

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

**Soutenue publiquement le 21 septembre 2026
Par M LOURTIOUX Loïc**

Titre

Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments en Europe :
Comparaison des voies d'accès et impact sur l'harmonisation de l'accès aux traitements,
face aux défis post-Brexit et aux particularités des procédures hors UE.

Membres du jury :

Président :

Madame le Docteur Hélène LEHMANN

Maître de Conférences des Universités en Droit et Économie pharmaceutique,
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY

Professeur des Universités en Droit et Économie pharmaceutiques,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur le Docteur Rayan LOFFLER

Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Madame le Docteur Florine NOYELLE

Docteur en pharmacie, Pharmacien en assurance qualité

UFR3S-Pharmacie

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

Table des matières

Introduction.....	5
Partie I – Cadre réglementaire et présentation des différentes procédures d'AMM.....	8
I.1. Fondements juridiques.....	8
I.2. Cadre législatif.....	8
I.3. Rôles des institutions.....	9
I.3.A L'Agence européenne des médicaments (EMA).....	10
I.3.B. La Commission européenne.....	11
I.3.C. Les agences nationales.....	11
I.3.D. Le CMDh.....	11
I.4. Présentation des procédures d'AMM en Europe.....	12
I.4.A. La procédure centralisée.....	12
I.4.B. La procédure décentralisée.....	13
I.4.C. La procédure de reconnaissance mutuelle.....	14
I.4.D. La procédure nationale.....	14
I.4.E. Les procédures particulières ou d'exception.....	15
I.5. Dispositifs dérogatoires d'accès aux médicaments.....	18
I.5.A. L'accès compassionnel.....	18
I.5.B. Les dispositifs nationaux d'accès précoce.....	18
Partie II – Comparaison des voies d'accès et conséquences sur l'harmonisation.....	19
II.1. Critères du choix des procédures.....	20
II.1.A. Statut du médicament.....	20
II.1.B. Ambition géographique et taille du marché.....	23
II.1.C. Délai d'accès au marché.....	25
II.1.D. Coût de la procédure.....	26
II.1.E. Risques et difficultés.....	28
II.2. Impact des procédures sur l'harmonisation réglementaire et l'accès aux traitements.....	30
II.2.A. Les premières tentatives d'harmonisation européenne.....	31
II.2.B. Les acquis de l'harmonisation procédurale et réglementaire européenne.....	33
II.2.B.1. Standardisation documentaire.....	34
II.2.B.2. Guidelines scientifiques communes.....	35
II.2.B.3. Coordination de l'évaluation scientifique entre autorités.....	37
II.2.B.4. Mécanismes de résolution des divergences.....	40
II.2.B.5. Prévisibilité des calendriers réglementaires.....	44
II.2.B.6. Harmonisation du cycle de vie : pharmacovigilance, maintenance réglementaire et conformité.....	44
II.2.B.7. Effets empiriques de l'harmonisation procédurale sur l'accès aux traitements.....	47
II.2.C. Les limites des procédures et de l'harmonisation du système actuel.....	49
II.2.C.1. La limite constitutionnelle de l'harmonisation.....	50
II.2.C.2. Les limites procédurales du système d'autorisation.....	52
II.2.C.3. Les déterminants des disparités : le post-AMM.....	55
II.2.D. Les réponses et modifications possibles : La révision de la législation pharmaceutique.....	56
II.2.D.1. La révision de la législation pharmaceutique générale.....	57
II.2.D.2. Le règlement HTA.....	58
II.2.D.3. Synthèse.....	59
Partie III. Défis actuels : Cas du brexit et des pays hors UE.....	59
III.1. Le Royaume-Uni post-Brexit : rupture et reconstruction réglementaire.....	60

III.1.A. La rupture entre le réseau européen et le UK.....	62
III.1.B. Les nouvelles voies d'autorisation britanniques et évolution récente.....	65
III.1.B.1. Phase transitoire (2021-2023).....	66
III.1.B.2. Elargissement international : Project Orbis et l'Access Consortium.....	68
III.1.B.3. Mise en place de l'IRP (1er janvier 2024) : Internationalisation.....	69
III.1.B.4. Post-Windsor (depuis 2025) : Recentralisation.....	70
III.1.B.5. Situation actuelle.....	71
III.1.C. Cas particulier du Windsor Framework et la situation de l'Irlande du Nord....	72
III.1.C.1. La situation pré-Windsor : dualité GB/NI et risque d'accès différencié....	74
III.1.C.2. La solution Windsor : recentralisation autour de la MHRA.....	75
III.1.C.3. Conséquences.....	78
III.1.C.4. Synthèse : Entre simplification et complexité.....	79
III.1.D. Bilan : impact des procédures post-Brexit et accès aux traitements.....	80
III.1.D.1. Performance réglementaire : un retard documenté pendant la phase post-Brexit.....	80
III.1.D.2. L'accès effectif des traitements : le rôle des décisions économiques.....	83
III.1.D.3. Un coût réglementaire réel, mais un effet patient difficile à isoler.....	85
III.2 Cas particuliers des pays hors UE.....	87
III.2.A. Les Etats AELE-EEE : l'intégration sans adhésion.....	88
III.2.A.1. Le cadre juridique : reprise quasi intégrale de l'acquis pharmaceutique.	88
III.2.A.2. La structure à deux piliers.....	89
III.2.A.3. La participation au réseau européen des médicaments.....	89
III.2.A.4. L'harmonisation procédurale post-AMM.....	90
III.2.A.5. L'accès patient.....	90
III.2.A.6. Limites du modèle EEE.....	90
III.2.A.7. Modèle des États AELE-EEE dans le spectre comparatif.....	91
III.2.B. La Suisse : Choix entre autonomie et internationalisation.....	91
III.2.B.1. La non-intégration choisie : rejet de l'EEE.....	92
III.2.B.2. Les procédures d'AMM Suisse.....	93
III.2.B.3. Les mécanismes de coopération internationale : Access Consortium et Project Orbis.....	96
III.2.B.4. Pharmacovigilance et le cycle de vie du médicament.....	99
III.2.B.5. L'accès patient en Suisse.....	100
III.2.B.6. Limites du modèle Suisse.....	100
III.2.B.7. Comparaison du modèle Suisse.....	101
Conclusion : l'impact post-AMM.....	102

Introduction

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une étape cruciale dans le cycle de vie d'un médicament. Elle constitue une garantie pour les autorités de santé et pour le public, que le produit mis sur le marché répond aux exigences strictes de qualité, d'efficacité et de sécurité définies par la réglementation. Dans l'Union européenne (UE), ce processus repose sur un ensemble de procédures formalisées et encadrées par des textes législatifs harmonisés, principalement la Directive 2001/83/CE [1] instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et le Règlement (CE) n° 726/2004 fixant les règles de la procédure centralisée et du rôle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) [2].

