soumises au Royaume-Uni plus d'un an après la soumission auprès de l'UE 27. Pour finir, certains produits ne pourront jamais être commercialisés au Royaume-Uni comme l'illustre l'exemple de l'Australie, du Canada et de la Suisse où 45% des demandes n'ont jamais été soumises après leur soumission auprès de l'EMA.

Le *Department of Health and Social Care* souligne le fait que certaines demandes d'AMM pourront ne pas avoir atteint la phase de décision au moment du retrait du Royaume-Uni. Par conséquent, ces demandes ne seront pas valables au Royaume-Uni en cas d'un scénario de « non accord ». Cependant, la MHRA tiendra compte de la décision de l'Union européenne dans la mesure du possible.

Par ailleurs, toujours dans l'éventualité d'un retrait du Royaume-Uni dit « sans accord », la MHRA a annoncé qu'elle proposerait de nouvelles procédures d'évaluation pour les demandes concernant de nouvelles substances actives et de nouveaux biosimilaires, parallèlement à leur procédure d'autorisation nationale de 210 jours.

⁵¹ « An Executive Report Which Provides Headline Results According to Various 'Scenarios' ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ohe.org/publications/public-health-and-economic-implications-united-kingdom-exiting-eu-and-single-market>. [Consulté le: 11-déc-2018].

Premièrement, elle pense proposer une évaluation ciblée des nouvelles demandes pour les produits contenant de nouvelles substances actives ou pour les biosimilaires qui ont déjà été soumises à l'EMA et reçues une opinion positive du CHMP. Cette évaluation sera ainsi basée sur la soumission de toutes informations pertinentes et sur les rapports du CHMP à la MHRA. Cet examen sera achevé dans les 67 jours suivants le dépôt de la demande. Elle est également en train de réfléchir à l'extension de cette procédure aux génériques.

Ensuite, l'autorité compétente britannique propose une évaluation complète accélérée que les industriels pourront choisir pour les nouvelles substances, avec un calendrier ne dépassant pas les 150 jours.

Pour finir, la MHRA a annoncé qu'elle proposera également une « révision continue » pour les nouvelles substances actives et les biosimilaires permettant aux entreprises de faire une demande par étape, c'est-à-dire tout au long du développement du produit, afin de mieux gérer les risques liés au développement.

La MHRA a également déclaré qu'elle collaborera avec les industriels afin d'identifier les options permettant de réduire les délais actuels relatifs aux demandes d'AMM nationale de 210 jours à 180 jours.

3.1.2.1 Demande d'usage médical bien établi

Les demandes sur base bibliographique ne peuvent être présentées que si l'efficacité et la sécurité de la substance active sont bien connues ; à cette fin, la Directive exige que la substance active soit d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans l'Union européenne.

En effet, le principe fondamental du cadre de l'Union concernant les autorisations est qu'une mise sur le marché ne peut être autorisée que si l'efficacité et la sécurité du médicament concerné sont démontrées par le demandeur au moyen d'essais précliniques et cliniques pertinents. Or, dans le cas des produits avec un usage médical bien établi, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique scientifique appropriée.

Ainsi, les données provenant du Royaume-Uni avant le 30 mars 2019 pourront être prises en compte pour démontrer que la substance active du médicament dans l'indication thérapeutique revendiquée est utilisée dans l'EEE depuis au moins dix ans avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable.

Au-delà des problématiques liées aux autorisations de mise sur le marché, les autorités ont également apporté des réponses concernant les Etats membres de référence.

3.2 Etat membre de référence

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, l'Etat membre de référence devra être établi dans l'Union. Ainsi, le Royaume-Uni ne sera plus en mesure d'agir en tant qu'Etat membre de référence après le 29 mars 2019.

Pour les nouvelles demandes d'AMM dont la procédure n'est pas achevée avant le 30 mars 2019, la procédure sera arrêtée et le demandeur devra soumettre une nouvelle demande à un nouvel Etat membre de référence.

Pour les AMM existantes, il est fortement conseillé aux titulaires d'AMM de modifier l'Etat membre de référence avant le 30 mars 2019 conformément à la procédure du CMDh sur le changement d'Etat membre de référence⁵². Les titulaires d'une AMM doivent tenir compte du fait qu'un changement d'Etat membre de référence ne peut avoir lieu pendant une procédure en cours.

Avant d'accepter un changement d'Etat membre de référence, le titulaire de l'AMM, en coopération avec cet Etat, a quelques obligations : fermer toutes les procédures en attente dans l'Etat membre de référence actuel, ne pas en démarrer de nouvelles ainsi que confirmer au nouvel Etat membre de référence qu'aucune procédure n'est examinée dans l'Etat membre de référence actuel.

Les autorités ont également apporté des précisions concernant la « *sunset clause* ».

⁵² « CMDh procedural advice on changing the Reference Member State.pdf ».

3.3 « *Sunset clause* »

La « *sunset clause* » repose sur le principe suivant : chaque autorisation de mise sur le marché d'un médicament devient caduque si, dans les trois ans qui suivent son octroi, ce médicament n'est pas mis sur le marché de manière effective. Ceci vaut également pour un médicament qui est ou a été commercialisé mais qui ne le sera plus pendant trois années successives.

Pour les médicaments uniquement commercialisés au Royaume-Uni, la mise sur le marché britannique sera prise en compte pour déterminer l'acceptabilité de cette clause. A cet égard, si après le retrait du Royaume-Uni de l'Union, le médicament n'est placé sur aucun autre marché des autres Etats membres, la période de trois ans pour la clause de réexamen débutera à la date de la dernière mise sur le marché au Royaume-Uni.

Les industriels réclamaient également de la part des autorités des clarifications concernant les produits autorisés *via* une procédure centralisée.

3.4 Produits autorisés *via* une procédure centralisée

3.4.1 Rapporteur / Co-Rapporteur de la MHRA

Pour rappel, lors de la procédure centralisée, l'Agence Européenne du Médicament choisit deux Etats rapporteur / co-rapporteur afin de l'aider dans l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le pays rapporteur a la responsabilité du suivi du médicament une fois l'autorisation accordée (*par exemple lors des extensions d'AMM, des modifications du Résumé Caractéristiques Produit, de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité, etc.*)

Suite au *Brexit*, la MHRA ne sera plus en mesure de s'engager dans des procédures réglementaires centralisées, en tant que rapporteur / co-rapporteur, qui devraient être finalisées après le 30 mars 2019. C'est ainsi que plus de 370 produits autorisés

centralement ont été transférés à de nouveaux rapporteurs / co-rapporteurs des Etats membres de l'UE 27⁵³.

Les principes généraux régissant la redistribution du portefeuille britannique sont les suivants :

- assurer la continuité des activités ;
- assurer la conservation des connaissances ;
- assurer le respect des délais légaux et le maintien de la qualité des résultats ;
- être aussi simple que possible à mettre en œuvre et durables ;
- s'efforcer de permettre à toutes les autorités nationales compétentes de participer aux activités de l'EMA en fonction de la capacité et du potentiel de chacun.

En termes de délais, la première étape de la redistribution a commencé au premier trimestre de 2018 et a été finalisée en avril 2018.

L'EMA a précisé que pour les demandes d'AMM initiales, ces nominations se déroulent conformément aux règles de procédure actuelles des Comités de l'EMA, c'est à dire que les rapporteurs sont nommés sur la base de critères objectifs, ce qui permettra l'utilisation de la meilleure expertise disponible dans l'Union européenne dans le domaine scientifique concerné. Dans le contexte actuel, « disponible » est interprété comme étant également disponible au-delà du 30 mars 2019. Comme la durée moyenne d'une évaluation centralisée pour les autorisations de mise sur le marché initiales est supérieure à 1 an, il a été noté que cela commençait déjà à prendre effet en ce qui concerne la nomination de rapporteurs britanniques pour de nouveaux médicaments.

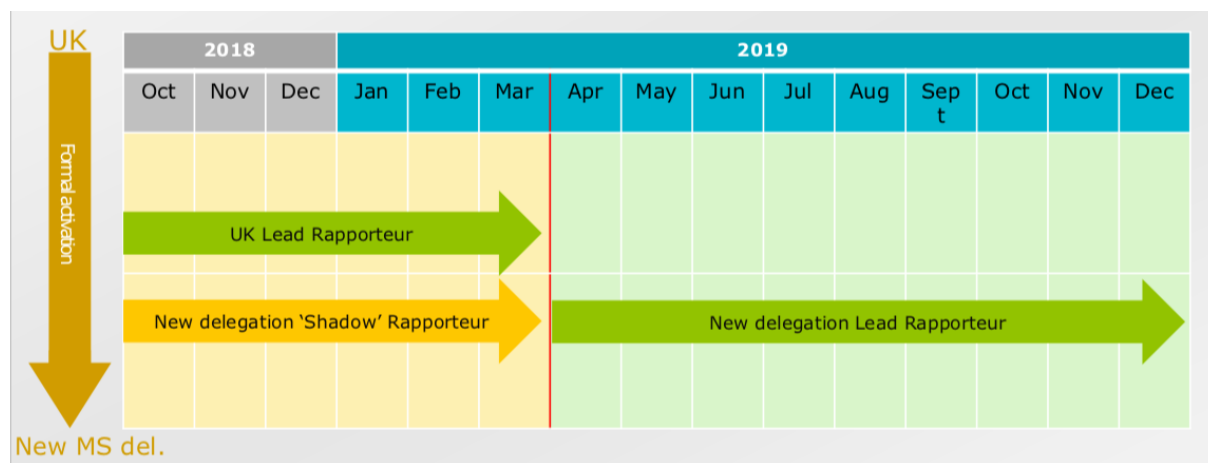
La redistribution du portefeuille des produits centralisés suit une approche multidimensionnelle et prend en compte la diversité des compétences du réseau européen de réglementation des médicaments et la charge de travail associée à chaque médicament.

⁵³ « Redistribution of UK's portfolio of centrally authorised products | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/redistribution-uks-portfolio-centrally-authorised-products>. [Consulté le: 11-déc-2018].

La méthodologie implique une redistribution basée sur l'expertise actuelle avec une classe de médicaments (*par exemple, en attribuant des médicaments au co-rapporteur actuel pour un produit particulier ou au pair évaluateur impliqué dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché*) et en tenant compte de la base juridique du produit (*par exemple, les médicaments génériques pour les autorités nationales compétentes « plus récentes » qui ont indiqué dans une enquête qu'elles souhaitaient accroître leur participation à de tels médicaments*).

La redistribution de produits autorisés centralement au Royaume-Uni devra débuter avant le 30 mars 2019 afin d'assurer une préparation rapide des autorités européennes. En outre, l'EMA a facilité le transfert de connaissance du Royaume-Uni aux nouveaux rapporteurs / co-rapporteurs une fois que les titulaires de l'AMM avaient été informés de ces changements fin avril 2018.

Figure 13 : calendrier de partage de la charge de travail, 2018 - 2019



Comme le montre la figure ci-dessus, les nouveaux rapporteurs / co-rapporteurs n'assumeront l'entière responsabilité des produits réaffectés qu'à compter du 30 mars 2019, date à laquelle le Royaume-Uni se retirera de l'Union européenne et deviendra un pays tiers.

Dans le cas particulier où des médicaments déjà autorisés centralement nécessiteraient une évaluation post-AMM à compter du quatrième trimestre de 2018 et qui devrait encore être en cours le 30 mars 2019, ce sont les nouveaux rapporteurs / co-rapporteurs qui prendront en charge cette procédure réglementaire.

Sur la base de la nature des tâches et de la durée moyenne des procédures pré- et post-AMM concernées, des dates limites ont été déterminées en ce qui concerne la participation de la MHRA aux activités identifiées.

Un paquet de transfert de connaissances pour chaque produit sera mis à disposition des nouveaux rapporteurs / co-rapporteurs à partir de septembre 2018. Ce dossier se fonde sur les informations existantes pour la redistribution afin d'améliorer adéquatement le transfert des connaissances.

Les titulaires d'une AMM des produits concernés pourront être invités à soutenir le transfert des connaissances par exemple en fournissant des informations sur les futures demandes réglementaires prévues afin d'aider chaque autorité compétente à prévoir la charge de travail à venir pour mieux soutenir la planification des ressources, en particulier pour les produits complexes du portefeuille.

Il est important de noter que le *Brexit* pourrait avoir un impact majeur sur l'approbation des médicaments de l'Union européenne puisque la MHRA agissait en tant que rapporteur pour environ 10% des demandes centralisées.

Par ailleurs, du côté britannique, la MHRA souligne qu'en cas d'un scénario « sans accord », les autorisations de mise sur le marché centralisées seront automatiquement converties en AMM britannique le 29 mars 2019. La MHRA a déjà pris contact avec les titulaires de ces autorisations de mise sur le marché afin de les informer de l'intention du Royaume-Uni de conserver leurs « droits acquis », de leur expliquer les mesures à prendre et d'indiquer comment ils pourraient refuser de recevoir une AMM britannique.

Cependant, pour les demandes d'AMM centralisées en cours d'évaluation au moment de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne, le demandeur devra envoyer le dossier, tel que soumis à l'EMA, à la MHRA. Selon l'état d'avancement, on distingue deux situations. Si le CHMP a émis un avis le jour du *Brexit*, la MHRA prendra sa décision en tenant compte de l'avis de l'entité européenne. Par contre, s'il n'est pas encore au stade de l'opinion, la MHRA continuera à évaluer la demande en tant que procédure nationale mais prendra en compte toute évaluation déjà réalisée par le CHMP.