Le système réglementaire européen se caractérise par la coexistence de quatre voies principales d'obtention d'une AMM :

- La procédure centralisée (Centralized Procedure ou CP), obligatoire pour certaines catégories de médicaments innovants (biotechnologies, médicaments orphelins, nouvelles substances actives contre certaines pathologies). Une autorisation unique délivrée par la Commission européenne est alors valable dans tous les États membres de l'UE et, par extension, dans les pays de l'Espace économique européen (EEE). Exemple : un médicament innovant en oncologie, autorisé via cette procédure, sera juridiquement autorisé dans l'ensemble des États membres, mais sa disponibilité effective dans chaque pays dépendra ensuite des décisions nationales de prix et de remboursement. [2]
- La procédure décentralisée (Decentralized Procedure ou DCP), adaptée aux médicaments ne bénéficiant pas encore d'AMM dans l'UE, mais que l'entreprise souhaite enregistrer simultanément dans plusieurs pays. [1]
- La procédure de reconnaissance mutuelle (Mutual Recognition Procedure ou MRP), qui permet d'étendre à d'autres États membres une AMM déjà obtenue dans un pays de l'UE. [1]
- La procédure nationale, propre à un seul État membre, souvent utilisée pour des produits à portée locale ou pour certaines classes thérapeutiques spécifiques. [1]

Cette diversité de procédures reflète la volonté des législateurs de concilier les impératifs de santé publique avec les réalités économiques et industrielles. Les critères d'éligibilité, les délais de traitement, la complexité administrative et les coûts varient sensiblement se-

lon la voie choisie. Malgré l'harmonisation réglementaire, des disparités concernant la disponibilité des médicaments persistent, avec des écarts très importants entre pays européens, y compris au sein de l'UE [4]. Ces écarts soulèvent la question de l'équité d'accès entre les patients européens et influencent fortement les stratégies de lancement des laboratoires pharmaceutiques.

À ces disparités d'accès s'ajoutent des évolutions récentes qui complexifient encore l'environnement réglementaire. Le Brexit, avec la sortie du Royaume-Uni (UK) de l'UE, effective le 1er janvier 2021, a mis fin à sa participation à l'EMA et a conduit la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) à instaurer ses propres voies d'AMM [4] : Ces procédures seront abordées de façon détaillée dans la partie III.

D'autres États européens non membres de l'UE occupent une position particulière. La Norvège et l'Islande participent à certaines procédures via l'EEE, tandis que la Suisse conserve un système autonome géré par Swissmedic, mais qui tend à s'internationaliser et à conserver des mécanismes de coopération avec le système européen. Ces modèles hybrides interrogent sur la cohérence globale des pays européens, et sur la stratégie à adopter par les industriels pour accéder à ces marchés.

Dans un contexte marqué par l'augmentation des innovations thérapeutiques, et la nécessité de renforcer la capacité des systèmes de santé à maintenir les traitements à la disposition des patients, la question de l'harmonisation réglementaire revêt une importance stratégique. Le choix des procédures en matière d'AMM ne se limite pas à un cadre administratif, il y a une influence de plusieurs éléments concrets, tels que la rapidité d'accès des patients aux traitements et le choix des entreprises pharmaceutiques parmi les différents pays du marché européen. La diversité des voies disponibles et les évolutions récentes, comme le Brexit, rendent nécessaire une analyse approfondie des mécanismes en place et de leurs conséquences concrètes.

Dans ce cadre, cette thèse analysera en détail le fonctionnement des différentes procédures d'AMM européenne (UE), comparera leurs avantages et limites ainsi que leur impact concret sur l'harmonisation réglementaire des pays de l'UE, et examinera leur impact sur l'accès aux traitements en Europe pour les patients, avec une mise en avant des défis liés au post-Brexit et sur des cas spécifiques des procédures hors UE.

Afin de répondre à cette problématique, cette thèse sera structurée en trois temps. Dans un premier temps, la présentation du cadre juridique et institutionnel des procédures d'AMM des médicaments en Europe, en distinguant les différentes voies d'accès existantes ainsi que leurs spécificités réglementaires **(Partie I)**. Dans un deuxième temps, l'analyse des critères qui orientent le choix d'une procédure par les entreprises pharmaceutiques, ainsi que les conséquences de ces choix sur l'harmonisation réglementaire et sur l'accès effectif des patients aux traitements **(Partie II)**. Enfin, les défis actuels posés par le Brexit et par les procédures applicables dans certains pays européens hors Union européenne. Le Brexit lui-même servira de modèle pour une comparaison avec les pays de l'EEE, et la Suisse, afin d'évaluer la portée et les limites du modèle européen d'AMM dans un environnement pharmaceutique internationalisé **(Partie III)**.

Partie I – Cadre réglementaire et présentation des différentes procédures d'AMM

Cette première partie aura pour objectif de poser les bases nécessaires à l'analyse comparative des procédures d'AMM. Dans un premier temps, la présentation des fondements juridiques du système européen du médicament, en distinguant les textes principaux qui encadrent les procédures d'autorisation (I.1). Dans un deuxième temps, la présentation du cadre législatif applicable, notamment la Directive 2001/83/CE et le Règlement (CE) n° 726/2004 (I.2). Dans un troisième temps, l'étude du rôle des institutions impliquées dans l'évaluation et la délivrance des AMM, notamment l'EMA, la Commission européenne, les agences nationales et le CMDh (I.3). Nous détaillerons ensuite les principales voies d'obtention d'une AMM en Europe, ainsi que les procédures particulières ou dérogatoires permettant de répondre à des situations spécifiques (I.4). Les dispositifs connexes d'accès aux traitements sans AMM seront enfin brièvement distingués afin de clarifier leur place dans le système réglementaire européen (I.5).

I.1. Fondements juridiques

Cette section présentera les principaux textes qui structurent le régime européen des médicaments à usage humain. Dans un premier temps, la directive 2001/83/CE, qui constitue le socle du code communautaire du médicament et encadre notamment les procédures nationales, décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Dans un second temps le rôle du règlement (CE) n° 726/2004, qui organise la procédure centralisée et définit les missions de l'Agence européenne des médicaments. Enfin, les textes complémentaires applicables à certaines catégories spécifiques de médicaments seront présentés, tels que les médicaments orphelins, pédiatriques ou de thérapie innovante.

I.2. Cadre législatif

Dans le code communautaire, la Directive 2001/83/CE institue des normes relatives aux médicaments à usage humain [1]. En tant que telle, cette directive ne s'applique pas directement aux Etats membres elle fixe des objectifs et un cadre que chaque pays doit transposer dans sa propre législation nationale. [5] Cette directive constitue le fondement des procédures sur lesquelles repose la coopération entre les États avec la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) et la procédure décentralisée (DCP). Elle harmonise les exigences relatives à la fabrication, distribution, étiquetage, publicité, et pharmacovigilance, garantissant ainsi qu'un médicament autorisé dans plusieurs

pays via ces procédures répond à un socle commun de standards de qualité, de sécurité et d'efficacité [6].