Comme il l'a été demandé par les industriels, quelques réponses ont également été apportées concernant les dispositifs médicaux.

3.5 Dispositifs médicaux

Que ce soit pour les procédures centralisées, décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, la législation de l'Union européenne exige deux choses afin de permettre l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux. D'une part, les organismes notifiés doivent être établis dans un Etat membre de l'Union ; et d'autre part, les organismes notifiés doivent être désignés par l'autorité de notification d'un Etat membre de l'Union.

Après le *Brexit*, il est clair que les organismes notifiés du Royaume-Uni perdront ce statut européen et seront supprimés du système d'information de la Commission sur les organismes notifiés, à savoir la base de données NANDO (*New Approach Notified and Designated Organisations*).

Ainsi, pour les dispositifs médicaux ayant obtenu un marquage « CE » de la part d'un organisme notifié britannique, les entreprises devront mettre à jour le dossier d'AMM avec les preuves justifiant le marquage « CE » par un nouvel organisme notifié européen ou remplacer ce dispositif médical par un autre dispositif médical portant le marquage « CE » valide.

Dans le cas d'un scénario « sans accord », le DHSC a déclaré que le Royaume-Uni continuerait de reconnaître le marquage « CE » sur les dispositifs médicaux pendant une période limitée dans le temps. Ainsi, pendant cette période, les appareils seraient acceptés sur le marché britannique s'ils répondent à toutes les exigences de l'Union européenne, ce qui, pour tous les appareils sauf ceux présentant le risque le plus faible, inclurait une certification par les organismes notifiés de l'UE.

Par ailleurs, les organismes notifiés basés au Royaume-Uni ne seraient plus en mesure d'évaluer la conformité des dispositifs médicaux afin qu'ils reçoivent ce marquage « CE » et puissent entrer sur le marché européen. Par conséquent, la

MHRA ne sera plus en mesure de superviser les organismes notifiés comme elle le fait actuellement.

Un autre point important concerne la surveillance des dispositifs médicaux après commercialisation. Actuellement, les données de sécurité post-commercialisation sont partagées entre tous les membres du réseau réglementaire européen pour les dispositifs médicaux. Tout désaccord sur la commercialisation d'un dispositif peut être transmis via des forums de réglementation, tels que le *Medical Devices Coordination Group*, et potentiellement par le biais de la Commission européenne et de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE).

En cas d'un scénario « sans accord », la MHRA continuerait à effectuer une surveillance post-commercialisation nationale des dispositifs médicaux sur le marché britannique et serait ainsi en mesure de prendre une décision nationale pour la commercialisation d'un dispositif au Royaume-Uni, quelle que soit la position du réseau réglementaire européen, ou de toute décision de la CJUE.

Par ailleurs, la MHRA a également déclaré que le Royaume-Uni mettrait en place un système de réglementation reflétant tous les éléments clés contenus dans le Règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux et 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et qui entrera en vigueur conformément au calendrier transitoire suivi par l'Union européenne.

Une des thématiques soulevées par les industriels concernait la fabrication et la commercialisation des produits de santé. C'est sur ce point que les autorités se sont prononcées.

4. Fabrication et commercialisation

La nature intégrée des chaînes d'approvisionnement en médicaments en Europe et le cadre réglementaire commun signifient que le *Brexit* pourrait avoir un impact négatif sur leur approvisionnement.

Pendant la période de transition, les licences de fabrication et de distribution seront toujours reconnues mutuellement entre le Royaume-Uni et l'Union européenne, de même que les inspections associées concernant les BPF.

Dans sa série d'avis, le *Department of Health and Social Care* invite les sociétés pharmaceutiques à fournir des médicaments aux patients britanniques en provenance de l'UE afin de s'assurer que ces derniers disposent d'un minimum de six semaines au Royaume-Uni, en plus des stocks tampon habituels. Le « Programme de Planification d'Urgence » du DHSC couvre les médicaments délivrés uniquement sur ordonnance et les produits pharmaceutiques provenant uniquement de l'Union européenne.

En ce qui concerne les médicaments, plus de 2 600 produits finis sont fabriqués au Royaume-Uni⁵⁴.

Par ailleurs, il est important de notifier que 1 300 produits sont libérés ou testés au sein du Royaume-Uni et que 40% des membres de l'EFPIA ne peuvent garantir une capacité suffisante pour remplacer cette infrastructure⁵⁵.

Le point essentiel sur lequel les autorités ont apporté des précisions concerne plusieurs aspects de l'assurance qualité ainsi que l'étiquetage des produits de santé.

4.1 Assurance qualité

4.1.1 *Sites de fabrication et inspections*

Les inspections doivent être réalisées par des inspecteurs issus des États membres de l'UE 27. Ainsi, les inspections effectuées par les autorités compétentes britanniques avant le 30 mars 2019 afin de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication, aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux obligations de pharmacovigilance seront reconnues comme conformes à la législation applicable.

⁵⁴ « brexit--prioritising-patients---final.pdf ».

⁵⁵ « brexit-briefing-05122017.pdf ».

Par ailleurs, les substances actives et/ou produits finis élaborés dans des sites de fabrication situés au Royaume-Uni seront considérés comme des substances actives / médicaments importés.

Les substances actives ne pourront être importées dans l'EEE uniquement si elles sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur que les normes de Bonnes Pratiques Fabrication et de Contrôle appliquées sont équivalentes à celles de l'Union.

Les inspections de ces sites seront menées par un Etat membre de l'Union en collaboration avec l'EMA afin de vérifier leur conformité.

Les fabricants de médicaments importés à partir du Royaume-Uni devront répondre aux critères suivants :

- avoir une autorisation de fabrication, conformément à l'article 40, paragraphe 3, de la Directive 2001/83/CE ;
- spécifier un importateur agréé établi dans l'Union européenne ;
- spécifier un site de contrôle des lots dans l'Union où chaque lot de production peut subir lors de l'importation :
 - o une analyse qualitative complète ;
 - o une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives ;
 - o tous les autres tests ou contrôles nécessaires pour garantir la qualité des médicaments conformément aux exigences de l'AMM ;
- changer l'emplacement de son site actuel de contrôle des lots au Royaume-Uni vers un emplacement situé dans l'UE 27.

Le *Brexit* pourrait donc conduire à un impact majeur sur la fabrication et l'approvisionnement en produits de santé, notamment en augmentant le poids de la charge administrative *via* la soumission de nombreuses variations, en entraînant de nombreux changements coûteux ainsi qu'en retardant potentiellement l'approvisionnement des patients en médicaments.