En parallèle, le Règlement (CE) n°726/2004 établit les dispositions spécifiques de la procédure centralisée et définit le rôle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) [2]. Dans le droit de l'UE, un règlement est directement applicable à l'ensemble des Etats membres, cela ne nécessite pas de transposition nationale, cependant, les directives définissent des résultats à atteindre, en donnant la possibilité de choisir les moyens de transposition dans le droit interne des Etats membres [5]. Une nuance historique importante mérite néanmoins d'être soulignée :

- L'EMA a été créée en 1995 sous le nom de European Medicines Evaluation Agency (EMEA), dans le cadre du Règlement (CEE) n° 2309/93 (abrogé par le règlement CE n°726/2004) [7].
- À cette époque, ses compétences concernaient principalement les médicaments issus des biotechnologies et certains produits innovants. Néanmoins, elle évaluait également d'autres médicaments innovants non biotechnologiques. Ce n'est qu'avec l'adoption du Règlement (CE) n°726/2004 qui abroge et remplace le Règlement 2309/93 que son rôle a été étendu et pleinement intégré dans le système législatif européen actuel, avec des compétences harmonisées et contraignantes pour tous les États membres [2].

Par conséquent, bien que l'EMA existe depuis 1995, le règlement n°726/2004 a modernisé son cadre juridique et étendu ses compétences.

Au-delà de ces deux textes fondateurs, le cadre législatif est complété par de nombreux autres règlements et directives spécifiques, ces règlements ont contribué à accroître les compétences de l'EMA avec le règlement sur les médicaments orphelins (CE) n° 141/2000 [8], le règlement sur les médicaments pédiatriques (CE) n° 1901/2006 [9], ou encore la législation sur les médicaments de thérapie innovante (ATMP) intégrée dans le règlement (CE) n° 1394/2007 [10].

I.3. Rôles des institutions

Cette section présentera, dans un premier temps, le rôle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'évaluation scientifique des demandes d'AMM (**I.3.A**). Elle exposera ensuite la fonction décisionnelle de la Commission européenne, chargée d'adopter les décisions d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée (**I.3.B**). Elle abordera également le rôle des agences nationales, qui interviennent dans les procédures nationales, décentralisées et de reconnaissance mutuelle, ainsi que l'expertise européenne (**I.3.C**). En-

fin, une précision sera apportée sur la place du CMDh, acteur central de la coordination entre États membres pour les procédures DCP et MRP (I.3.D).

I.3.A L'Agence européenne des médicaments (EMA)

Basée à Amsterdam depuis 2019, l'EMA émet des avis scientifiques sur les demandes d'AMM, qui serviront de base à la décision finale de la Commission Européenne [2][11].

Ses évaluations sont rendues à travers ses comités scientifiques :

- **Comité des médicaments à usage humain (CHMP)** : Le comité central pour l'évaluation des médicaments. Composé de membres désignés par chacun des 27 Etats membres et de représentants de l'Espace économique européen (EEE). Parmi ses missions, il donne notamment un avis scientifique final sur le rapport bénéfice/risque des médicaments en procédure centralisée [12].
- **Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)** : Il surveille en continu la sécurité des médicaments autorisés, il évalue les signaux de sécurité et peut faire des recommandations pour diminuer les risques, telles que des modifications du RCP ou envoyer des communiqués aux professionnels de santé après accord avec les autorités compétentes [13].
- **Comité des médicaments orphelins (COMP)** : Examine les demandes de désignation "médicament orphelin" pour les produits destinés à traiter des maladies rares [14].
- **Comité pédiatrique (PDCO)** : Le PDCO évalue les Plans d'investigation pédiatrique (PIP), ainsi que les dérogations et reports. Obligatoires pour toute nouvelle demande d'AMM et pour les médicaments déjà autorisés mais encore protégés par un brevet/CCP lorsqu'une nouvelle indication, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration est demandée, sauf dérogation (waiver de classe ou spécifique) ou report (deferral), et à l'exclusion des demandes prévues à l'article 9 du règlement (CE) n°1091/2006, tels que les médicaments génériques [15].
- **Comité des thérapies innovantes (CAT)** : Le CAT est un comité chargé d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante en intervenant dans les demandes d'AMM pour ce type de médicament, le CAT prépare des avis qui sont ensuite transmis au CHMP et intervient également dans la classification des médicaments de thérapie innovante et des avis scientifiques. [16]

I.3.B. La Commission européenne

La Commission européenne est l'organe décisionnel pour les AMM centralisées (Article 10, Règlement (CE) n°726/2004 : dans la majorité des cas, elle adopte la décision d'AMM sur la base de l'avis de l'EMA et de ses comités, rendant l'autorisation valable dans tous les États membres. Les résumés des décisions sont publiés au Journal officiel de l'Union européenne, article 13 du règlement (CE) n°726/2004 [2].

I.3.C. Les agences nationales

Chaque Etat membre dispose de sa propre agence nationale. En plus des procédures par voie nationale, elles instruisent et évaluent également les dossiers de demandes d'AMM par voie décentralisée (DCP) et de reconnaissance mutuelle (MRP) [1]. Ces agences nationales participent également aux évaluations centralisées en tant que rapporteurs ou co-rapporteurs, contribuant à l'expertise collective [2].

Il est important de noter que la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) qui est l'agence du Royaume-Uni, n'est plus membre du réseau de l'EMA depuis le Brexit et opère comme une agence d'un pays tiers. Mais également Swissmedic (agence Suisse) qui n'en a jamais fait partie, mais collabore avec l'EMA via des accords. Ces cas particuliers sont liés à la problématique et seront détaillés dans les parties suivantes.

I.3.D. Le CMDh

Le "Coordination Group For Mutual Recognition and Decentralised Procedures " ou CMDh, est une institution ayant un rôle clé dans le système décentralisé [17]. Quand un désaccord survient dans les procédures DCP ou MRP, notamment lorsqu'un Etat membre estime qu'il existe un "risque potentiel grave pour la santé publique", une phase de coordination de 60 jours est initiée par l'intermédiaire du CMDh. Si un accord entre les États membres est trouvé durant cette période, soit l'AMM est approuvée dans tous les pays concernés, soit elle est refusée dans tous les pays concernés dans le cas d'un consensus négatif, sous réserve de modifications concernant le RCP, étiquetage, ou encore la notice. Si le désaccord persiste, la procédure passe par le CHMP de l'EMA pour un arbitrage scientifique. Ce mécanisme garantit qu'une décision finale est toujours prise, évitant les blocages [18] [1].

Concernant la section suivante, elle présentera en détail chacune des procédures d'AMM, en précisant leurs critères d'éligibilité et les étapes qui les structurent. Elle abordera également les procédures dites « particulières » ou « d'exception », mises en place pour répondre à des situations spécifiques, telles que les urgences sanitaires, les maladies rares, l'absence de données complètes lors de l'évaluation, ou encore le développement accéléré de certaines thérapies innovantes.

I.4. Présentation des procédures d'AMM en Europe

Afin de clarifier l'organisation du système européen d'AMM, cette section présentera d'abord les quatre voies principales d'autorisation : la procédure centralisée, qui aboutit à une AMM unique valable dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE (**I.4.A**), la procédure décentralisée, permettant une demande simultanée dans plusieurs États membres (**I.4.B**), la procédure de reconnaissance mutuelle, fondée sur l'extension d'une AMM nationale déjà existante (**I.4.C**), et la procédure nationale, limitée au territoire d'un seul État membre (**I.4.D**). Dans un second temps, seront abordées les procédures particulières ou d'exception, telles que l'AMM conditionnelle, l'AMM sous circonstances exceptionnelles, l'évaluation accélérée, la rolling review et le programme PRIME (**I.4.E**).

I.4.A. La procédure centralisée

Principe et base juridique : Régie par le Règlement (CE) n° 726/2004, cette procédure aboutit à une AMM unique délivrée par la Commission européenne, valable dans tous les pays de l'UE et de l'EEE (Norvège, Islande, Liechtenstein).

Champ d'application : La CP est obligatoire pour certaines catégories de médicaments, notamment ceux issus des biotechnologies (par ex., les anticorps monoclonaux), les médicaments de thérapie innovante, les médicaments orphelins et les nouveaux traitements pour des maladies telles que le cancer, le diabète, les maladies neurodégénératives ou le VIH. Elle est facultative pour d'autres médicaments contenant une nouvelle substance active ou représentant une innovation thérapeutique, technique ou scientifique significative.

[2]

Portée de l'autorisation : Cette procédure permet d'obtenir une seule AMM, un seul nom de marque, une seule information produit (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) pour l'ensemble du territoire européen.

Exemples concrets :

- Comirnaty® (vaccin COVID-19 de Pfizer/BioNTech) : En tant que vaccin utilisant un procédé biotechnologique (ARNm) et destiné à répondre à une pandémie, il relevait du champ obligatoire de la CP.
- Keytruda® (pembrolizumab) : Traitement d'immunothérapie contre le cancer, c'est un anticorps monoclonal issu de la biotechnologie, ce qui rend la CP obligatoire.

[19]

Calendrier théorique de la procédure : La procédure centralisée repose sur une évaluation scientifique du CHMP d'une durée théorique de 210 jours, hors arrêts d'horloge (clock-stop) permettant au demandeur de répondre aux questions soulevées pendant l'évaluation. À l'issue de cette phase, l'avis du CHMP est transmis à la Commission européenne, qui adopte la décision d'AMM dans un délai supplémentaire d'environ 67 jours. [20]

1.4.B. La procédure décentralisée

Principe et base juridique : Fondée sur la Directive 2001/83/CE, la DCP permet d'obtenir simultanément une AMM dans plusieurs États membres pour un médicament qui n'a encore jamais été autorisé dans l'UE [1].

Champ d'application : Les procédures décentralisées s'appliquent aux demandes d'AMM traitées entre plusieurs États membres, lorsqu'une procédure nationale coordonnée est utilisée plutôt qu'une procédure centralisée.

Portée de l'autorisation : La procédure aboutit à l'octroi d'AMM nationales dans chaque État membre participant. Bien que juridiquement distinctes, ces AMM sont identiques et basées sur un dossier et un RCP harmonisés. Certains éléments nationaux peuvent toutefois différer, notamment le nom du médicament ou son statut de délivrance. [17]

Exemples concrets : La DCP est la voie standard pour de nombreux médicaments génériques ou des médicaments "well-established use" qui sont lancés pour la première fois dans plusieurs pays européens simultanément. Par exemple, un nouveau générique d'un antihypertenseur comme le valsartan ou d'un antidépresseur comme la sertraline, développé par un laboratoire souhaitant mettre ces produits sur les marchés allemand, espagnol et italien en même temps, suivrait typiquement cette procédure.

Calendrier théorique de la procédure DCP : la procédure suit un calendrier de 210 jours, hors clock-stop, au cours duquel l'État membre de référence (RMS) évalue le dossier puis échange avec les États membres concernés (CMS) afin d'aboutir à un consensus sur la

qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. En cas d'accord, chaque État membre dispose ensuite de 30 jours pour délivrer son AMM nationale. En cas de désaccord persistant, notamment en présence d'un risque potentiel grave pour la santé publique, le dossier peut être renvoyé au CMDh pour une médiation de 60 jours. [17]

I.4.C. La procédure de reconnaissance mutuelle

Principe et base juridique : Également basée sur la Directive 2001/83/CE, la MRP part d'une AMM nationale déjà existante. L'objectif est de faire "reconnaître" cette autorisation par d'autres États membres [1].

Champ d'application : Elle s'applique à des produits déjà autorisés dans au moins un État membre et pour lesquels le laboratoire souhaite étendre la commercialisation.

Portée de l'autorisation : Similaire à la DCP, la MRP résulte en des AMM nationales dans chaque pays, identiques à l'AMM de référence. C'est un mécanisme d'extension progressif.

Exemples concrets : Si un laboratoire français a déjà obtenu une AMM nationale pour un médicament avec un dossier dit « bien établi » (well-established use), deux ans plus tard, face au succès commercial, il peut décider de le lancer en Belgique et au Portugal. Il utilisera la MRP, avec la France comme RMS.

Calendrier théorique de la procédure : la procédure suppose qu'une AMM nationale ait déjà été délivrée dans un État membre, qui devient l'État membre de référence (RMS). Le demandeur sollicite ensuite la reconnaissance de cette autorisation par les États membres concernés (CMS), qui disposent en principe de 90 jours pour examiner le rapport d'évaluation du RMS et reconnaître l'AMM, sauf objection fondée sur un risque potentiel grave pour la santé publique. En cas d'accord, chaque État membre délivre son AMM nationale dans un délai de 30 jours. [17] [21].

I.4.D. La procédure nationale

Principe et base juridique : Chaque État membre conserve le droit d'autoriser des médicaments via sa propre procédure nationale, en accord avec les principes transposés de la Directive 2001/83/CE [1].

Champ d'application : Cette voie est aujourd'hui limitée aux médicaments qui ne seront commercialisés que sur un seul territoire national et qui n'ont pas fait l'objet d'une demande d'AMM dans un autre État membre (Article 17 de la Directive 2001/83/CE).

Portée de l'autorisation : L'AMM est strictement limitée au territoire national de l'agence qui l'a délivrée. Cependant, le pays qui a délivré cette AMM pourra être RMS dans une future procédure de reconnaissance mutuelle (Article 28 de la Directive 2001/83/CE).

Exemples : Cela peut arriver lorsque le laboratoire ne vise qu'un seul marché, soit pour tester la viabilité de son produit, soit parce que le marché en question présente un intérêt spécifique. Ne viser qu'un seul État permet également de limiter les objections que pourraient formuler les CMS dans le cadre d'une MRP/DCP.

Calendrier théorique de la procédure : Le calendrier est spécifique à chaque agence nationale. Il implique généralement :

1. Soumission d'un dossier à l'agence nationale (ex: ANSM).
2. Évaluation scientifique et administrative par les services de l'agence.
3. Échanges de questions/réponses avec le demandeur.
4. Décision finale du directeur de l'agence et octroi de l'AMM, valable exclusivement sur ce territoire.