Dans sa série d'avis sur un scénario de *Brexit* « sans accord », le DHSC assure que le Royaume-Uni continuerait, jusqu'à nouvel ordre, à utiliser les directives de l'Union européenne relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution.

4.1.2 Personne qualifiée pour la libération des lots

Les autorités compétentes rappellent que la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit fini doit être basée dans l'EEE. Ainsi, le QP devra changer de lieu de résidence et mener à bien ses missions dans un Etat membre de l'Union ou à défaut, une personne qualifiée résidant et effectuant ses tâches dans l'Union devra être nommée.

Comme confirmé dans un document publié par le CMDh⁵⁶, « *un changement de personne qualifiée n'est pas classé comme une variation par rapport aux autorisations de mise sur le marché et n'a donc pas besoin d'être notifiée aux autorités nationales compétentes dans ce contexte. Cependant, les modifications peuvent devoir être notifiées dans le cadre de l'autorisation de fabrication correspondante.* »

Le *Brexit* est susceptible d'augmenter la charge de travail pour les QP situés au Royaume-Uni et dans l'Union européenne pour les produits en provenance du Royaume-Uni.

Il est important de souligner que la certification des lots par les personnes qualifiées continuera d'être reconnue par l'Union européenne et inversement durant la période transition.

Dans le cas d'un scénario « sans accord », le DHSC envisage plusieurs situations.

Premièrement, pour les médicaments à usage humain fabriqués au Royaume-Uni, ils continueront de demander à une personne qualifiée basée au Royaume-Uni de certifier les tests de lot et de garantir la conformité avec l'AMM et les BPF avant que ces produits puissent être vendus ou fournis au Royaume-Uni.

⁵⁶ « Q&A – QP Declaration.pdf ».

Ensuite, pour les médicaments à usage humain fabriqués dans un pays tiers et directement importés au Royaume-Uni, ils continueront d'exiger qu'une personne qualifiée basée au Royaume-Uni certifie les tests de lot et garantisse la conformité avec l'AMM et les BPF avant de pouvoir être vendus ou fournis au Royaume-Uni.

Dernièrement, pour les médicaments à usage humain fabriqués dans un pays tiers figurant sur une liste gérée par la MHRA incluant les pays de l'Union européenne et de l'EEE, ils continueront à reconnaître la certification, la libération et la garantie de conformité avec l'AMM et les BPF, si elles sont menées par une personne qualifiée basée dans le pays indiqué, sans qu'une certification supplémentaire soit nécessaire.

Les approches décrites ci-dessus pour la certification des médicaments sous autorisation par les personnes qualifiées s'appliqueront également aux médicaments expérimentaux.

Par ailleurs, ils soulignent également qu'une personne qualifiée, pour les produits fabriqués au Royaume-Uni ou directement importés au Royaume-Uni à partir d'un pays ne figurant pas sur la liste des pays désignés par la MHRA, devrait résider et effectuer ses tâches au Royaume-Uni.

Par contre, une personne qualifiée pour des produits fabriqués dans un pays figurant sur la liste des pays agréés par la MHRA ou fabriqués dans un pays tiers et importés au Royaume-Uni depuis un pays figurant sur cette même liste, pourrait résider dans un de ces pays reconnus par la MHRA.

[4.1.3 Sites de libération des lots et procédure de libération des lots par les autorités de contrôle](#)

Lorsqu'un titulaire d'AMM possède un site de libération des lots situé au Royaume-Uni, il devra transférer ce site vers un emplacement établi dans l'Union européenne en soumettant une variation (B.II.b.2.c.1) de type IA_{IN}.

L'EMA estime que les sites de libération de lots de 119 médicaments devront être transférés vers un lieu situé dans l'UE27 ou dans un Etat membre de l'EEE. La

soumission en temps opportun des demandes de changement est attendue pour 81% de ces médicaments, le reste ne pouvant pas être soumis à temps⁵⁷.

On peut noter que cette même variation est à répéter pour un site d'importation situé au Royaume-Uni et qu'il sera nécessaire de transférer vers un emplacement situé dans l'Union. Les sites d'importation de 18 médicaments sont concernés et seules 22% des entreprises ont indiqué qu'elles présenteraient leur demande avant la date limite de mars 2019.

Figure 14 : variation concernant le changement à effectuer pour un site de libération de lots et un site d'importation⁵⁸

B.II.b.2 Change to importer, batch release arrangements and quality control testing of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place for a biological/immunological product and any of the test methods performed at the site is a biological/immunological method			II
c) Replacement or addition of a manufacturer responsible for importation and/or batch release			
1. Not including batch control/testing	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Including batch control/testing	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Including batch control/testing for a biological/immunological product and any of the test methods performed at that site is a biological/immunological/immunochemical method			II

⁵⁷ « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».

⁵⁸ « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures ».

Les produits biologiques à usage humain et vétérinaire sont soumis à une procédure de Libération des Lots par les Autorités Officielles de Contrôle (OCABR). Le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments se compose de laboratoires publics indépendants, nommés par leurs autorités nationales, qui sont chargés du contrôle de ces produits.

Dans le cas de l'OCABR, ce réseau inclut des pays non-membres de l'Union européenne mais ayant conclu avec elle des accords spécifiques en matière de libération des lots, par exemple la Suisse ou encore Israël pour les vaccins à usage humain.

Pour les produits mis sur le marché à la date de retrait, l'OCABR devra être réalisée par un OMCL situé dans l'Union européenne ou par un pays officiellement reconnu par cette dernière.

Ainsi, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra identifier un de ces OMCL pour la libération des lots et notifier à l'EMA, par écrit, le changement d'autorité officielle de contrôle et/ou retirer l'OMCL britannique de leur liste pour les produits en ayant plusieurs.