Cependant, le délai maximum ne peut excéder 210 jours pour les procédures nationales dans le cadre du droit européen, conformément à l'article 17 de la Directive 2001/83/CE.

I.4.E. Les procédures particulières ou d'exception

Afin de concilier protection de la santé publique et accès rapide aux innovations, l'UE a prévu plusieurs mécanismes dérogatoires ou accélérateurs. [2]

AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle est prévue à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004 et encadrée par le règlement (CE) n° 507/2006. Elle peut être octroyée lorsque le rapport bénéfice/risque est positif, mais que certaines données complètes restent à fournir, sous réserve des conditions posées à l'article 4 : capacité du demandeur à fournir ultérieurement les données manquantes, réponse à un besoin médical non satisfait et bénéfice pour la santé publique, ainsi qu'une disponibilité immédiate est supérieure au risque lié au fait que les données soient encore incomplètes. Le titulaire est soumis à des obligations spécifiques, notamment d'études complémentaires, prévues à l'article 5. L'autorisation est valable un an et renouvelable annuellement selon l'article 6, puis peut être convertie en AMM standard lorsque les obligations sont remplies, conformément à l'article 7 du règlement (CE) n° 507/2006. [2] [22].

AMM sous circonstances exceptionnelles

L'AMM sous circonstances exceptionnelles est prévue à l'article 14 paragraphe 8 du règlement (CE) n° 726/2004 pour les médicaments relevant de la procédure centralisée. Elle est également encadrée par l'article 22 de la directive 2001/83/CE, ainsi que par l'annexe I, Deuxième partie de cette directive. Elle vise les situations dans lesquelles le demandeur ne peut pas fournir un dossier complet pour des raisons objectives et vérifiables, notamment en raison de l'extrême rareté de l'indication, de l'état des connaissances scientifiques ou de contraintes éthiques. L'autorisation est liée à des obligations spécifiques, notamment en matière de sécurité, de pharmacovigilance, de notification des incidents, de conditions de prescription ou d'administration et, d'études complémentaires. Son maintien est soumis à une réévaluation annuelle, sans perspective nécessaire de compléter totalement la base de données. [1] [2].

Évaluation accélérée (Accelerated Assessment)

L'**évaluation accélérée** est prévue par le **considérant 33** et l'**article 14 paragraphe 9 du règlement (CE) n° 726/2004**. Elle peut être demandée pour une AMM relevant de la procédure centralisée lorsque le médicament présente un intérêt majeur de santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Si le CHMP accepte la demande, le délai d'évaluation scientifique prévu à l'**article 6(3)** du même règlement est réduit de **210 à 150 jours**, hors arrêts d'horloge. La demande est appréciée au cas par cas par le CHMP, qui peut revenir au calendrier standard si des objections majeures ou des compléments importants rendent le calendrier accéléré inadapté [2].

Programme PRIME (PRiority MEDicines)

PRIME est un dispositif d'accompagnement, et non une voie de demande d'AMM. Ce programme vise les produits répondant à un besoin médical non couvert et présentant un potentiel majeur ; il facilite le dialogue scientifique précoce (scientific advice intensifié) et peut se combiner avec une évaluation accélérée ou une AMM conditionnelle [23].

Rolling review

La *rolling review* fait partie des outils et procédure accélérés qui ont été utilisés durant la crise sanitaire liée à la Covid-19, des informations sur cette procédure restent disponibles sur le site de l'EMA section « COVID-19 guidance : Evaluation and marketing authorisation »

Cet outil devait être autorisé par la « EMA Emergency Task Force » ou « ETF » pour pouvoir être utilisé par un demandeur dans le cas d'un traitement ou d'un vaccin contre la COVID-19. Parmi les conditions, le produit devait déjà être avancé dans son développement, disposer d'une preuve de concept clinique, avec une partie qualité/CMC et production crédible et mature pour permettre le dépôt d'une demande d'AMM, éventuellement conditionnelle, dans un délai d'environ quatre mois après le début de la procédure.

Après une prise de contact précoce avec l'EMA et l'accord de l'ETF, Le laboratoire transmettait les données par cycles successifs avant le dépôt formel d'une demande complète d'AMM, chaque soumission nécessitant une application form et une synthèse du Module 2, ainsi que les réponses aux questions restées en suspens lors des cycles précédents. L'évaluation du dossier était conduite par les équipes du rapporteur et du co-rapporteur. La rolling review se poursuivait jusqu'à ce que le CHMP, sur avis de l'ETF, considère que le paquet de données est suffisamment complet pour passer à une procédure formelle. Cette étape ne valait pas AMM, mais dépôt officiel de la demande d'AMM. Une évaluation était ensuite réalisée avec un calendrier raccourci.

Le guide de cette procédure est maintenant indiqué comme « Obsolète » cependant le mécanisme d'évaluation progressive n'a pas disparu, le règlement (UE) 2022/123 a maintenu l'ETF, permet la mise en place permanente de préparation et de réponse aux urgences de santé publique. [24]

Le projet de réforme de la législation pharmaceutique européenne prévoit d'intégrer ce mécanisme dans le cadre de la procédure centralisée : l'article 6(2) du projet de règlement COM(2023) 193 final permet à l'EMA, après avis du CHMP sur la maturité des données disponibles, de proposer au demandeur une évaluation par étapes de paquets complets de données pour certains médicaments susceptibles d'apporter une avancée thérapeutique exceptionnelle dans le diagnostic, la prévention ou le traitement d'une affection mettant la vie en danger, gravement invalidante ou grave et chronique dans l'UE. L'EMA peut toutefois suspendre ou annuler cette procédure si les données soumises ne présentent pas une maturité suffisante ou si le médicament ne remplit plus les conditions requises. Cette procédure est présentée par l'EMA et la Commission comme une « rolling or phased review », tandis que le texte du projet de règlement utilise la dénomination « phased review ». [25]

I.5. Dispositifs dérogatoires d'accès aux médicaments

Cette section distinguera, dans un premier temps, le mécanisme européen concernant l'usage compassionnel, prévu à l'article 83 du règlement (CE) n° 726/2004, qui permet l'utilisation encadrée de certains médicaments non encore autorisés pour des patients atteints de maladies graves ou invalidantes (**I.5.A**). Dans un second temps, elle présentera les dispositifs nationaux d'accès précoce, en prenant l'exemple de la France, afin de montrer comment certains États membres organisent, en amont ou après l'obtention de l'AMM, un accès temporaire et encadré à des traitements présumés innovants (**I.5.B**).