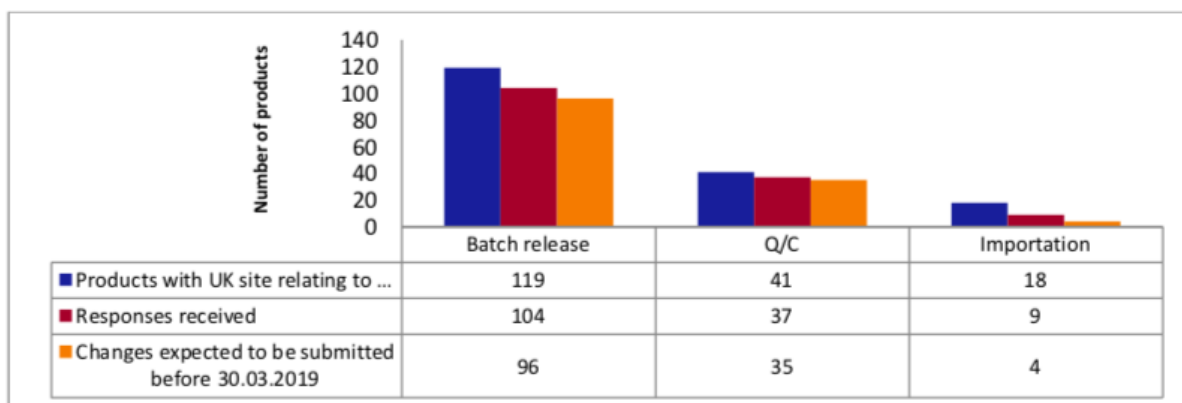
4.1.4 Sites de contrôle de la qualité

Tout comme les autres sites, le site de contrôle de la qualité doit être situé dans un des pays l'UE 27. Ainsi, le titulaire de l'AMM devra transférer / ajouter son site de contrôle de la qualité actuel basé au Royaume-Uni vers un emplacement établi dans l'Union européenne *via* différentes variations selon la nature de son produit :

- produit non biologique / non immunologique : variation de type IA (B.II.b.2.a) ;
- produit biologique / immunologique :
 - o variation de type IA (B.II.b.2.a) si les méthodes d'essai effectuées sur le site ne sont pas méthodes biologiques / immunologiques ;
 - o variation de type II (B.II.b.2.b) si les méthodes d'essai effectuées sur le site sont des méthodes biologiques / immunologiques ;
 - o variation de type IA (A.7) pour la suppression d'un site de fabrication.

Les sites de contrôle de la qualité de 41 médicaments doivent être transférés dans l'UE27 ou dans un Etat membre de l'EEE. Suite à une enquête réalisée par l'EMA et comme l'illustre la figure ci-dessous, il est estimé que pour 85% de ces médicaments, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché prévoient une soumission en temps voulu et pour les 15% restant, les titulaires n'ont pas répondu ou ont indiqué leur soumission ultérieurement⁵⁹.

Figure 15 : intention des titulaires d'AMM de produits autorisés via une procédure centralisée de modifier leurs sites de contrôle de la qualité, de libération des lots et d'importation basés au Royaume-Uni uniquement dans l'Union / EEE



Dans le document de la DHSC où il est envisagé la sortie sans accord du Royaume-Uni, il est dit qu'afin de garantir la continuité de l'approvisionnement en médicaments, ce dernier continuerait d'accepter les tests de lots effectués dans des pays figurant sur une liste (*incluant notamment des pays de l'Union européenne, les autres pays de l'EEE et les pays tiers avec lesquels l'UE a conclu un accord de reconnaissance mutuelle*) établie par la MHRA.

Le Royaume-Uni continuerait également d'accepter les tests de lots de médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques fabriqués dans les Etats de l'Union européenne et de l'EEE.

⁵⁹ « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».

Après toutes ces précisions relatives à l'assurance qualité, les autorités ont également clarifié quelques points concernant l'étiquetage des produits de santé.

4.2 Etiquetage

4.2.1 *Emballage multi-pays*

En rappel de la première partie de cette étude, les emballages multi-pays sont des médicaments étiquetés de façon à permettre leur mise sur le marché dans plusieurs Etats membres avec le même emballage et pour lesquels un résumé des caractéristiques du produit est le même sur tous les marchés concernés.

Normalement, les emballages multi-pays ne sont pas possibles avec un pays tiers. C'est pourquoi les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché qui utilisent actuellement ce type d'emballage incluant le Royaume-Uni devront adapter leur emballage avant le 30 mars 2019.

Or, les articles 57 et 62 de la Directive 2001/83/CE autorisent les Etats membres de l'Union européenne à exiger l'inclusion d'informations supplémentaires dans une zone réglementée appelée « *blue box* » seulement si toutes les conditions sont respectées. Dans ce cadre, on retrouve généralement des mentions propres à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée (*le statut légal dans le pays, par exemple*).

Si, en appliquant ces dispositions, il est possible d'inclure des informations supplémentaires sur l'étiquette ou la notice, l'étiquetage et la notice doivent dans tous les cas être parfaitement conformes au résumé des caractéristiques du produit autorisé dans l'Union européenne.

4.2.2 *Informations produit*

D'une part, le représentant local mentionné dans les informations sur le produit doit être situé dans l'EEE. Après le 29 mars, la mention du représentant local britannique deviendra obsolète et devra être modifiée. Dans le cas particulier d'un représentant

local situé au Royaume-Uni et désigné pour d'autres Etats membres que ce pays, il devra être remplacé par un représentant local situé dans l'UE 27.

D'autre part, il existe certains cas où le nom du produit au Royaume-Uni est mentionné sur l'étiquette. Or cette mention deviendra également obsolète après le retrait.

Ainsi, la suppression de toute mention d'un représentant local ou du nom du produit au Royaume-Uni devra être modifiée à la première occasion dans le cadre d'une future procédure (*par exemple, lors d'une variation ou d'un renouvellement*).

Ces changements doivent être entièrement complétés et mis en œuvre par le titulaire de l'AMM avant le 30 mars 2019 et doivent être traités au niveau national.

En cas d'un scénario dit « sans accord », la MHRA continuerait d'accepter les propositions d'emballages et de brochures en langue anglaise contenant des informations provenant d'autres juridictions, pour autant que ces informations soient conformes aux exigences britanniques.

La MHRA serait également pragmatique dans l'évolution des exigences du Royaume-Uni et donnerait aux entreprises le temps de se conformer à toute modification des exigences, y compris les mises à jour des emballages et des étiquettes.

Conclusion

Le principal avantage d'une réglementation européenne harmonisée pour les médicaments et les dispositifs médicaux est que les patients bénéficient d'un haut niveau de sécurité. Cela signifie que près de 500 millions de personnes dans l'Union européenne bénéficient de ces normes élevées, tout en encourageant les entreprises à rechercher et à développer des médicaments dans l'Union européenne.

Comme le montrent les différentes recommandations émises par les autorités européennes, ces dernières se sont cantonnées aux certitudes qui peuvent se poser

suite au *Brexit*, à savoir que sous réserve de tout arrangement transitoire pouvant figurer dans un éventuel accord de retrait, à la date du 30 mars 2019, les règles de l'Union européenne dans le domaine des médicaments à usage humain et vétérinaire ne s'appliqueront plus au Royaume-Uni.

Cependant, il existe deux points fondamentaux dans les différents domaines du droit de l'Union sur les médicaments. D'une part, la législation de l'Union européenne exige que les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché soient établis dans l'Union européenne (ou dans l'EEE) ; et d'autre part, certaines activités doivent être effectuées dans l'Union européenne (ou l'EEE), par exemple en rapport avec la pharmacovigilance, la libération des lots, etc.

Du côté britannique, il est estimé qu'un scénario dans lequel le Royaume-Uni quittera l'Union européenne sans accord reste improbable compte tenu des intérêts mutuels. Cependant, le gouvernement considère qu'il a le devoir de se préparer à toutes les éventualités jusqu'à ce qu'il soit certain du résultat des négociations. C'est pourquoi il a décidé de fournir une série d'avis allant dans ce sens afin que le Royaume-Uni soit prêt quelle que soit l'issue.

La Commission et l'Agence européenne des médicaments comptent sur les industriels pour préparer et contrôler de manière proactive les autorisations de mise sur le marché dont ils disposent pour toute modification et de les soumettre en temps utile, compte tenu des délais de procédure prévus dans le cadre réglementaire.

Comme le montre les documents britanniques et européens, le retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne entraînera des changements juridiques et réglementaires à la fois pour les titulaires d'autorisations de mise sur le marché au Royaume-Uni et dans l'UE 27. En particulier, ces entreprises devront adapter leurs procédures ou transférer certains de leurs processus afin de se conformer aux nouvelles exigences légales du Royaume-Uni et de l'UE 27 en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments à usage humain (*par exemple, recrutement de nouvelles personnes qualifiées, relocalisation des sites de contrôle et de libération des lots, modification de la gestion de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, gestion parallèle des soumissions réglementaires*).

Dans l'ensemble, les résultats de l'enquête réalisée par l'EMA indiquent que les titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments autorisés *via* une procédure centralisée prennent des mesures pour apporter les modifications nécessaires à leurs autorisations afin de se préparer au retrait du Royaume-Uni.

La majorité des demandes de changement requises pour les produits autorisés *via* une procédure centralisée devraient être soumise du quatrième semestre 2018 au premier trimestre 2019. Le dernier trimestre sera une période difficile pour l'EMA en termes de traitement d'un grand nombre de demandes, car elle coïncide avec la réinstallation de l'Agence aux Pays-Bas.

L'un des défis pour l'ensemble des 27 Etats membres de l'Union européenne est de prendre en charge le travail et les compétences actuellement exercées par le Royaume-Uni. Ceci est une opportunité pour tous les Etats membres d'accroître leur niveau d'expertise et de contribuer davantage au réseau réglementaire de l'Union.

Conclusion

Au Royaume-Uni, le secteur pharmaceutique est avant tout un mélange de sociétés britanniques, européennes et américaines mais il est également l'un des secteurs les plus productifs et les plus prospères de l'économie.

En tant qu'industrie mondiale, le secteur des sciences de la vie ne cesserait pas d'investir entièrement au Royaume-Uni, mais il ressort clairement de notre analyse que cela aurait des conséquences à court et à long terme sur sa compétitivité.

Les répercussions de la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne et du marché unique pour la santé publique dépendront :

- des termes des accords commerciaux conclus entre le Royaume-Uni et les autres pays de l'Union européenne et de l'Espace Economique Européen ;
- de la mesure dans laquelle le Royaume-Uni participera aux activités de santé publique de l'Union européenne ;
- du temps accordé aux entreprises pour s'adapter à toute obligation légale et modification réglementaire ;
- de la transposition des règlements pertinents de l'Union européenne (*par exemple, les médicaments orphelins, les médicaments pédiatriques, les essais cliniques, les thérapies avancées, les petites et moyennes entreprises*) dans le droit britannique.

L'accès continu des patients aux médicaments est primordial et constitue le principal objectif des autorités sanitaires et de l'industrie pharmaceutique. Il ne doit pas être interrompu en raison du retrait du Royaume-Uni de l'Union européenne. Compte tenu de l'importance d'un approvisionnement continu en médicaments dans une perspective de santé publique, toutes les mesures nécessaires doivent être mises en œuvre pour éviter toute pénurie ou toute autre difficulté dans l'accès des patients aux traitements.

Sur la base de l'évaluation faite par l'industrie pharmaceutique, la nécessité d'une période d'implémentation au-delà de mars 2019 est considérée comme critique. Cette période de transition sera nécessaire pour les autorités nationales

compétentes et l'EMA, qui doivent veiller à pouvoir mettre en œuvre ces procédures réglementaires, tout en s'assurant que les autres activités de réglementation, de maintenance et de supervision se poursuivent sans interruption.

Le respect des exigences réglementaires et légales est un élément clé pour assurer un accès continu des patients aux médicaments. Compte tenu du volume élevé d'activité réglementaire pour faire face aux changements résultant du *Brexit* et du temps considérable nécessaire pour mener à bien et mettre en œuvre ces changements, l'industrie pharmaceutique demande aux négociateurs de résoudre rapidement ces problèmes. Ceci permettrait de lui garantir un temps suffisant pour se préparer et s'adapter de manière adéquate dans le but de permettre que l'accès des patients aux médicaments ne soit pas perturbé.

Etant donné la nature unique du *Brexit*, les régulateurs et l'industrie doivent impérativement adopter une approche flexible et pragmatique de façon à apporter des changements liés au *Brexit* conformément à la législation, d'autant plus que de nombreuses modifications sont de nature administrative et n'auront aucun impact sur la santé publique ou sur la sécurité des patients.

L'EMA, les autorités nationales compétentes et la Commission européenne travaillent de concert depuis mars 2017 pour définir les défis, tant juridiques qu'opérationnels, et pour mettre en œuvre des mesures d'atténuation.

Cependant, si des accords globaux (*accords de libre-échange et de reconnaissance mutuelle*) ne peuvent être négociés, les effets sur la santé publique se feront sentir au Royaume-Uni avec :

- des délais plus importants pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché à soumettre au Royaume-Uni ;
- des retards dans la détection et la gestion du signal pour la pharmacovigilance dans le Royaume-Uni et dans l'UE 27 ;
- des retards dans la gestion des crises et des menaces pour la santé publique dans le Royaume-Uni et dans l'UE 27 ;
- des pénuries de médicaments dans le Royaume-Uni et dans l'UE 27.

Compte tenu des incertitudes considérables, l'industrie ne devrait pas compter sur la période de transition. En effet, même s'il existe un engagement à parvenir à un tel accord sur le retrait ordonné du Royaume-Uni, la ratification de ce dernier par le Royaume-Uni et l'Union européenne n'est prévu que pour le début de l'année 2019. Par conséquent, la préparation est une question d'actualité.

Il est important de noter que les impacts sur la santé publique ne se produiront pas uniquement au Royaume-Uni, mais que beaucoup peuvent également être importants dans l'UE 27. C'est pourquoi l'Union européenne et le Royaume-Uni bénéficieront tous deux d'une relation continue permettant un accès mutuel à la capacité et à l'expertise importantes en Europe.