I.5.A. L'accès compassionnel

L'accès compassionnel permet aux États membres de rendre disponibles des médicaments sans AMM par dérogation, cette procédure ne crée pas une AMM et doit respecter plusieurs conditions : Le médicament doit relever du champ de la procédure centralisée, l'accès doit concerner un groupe de patients, les patients doivent être atteints d'une maladie grave, invalidante et/ou chronique, ou mettant la vie en danger. Il ne doit pas exister de traitement autorisé satisfaisant. De plus, le développement du médicament doit être suffisamment avancé, en étant soit en cours d'essais cliniques soit en ayant déjà fait l'objet d'une demande d'AMM. Cette mesure provient du cadre européen, sa mise en œuvre relève de la compétence des États membres. [26]

I.5.B. Les dispositifs nationaux d'accès précoce

En France, l'autorisation d'accès précoce (AAP) permet, à titre transitoire et remboursé, la mise à disposition d'un médicament présumé innovant pour une maladie grave, rare ou invalidante en l'absence de traitement approprié et lorsque la prise en charge ne peut être différée. Elle s'applique :

- À un médicament ne disposant pas d'une AMM dans l'indication considérée et pour lequel l'entreprise a déposé ou s'engage à déposer dans un délai de 2 ans une demande après l'octroi de l'AAP.
- Après AMM, sans être inscrit pour cette indication sur la liste d'agrément aux collectivités ou sur la liste ville, et pour lequel l'entreprise s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de son AMM une demande d'inscription.
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques

L'AAP nécessite un recueil de données sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation du médicament à la charge financière de l'entreprise titulaire des droits d'exploitation. [27]

Sans délivrer d'AMM, ces dispositifs organisent un accès encadré et temporaire et génèrent des données en vie réelle utiles aux décisions ultérieures (AMM, remboursement, bon usage).

Au cours de cette première partie, les différentes procédures d'AMM européennes ont pu être présentées pour permettre un comparatif efficace dans les prochaines parties de cette présentation, et mettre en lumière ce que cela implique concernant l'harmonisation et l'accès au traitement pour les pays européens. Il reste désormais à examiner dans quelle mesure ce système, conçu pour assurer la rigueur scientifique, le respect des critères de sécurité, de qualité et d'efficacité du produit, ainsi que l'harmonisation entre les Etats membres, se confronte aux réalités des différentes stratégies mises en œuvre par les entreprises pharmaceutiques pour accéder au marché, ainsi qu'aux réalités de l'accès aux traitements par les patients.

La Partie II proposera une analyse comparative des différentes voies d'accès, en exposant leurs avantages, leurs limites, ainsi que leurs implications pour l'harmonisation réglementaire et l'accès effectif des patients aux traitements. Elle permettra de distinguer ce que les procédures d'AMM permettent effectivement d'harmoniser, l'évaluation scientifique, les standards documentaires et la surveillance post-AMM, de ce qui demeure largement déterminé au niveau national, notamment les décisions de prix, de remboursement et de commercialisation.

Cette analyse ouvrira ensuite sur la Partie III, consacrée aux défis post-Brexit et aux particularités des procédures applicables dans certains pays européens hors Union européenne, notamment le Royaume-Uni, les États de l'AELE membres de l'EEE (Islande, Liechtenstein et Norvège) et la Suisse.

Partie II – Comparaison des voies d'accès et conséquences sur l'harmonisation

Si la Partie I a présenté les fondements juridiques et institutionnels des autorisations de mise sur le marché, la partie II sera consacrée à la manière dont ces procédures sont appliquées en pratique. L'analyse portera successivement sur cinq critères principaux. Le premier tient au statut du médicament, qui peut imposer ou orienter le recours à certaines procédures, notamment la procédure centralisée pour les médicaments innovants, bio-

technologiques ou orphelins (II.1.A). Le deuxième concerne l'ambition géographique du laboratoire et la taille du marché visé, qui influencent le choix entre procédure centralisée, DCP, MRP ou procédure nationale (II.1.B). Le troisième critère porte sur les délais d'accès au marché, particulièrement déterminants dans un secteur marqué par la durée limitée des protections intellectuelles et réglementaires (II.1.C). Le quatrième concerne le coût des procédures, en tenant compte des redevances officielles, des frais nationaux et des coûts indirects liés au dépôt et au maintien de l'AMM (II.1.D). Enfin, le choix de la voie d'autorisation dépend aussi des risques et des difficultés propres à chaque procédure, notamment le risque d'avis négatif, les divergences entre États membres ou les renvois devant le CMDh ou le CHMP (II.1.E).

II.1. Critères du choix des procédures

Cette section analysera successivement les principaux critères qui orientent le choix d'une procédure d'AMM par les laboratoires pharmaceutiques. Dans **un premier temps, elle examinera l'influence du statut réglementaire du médicament, qui peut imposer ou orienter le recours à certaines voies d'autorisation (II.1.A)**. Dans un deuxième temps, elle étudiera le rôle de **l'ambition géographique** et de la taille du marché visé dans le choix entre procédure centralisée, DCP, MRP ou procédure nationale **(II.1.B)**. Elle abordera ensuite l'importance des **délais d'accès au marché**, déterminants dans un secteur fortement contraint par la durée de protection intellectuelle et les fenêtres commerciales **(II.1.C)**. Enfin, elle analysera les **coûts** et les **risques réglementaires** associés à chaque procédure, qui constituent des paramètres stratégiques majeurs pour les entreprises pharmaceutiques **(II.1.D)**.

II.1.A. Statut du médicament

Le critère le plus déterminant reste celui du statut réglementaire du médicament. Certaines procédures demeurent optionnelles, mais d'autres sont rendues obligatoires pour des catégories jugées stratégiques par l'UE, en raison de leur innovation, de leur complexité ou de leur enjeu majeur de santé publique. Le champ d'application de la procédure centralisée est défini par le règlement (CE) n°726/2004, article 3 [2], qui impose cette voie pour : les nouvelles substances actives destinées au traitement de pathologies majeures (cancer, VIH/SIDA, diabète, maladies neurodégénératives, maladies auto-immunes et maladies virales graves), les médicaments issus de biotechnologie (produits obtenus par ADN recombinant, anticorps monoclonaux, thérapies géniques et cellulaires), les médica-

ments orphelins bénéficiant de la désignation prévue par le règlement (CE) n°141/2000 [8]. Un médicament est désigné comme "orphan" s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare, potentiellement mortelle ou chroniquement invalidante, qui affecte moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'UE. Cette désignation impose la procédure centralisée pour l'AMM, elle est obligatoire mais une compensation est prévue via un ensemble d'incitations visant à encourager le développement de traitements dans des domaines jugés "peu attractifs" ou non viables économiquement pour les industriels du secteur.

Pour les entreprises qui développent ces produits, la stratégie réglementaire n'est pas un choix mais une contrainte juridique dès les premières phases de recherche et développement. Cette obligation a des implications majeures, en effet le laboratoire doit intégrer dans son plan de développement les exigences spécifiques de la procédure centralisée, avec ses délais réglementés et des coûts significatifs.