Bibliographie

1. G. H. Millar Katie Mansfield and Joey, « EU VOTE: Boris hails “glorious” Brexit as Juncker says get out of EU “as soon as possible” », *Express.co.uk*, 25-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.express.co.uk/news/politics/682835/EU-referendum-result-European-Union-Leave-Remain-In-Out>. [Consulté le: 06-déc-2018].
2. « Marché mondial ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>. [Consulté le: 06-déc-2018].
3. « 2018: The pharmaceutical industry in figures ». [En ligne]. Disponible sur: <https://efpia.eu/publications/downloads/efpia/2018-the-pharmaceutical-industry-in-figures/>. [Consulté le: 06-déc-2018].
4. « Marché mondial ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>. [Consulté le: 06-déc-2018].
5. G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».
6. « Why do people come to the UK? (2) To work », *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/immigration-statistics-year-ending-june-2018/why-do-people-come-to-the-uk-2-to-work>. [Consulté le: 10-déc-2018].
7. C. Baker, « NHS staff from overseas: statistics », oct. 2018.
8. G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».
9. « Government must protect UK’s pharmaceutical industry post-Brexit say Committee - News from Parliament », *UK Parliament*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.parliament.uk/business/committees/committees-a-z/commons-select/business-energy-industrial-strategy/news-parliament-2017/pharmaceutical-report-published-17-19/>. [Consulté le: 16-janv-2019].
10. *Règlement (CE) n° 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 (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE)*, vol. 136. 2004.
11. « EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use - Santé publique - European Commission », *Santé publique*. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_fr. [Consulté le: 10-déc-2018].
12. *Règlement (CE) n°2141/96 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 (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE)*, vol. 136. 2004.

- 13.¹ « vol2a_chap1_rev6_201612.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf. [Consulté le: 10-déc-2018].
14. G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».
15. *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, vol. OJ L. 2001.
16. G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».
17. *Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires*, vol. OJ L. 2001.
18. A. G. Promé, « Quel planning pour le nouveau règlement DM ? », *Qualitiso*, 17-oct-2016.
19. « La réglementation REACH », *Ministère de la Transition écologique et solidaire*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>. [Consulté le: 10-déc-2018].
20. « REACH registration results - ECHA ». [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/reach-registrations-since-2008>. [Consulté le: 10-déc-2018].
21. « Budget 2017: Reaction from the UK pharmaceutical industry | ABPI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.abpi.org.uk/media-centre/news/2017/november/budget-2017-reaction-from-the-uk-pharmaceutical-industry/>. [Consulté le: 10-déc-2018].
22. « efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf ».
23. « Studies on Map – ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map/click?map.x=682&map.y=251&mapw=1344>. [Consulté le: 10-déc-2018].
24. *Code de la santé publique - Article L5121-1*, vol. L5121-1.
25. « Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Mediatheque/Images/Dossiers-thematiques/Medicaments-generiques/Cycle-de-vie-administratif-des-medicaments-princeps-et-generiques>. [Consulté le: 16-janv-2019].
26. « The impact of Brexit on the pharmaceutical sector - Business, Energy & Industrial Strategy - House of Commons ». [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmbeis/382/38202.htm>. [Consulté le: 10-déc-2018].
27. G. Bottoni, « UNITED KINGDOM exit from the european union “brexit” ».

28. « The impact of Brexit on the pharmaceutical sector - Business, Energy & Industrial Strategy - House of Commons ». [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmbeis/382/38202.htm>. [Consulté le: 10-déc-2018].
29. « Written evidence from Jonhson & Johnson.pdf ».
30. « brexit-survey-outcome-08112017.pdf ».
31. « Technical expert seminar on pharmaceuticals related matters, following UK withdrawal - Public Health - European Commission », *Public Health*. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/ev_20180308_ga [Consulté le: 11-déc-2018].
32. « Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for humain and veterinary use within the framework of the centralised procedure.pdf ».
33. « Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure.pdf ».
34. « Questions and Answers related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to national authorised medicinal products for human use.pdf ».
35. « Practical guidance for procedure related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP.pdf ».
36. « Further guidance note on the regulation of medicines, medical devices and clinical trials if there's no Brexit deal » *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/further-guidance-note-on-the-regulation-of-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-if-theres-no-brexit-deal/further-guidance-note-on-the-regulation-of-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le : 12-Jan-2019].
37. « How medicines, medical devices and clinical trials would be regulated if there's no Brexit deal », *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le: 11-déc-2018].
38. « Batch testing medicines if there's no Brexit deal », *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/batch-testing-medicines-if-theres-no-brexit-deal/batch-testing-medicines-if-theres-no-brexit-deal>. [Consulté le: 11-déc-2018].
39. « RÈGLEMENT (UE) 2018/1718 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 14 novembre 2018 portant modification du règlement (CE) no 726/2004 en ce qui concerne la fixation du siège de l'Agence européenne des médicaments.pdf ».

40. « EMA tracking tool: relocation to Amsterdam Main milestones.pdf ».
41. « brexit-survey-outcome-08112017.pdf ».
42. « Brexit-and-the-impact-on-patient-access-medicines-medical-technologies.pdf ».
43. « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures ».
44. « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].
45. « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].
46. « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit> . [Consulté le: 11-déc-2018].
47. « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».
48. « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].
49. « Brexit-related guidance for companies | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/uks-withdrawal-eu/brexit-related-guidance-companies>. [Consulté le: 16-janv-2019].
50. « EMA surveys pharma companies on their preparedness for Brexit | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-surveys-pharma-companies-their-preparedness-brexit>. [Consulté le: 11-déc-2018].
51. « An Executive Report Which Provides Headline Results According to Various 'Scenarios' ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ohe.org/publications/public-health-and-economic-implications-united-kingdom-exiting-eu-and-single-market>. [Consulté le: 11-déc-2018].
52. « CMDh procedural advice on changing the Reference Member State.pdf ».

53. « Redistribution of UK's portfolio of centrally authorised products | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/redistribution-uks-portfolio-centrally-authorized-products>. [Consulté le: 11-déc-2018].
54. « brexit--prioritising-patients---final.pdf ».
55. « brexit-briefing-05122017.pdf ».
56. « Q&A – QP Declaration.pdf ».
57. « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».
58. « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures ».
59. « report-ema-industry-survey-brexit-preparedness_en.pdf ».
60. « Industry stakeholder meeting on Brexit and operation of the centralised procedure for human medicinal products | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/events/industry-stakeholder-meeting-brexit-operation-centralised-procedure-human-medicinal-products>. [Consulté le: 11-déc-2018].

Lexique

Article 50 du Traité sur l'Union européenne :

1. Tout Etat membre peut décider, conformément à ses règles constitutionnelles, de se retirer de l'Union.
2. L'Etat membre qui décide de se retirer notifie son intention au Conseil européen. A la lumière des orientations du Conseil européen, l'Union négocie et conclut avec cet Etat un accord fixant les modalités de son retrait, en tenant compte du cadre de ses relations futures avec l'Union. Cet accord est négocié conformément à l'article 218, paragraphe 3, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Il est conclu au nom de l'Union par le Conseil, statuant à la majorité qualifiée, après approbation du Parlement européen.
3. Les traités cessent d'être applicables à l'Etat concerné à partir de la date d'entrée en vigueur de l'accord de retrait ou, à défaut, deux ans après la notification visée au paragraphe 2, sauf si le Conseil européen, en accord avec l'Etat membre concerné, décide à l'unanimité de proroger ce délai.
4. Aux fins des paragraphes 2 et 3, le membre du Conseil européen et du Conseil représentant l'Etat membre qui se retire ne participe ni aux délibérations ni aux décisions du Conseil européen et du Conseil qui le concernent.
La majorité qualifiée se définit conformément à l'article 238, paragraphe 3, point b), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne.
5. Si l'Etat qui s'est retiré de l'Union demande à adhérer à nouveau, sa demande est soumise à la procédure visée à l'article 49.

Autorisation de mise sur le marché : l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement afin qu'il puisse le commercialiser.

Autorité compétente : l'autorité ou les autorités ou organismes mis en place par les Etats membres en vue d'exécuter les obligations résultant du présent règlement.

Brexit : l'abréviation de « *British Exit* », désignant la sortie du Royaume-Uni de l'Union européenne.

Droit primaire : les principales sources du droit primaire sont les traités établissant l'Union européenne à savoir le traité sur l'Union européenne et le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Ces traités établissent la répartition des compétences entre l'Union européenne et les pays de l'Union européenne et décrivent les pouvoirs des institutions européennes. Par conséquent, ils déterminent le cadre juridique dans lequel les institutions européennes doivent travailler pour mettre en œuvre les politiques définies. Le droit primaire comprend également : les traités modificatifs de l'Union européenne, les protocoles annexés aux traités fondateurs et aux traités modificatifs et les traités relatifs à l'adhésion de nouveaux pays à l'Union européenne.

Droit secondaire (ou droit dérivé) : les sources dérivées sont constituées par des éléments du droit fondé sur les traités. Le droit dérivé comprend les actes unilatéraux (règlements, directives, décisions, avis et recommandations) et les actes conventionnels (accords internationaux signés entre l'Union européenne, d'une part, et un pays ou une organisation tiers, d'autre part ; les actes conventionnels entre les pays de l'Union européenne et les accords interinstitutionnels).

Etat membre : pays membre de l'Espace Economique Européen, c'est-à-dire un pays membre de l'Union européenne et l'Islande, le Liechtenstein ou la Norvège.

Espace Economique Européen (EEE) : l'Union économique qui vise à étendre le marché intérieur de l'Union aux pays membres de l'Association européenne de libre-échange. La législation de l'Union relative au marché intérieur devient dès lors partie intégrante de la législation des pays de l'EEE aussitôt que ces derniers ont approuvé son incorporation. L'EEE rassemble trente-et-un Etats européens : les vingt-huit Etats membres de l'Union européenne et trois Etats membres de l'Association européenne de libre-échange (Islande, Norvège, Liechtenstein).

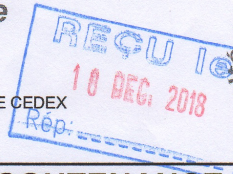
Pays tiers : les pays ou territoires hors de l'Union européenne.

Référendum : le vote qui permet à l'ensemble des citoyens d'approuver ou de rejeter une mesure proposée par le pouvoir exécutif.

Union européenne : l'Union politique et économique entre vingt-huit pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède et Tchéquie).

Variation : la modification apportée au dossier d'autorisation de mise sur le marché pouvant être de plusieurs types :

- **Variation de type IA** : la modification ne nécessitant pas d'approbation préalable mais devant être notifiée par le titulaire dans les douze mois suivants sa mise en œuvre.
- **Variation de type IA_{IN}** : la modification ne nécessitant pas d'approbation préalable mais devant être notifiée par le titulaire immédiatement après sa mise en œuvre, afin d'assurer une surveillance continue du médicament.
- **Variation de type IB** : la modification nécessitant une approbation préalable avant sa mise en œuvre – le titulaire doit attendre une période de trente jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités compétentes.
- **Variation de type II** : la modification ne pouvant pas être considérée comme une modification d'importance mineure et nécessitant une approbation préalable des autorités compétentes avant sa mise en œuvre.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEFELLE Chaine INE : 0905021590V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 | 12 | 2018 à 15..h.00. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : SERGE RAERT

Prénom : ERIC

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/12/2018

Signature:

Avis du président du jury

Nom : SERGE RAERT

Prénom : ERIC

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 12/12/2018


Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen


B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LEFELLE
Prénom : Marine

Titre de la thèse : Evaluation de l'impact du « *Brexit* » sur l'industrie pharmaceutique : entre demandes des industriels et réponses des autorités compétentes

Mots-clés : *Brexit* ; Royaume-Uni ; Union européenne ; Industrie pharmaceutique ; Article 50 du Traité sur l'Union européenne.

Résumé : le 29 mars 2017, le Royaume-Uni a notifié son intention de se retirer de l'Union européenne. Cela signifie que ce pays deviendra un pays tiers à partir du 30 mars 2019 à 00h00. Le secteur pharmaceutique est l'un des plus productifs au Royaume-Uni avec un chiffre d'affaires de 41,8 milliards de livres sterling et employant 62 000 personnes dans 543 entreprises. L'industrie pharmaceutique britannique fait partie d'une industrie mondiale à forte productivité et croissance, au sein de laquelle le Royaume-Uni forme un groupe mondial et demeure l'un des principaux pays européens. Le secteur pharmaceutique et le gouvernement britannique ont été proactifs en définissant le type de relation qu'ils souhaitaient voir avec l'Union européenne en matière de produits pharmaceutiques. La Commission, l'EMA, autorités nationales compétentes et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont la responsabilité collective d'assurer la préparation du système afin de continuer à répondre aux attentes et aux besoins des patients en matière d'approvisionnement continu de médicaments. Il semble évident que l'impact du *Brexit* variera d'une entreprise à l'autre en fonction de leur portefeuille de produits et de leur organisation. C'est pourquoi il se révèle intéressant d'étudier les problématiques soulevées ainsi que les comportements des parties prenantes face à cet événement sans précédent.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : MORGENROTH Thomas, Maître de Conférence, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : SKOPINSKI Delphine, Pharmacienne chargée d'affaires réglementaires, CIRLAM Laboratory