Les redevances à l'EMA pour une nouvelle demande d'AMM peuvent atteindre plusieurs centaines de milliers d'euros, auxquels s'ajoutent des frais annuels en centaines de milliers d'euros également. Depuis le 1^{er} janvier 2025, les frais (fees) sont encadrés par le Règlement (UE) 2024/568, Annexe I [28]. L'annexe V de ce même règlement prévoit des réductions et des reports de paiement. Les incitations financières varient selon le type de procédures, le statut du demandeur, et le statut du médicament : Les PME peuvent notamment bénéficier de reports de paiement pour certaines demandes d'AMM non orphelines, et des réductions jusqu'à -100 % pour des demandes d'AMM concernant des médicaments orphelins, déposées par une PME. D'autres réductions peuvent également concerner les conseils scientifiques, médicaments pédiatriques, de thérapie innovante et les procédures post-AMM ainsi que les frais annuels.

Ces contraintes nécessitent une planification réglementaire précoce, incluant des interactions avec l'EMA avant le dépôt du dossier : réunions de pré-soumission, conseils scientifiques (scientific advice). Ces échanges permettent non seulement de réduire le risque d'échec réglementaire en anticipant les attentes, mais aussi de limiter le risque d'objections majeures lors de l'évaluation de la demande.

Pour les médicaments éligibles au champ optionnel, le choix volontaire de la procédure centralisée (CP) relève souvent d'une stratégie de positionnement, il peut également démontrer l'ambition et la confiance en la solidité du dossier [2]. Ce choix n'a toutefois aucun

avantage automatique pour les étapes de prix et remboursement, qui demeurent du ressort des États membres ; l'accès effectif dépend ensuite des procédures nationales de fixation des prix [29], avec des délais hétérogènes observés entre pays [3].

Enfin, à la différence de la DCP/MRP, qui autorisent une extension progressive par groupes de pays (simultanément dans le cas de la DCP, ou progressivement à partir d'une ou plusieurs AMM nationales déjà obtenues dans le cas de la MRP) [17], une CP incite l'industriel à anticiper plus de préparation réglementaire à l'échelle européenne, avec la planification des interactions de pré-soumission avec l'EMA, avec la constitution d'un dossier scientifique harmonisé [2].

Pour les laboratoires ayant des médicaments ne rentrant pas dans la catégorie prévoyant une obligation d'utilisation de la voie centralisée, le choix de la procédure varie selon le statut du produit. L'EMA précise que la procédure centralisée peut être utilisée de manière optionnelle pour certains médicaments contenant une nouvelle substance active, présentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative, ou répondant à un intérêt de santé publique à l'échelle de l'UE. Elle indique également que la grande majorité des nouveaux médicaments innovants passent aujourd'hui par cette procédure. En 2022, l'EMA a ainsi recommandé 89 médicaments à l'AMM, dont 41 contenant une nouvelle substance active jamais autorisée auparavant dans l'UE (EMA Annual Report 2022) [30]. Pour les génériques et les produits ayant le statut de "well-established use" (WEU), la CP n'apporte pas d'avantage spécifique. Les statistiques CMDh montrent qu'en 2023 sur les 953 procédures décentralisées finalisées, 697 concernaient des génériques et 74 des WEU, soit près de 80 % du total [31]. Ces chiffres confirment que la DCP (ou la MRP lorsqu'une AMM nationale existe déjà) est la voie privilégiée pour les médicaments génériques et les WEU.

Ainsi, le statut du médicament conditionne fortement le choix de la voie d'autorisation. Lorsqu'un produit entre dans le champ obligatoire de la procédure centralisée, l'industriel doit intégrer une logique réglementaire européenne, avec les contraintes liées à une AMM unique valable dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE. À l'inverse, en volume, les procédures MRP/DCP restent les plus fréquentes. Les statistiques du CMDh recensent ainsi 1 580 procédures MRP/DCP finalisées en 2024, concernant 3021 produits, contre 114 médicaments ayant reçu une recommandation positive par procédure centralisée la même année. Cette différence s'explique notamment par la forte représentation des génériques, des hybrides, et des WEU dans les voies DCP/MRP. [30][31] De plus, la procédure centralisée

n'est envisageable que si le produit satisfait aux critères d'éligibilité optionnels prévus à l'article 3(2) du Règlement (CE) 726/2004 (p. ex. innovation thérapeutique/scientifique/technique significative ou intérêt de l'UE), la procédure centralisée est également accessible au titre de l'article 3(3). [2]

Pour les médicaments non soumis à prescription « OTC » et médicament sous à prescription « R-x », la classification “sans ordonnance” est déterminée par les États membres en procédure de MRP/DCP, conformément aux articles 70 à 75 de la directive 2001/83/CE. [2] Pour les procédures MRP/DCP, le « Best Practice Guide for autorisation of non prescription medicines in the DCP/MRP » indique que les procédures de classification diffèrent entre les États membres, et qu'un consensus sur la classification n'est pas requis [32]

Dans le cas de la procédure centralisée, ce ne sont pas les États membres qui décident librement, mais le CHMP qui recommande de mettre le produit sous prescription ou non à la Commission Européenne, conformément à l'article 9 du Règlement 726/2004, la décision finale de la Commission s'impose aux États membres.

La procédure centralisée ne s'applique que si le produit remplit les critères de l'annexe du règlement 726/2004 qui prévoit un champ obligatoire lié à l'annexe et à l'article 3(1) et son champ optionnel pour l'article 3(2), l'article 3(3) rend également la procédure centralisée accessible aux génériques et hybrides dont le médicament de référence a été autorisé par cette procédure [2]. Dans la plupart des cas, les produits déposés en centralisée seront soumis à prescription, du fait de leur nouveauté et de leurs statuts particuliers. [33] L'EMA ajoute par ailleurs, sur sa page générale d'autorisation des médicaments, que la plupart des médicaments disponibles sans ordonnance sont évalués et autorisés au niveau de procédures nationales.

II.1.B. Ambition géographique et taille du marché

Un second critère majeur qui oriente le choix de la procédure d'AMM réside dans l'ampleur du marché visé et l'ambition géographique de l'entreprise. La procédure retenue n'a pas seulement des implications réglementaires : elle conditionne directement la couverture territoriale et la rapidité d'accès potentiel aux patients dans l'Union européenne. Pour les laboratoires qui recherchent une couverture européenne complète et rapide, la procédure centralisée demeure l'option la plus efficace, en effet, une seule évaluation par le CHMP aboutit à une décision unique de la Commission européenne, valable dans tous les États membres de l'UE (reprise dans l'EEE, en Norvège, Islande et Liechtenstein). [2] Ce choix

est particulièrement adapté aux médicaments innovants visant une commercialisation à l'échelle européenne et nécessitant une stratégie de lancement coordonnée. En 2022, l'EMA a recommandé 89 nouvelles AMM centralisées, couvrant potentiellement près de 450 millions d'habitants [30].

Cependant, l'AMM centralisée ne signifie pas l'obligation d'un lancement du médicament dans tous les pays, de plus, cette procédure n'équivaut pas à une disponibilité immédiate, les décisions nationales de prix et remboursement déterminent l'accès effectif, avec des délais variables entre pays. [3]

À l'inverse, de nombreux laboratoires, en particulier les PME et les génériqueurs, peuvent privilégier une stratégie ciblée ou progressive, pour laquelle la MRP/DCP peuvent être plus adaptées. La DCP permet de sélectionner un nombre limité d'États membres concernés (Concerned Member States), généralement les marchés jugés « stratégiques » pour l'entreprise, tout en laissant de côté les pays jugés moins attractifs.

Les statistiques du CMDh indiquent qu'en 2023, 953 DCP ont été finalisées, concernant environ 1 864 produits. La DCP reste donc un mécanisme important pour les demandes d'AMM visant plusieurs États membres lorsqu'aucune première autorisation nationale n'a encore été délivrée. La MRP reste quant à elle utilisée pour l'expansion progressive à partir d'une première AMM nationale. En 2023 également, 293 procédures MRP ont été finalisées, couvrant environ 531 produits. [31]. Le choix du premier pays d'enregistrement s'avère alors stratégique, puisque l'État ayant délivré l'AMM initiale devient généralement État membre de référence (RMS) pour toutes les extensions géographiques futures par MRP.

Enfin, la répartition géographique des États impliqués reflète des dynamiques industrielles claires. L'Allemagne, les Pays-Bas, la Suède et l'Autriche assument ensemble environ 50% des rôles de RMS [31], dans les procédures de MRP/DCP en 2023, ce qui confirme leur poids tant sur le marché européen qu'au niveau réglementaire au sein de ce réseau. Les plus petits États membres comme Chypre, Malte ou le Luxembourg sont rarement sélectionnés en tant que RMS.

La procédure nationale est principalement utilisée lorsque la commercialisation est envisagée sur un seul marché pour des raisons propres à l'entreprise, ou pour servir de base à une future reconnaissance mutuelle. Elle peut permettre une mise sur le marché dans des

délais encadrés par la directive 2001/83/CE (210 jours hors arrêts d'horloge/clock-stops), avec des délais variables selon l'agence concernée.

II.1.C. Délai d'accès au marché

Un troisième critère déterminant dans le choix de la procédure d'AMM concerne les délais d'accès au marché. Dans l'industrie pharmaceutique, la durée de vie commerciale d'un médicament est directement conditionnée par la période de protection intellectuelle ou brevet. Un brevet confère une durée de protection de 20 ans à compter de la date de dépôt de celui-ci, mais ce dépôt de brevet intervient très tôt dans la création d'un médicament, souvent en phase préclinique. De ce fait, lorsque l'AMM est accordée, il ne reste généralement que 7 à 8 ans de protection effective en moyenne [34]. Pour prolonger cette durée, le cadre européen prévoit le recours au certificat complémentaire de protection (Supplementary Protection Certificate ou SPC), qui peut étendre la protection d'un médicament jusqu'à 5 ans supplémentaires [35]. Cette prolongation n'est pas automatique, elle doit être demandée par le titulaire du brevet et est délivrée individuellement par chaque État membre, bien que la base juridique soit harmonisée.

En plus de la protection par brevet, l'UE prévoit actuellement des exclusivités réglementaires indépendantes selon le schéma « 8+2(+1) » : huit ans d'exclusivité des données, deux ans de protection commerciale, et une année supplémentaire possible en cas de nouvelle indication apportant un bénéfice clinique significatif. Cette protection supplémentaire s'applique indépendamment de l'existence d'un brevet encore en vigueur. Elle constitue toutefois un point majeur de la réforme pharmaceutique européenne, dans le cadre du pharma package, l'accord provisoire maintient le principe de huit ans de protection des données, mais prévoit une protection commerciale d'un an, extensible sous conditions, avec un plafond total de protection combinée de onze ans. [36] [37]

Chaque mois gagné dans la mise sur le marché est donc crucial, car cela augmente le temps de monopole exploitable, et peut représenter des centaines de milliers d'euros à des millions d'euros pour un médicament. Dans le cas des génériques, la rapidité conditionne la capacité à capter immédiatement une part de marché dès l'expiration du brevet du produit de référence.

La procédure centralisée affiche un délai réglementaire théorique de 210 jours d'évaluation scientifique par le CHMP, auquel s'ajoute la décision formelle de la Commission euro-

péenne (Dont la durée totale peut atteindre les 67 jours) [2]. Dans certains cas, une procédure accélérée permet une réduction à 150 jours pour des médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Toutefois, ces délais sont fréquemment prolongés par des suspensions par des clock-stops destinées à permettre aux entreprises de répondre aux questions posées par le CHMP, le cas échéant.

Dans la pratique, selon le rapport annuel de 2023 de l'EMA, la durée moyenne entre le dépôt du dossier et l'AMM centralisée effective est généralement de 15 mois. [38] La DCP prévoit une phase européenne pouvant aller jusqu'à 210 jours, hors arrêts d'horloge, suivie d'une phase nationale de 30 jours pour la délivrance des AMM. [17]

En théorie, la durée totale du processus DCP est donc de 240 jours. En pratique, des objections scientifiques ou réglementaires peuvent rallonger la procédure, notamment lorsqu'un arbitrage du CMDh est ouvert. Néanmoins, les statistiques annuelles publiées par le CMDh portent principalement sur le nombre de procédures finalisées et de referrals, et non sur leur durée moyenne réelle [31], contrairement à la procédure centralisée pour laquelle l'EMA publie ces durées dans son rapport annuel [39].

La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) est en théorie la plus rapide : elle repose sur une évaluation déjà effectuée par un État membre de référence et doit être finalisée en 90 jours, suivis de 30 jours pour la délivrance des AMM nationales [17]. Si aucune objection majeure n'est formulée, notamment au titre d'un risque potentiel grave pour la santé publique, alors il est possible d'étendre rapidement l'AMM à de nouveaux pays.

La procédure nationale, enfin, présente des délais variables selon les agences nationales, dans la limite réglementaire de 210 jours hors arrêts d'horloge (article 17 de la Directive 2001/83/CE) [1]. Elle peut être utilisée pour un lancement ciblé sur un marché unique, mais elle n'offre aucune perspective d'harmonisation européenne, sauf si cette AMM sert de base à une procédure de reconnaissance mutuelle, l'État ayant délivré l'AMM agissant comme RMS.

II.1.D. Coût de la procédure

Un quatrième critère essentiel qui oriente le choix d'une procédure d'AMM concerne les coûts directs et indirects liés au dépôt et au maintien d'une autorisation. La dimension financière, bien que rarement mise en avant dans les textes réglementaires, constitue un paramètre stratégique déterminant, notamment pour les petites et moyennes entreprises

(PME) ou les fabricants spécialisés dans les génériques, pour lesquels les marges de manœuvre budgétaires sont plus limitées du fait de marges unitaires plus faibles sur le produit.

La procédure centralisée est la plus onéreuse en termes de redevances officielles. Cependant, le montant va dépendre du type de produit selon le barème de l'EMA : nouvelle substance active, hybride, générique, biosimilaire ou médicament reposant sur un usage médical bien établi. À titre d'exemple, une demande de nouvelle AMM avec dossier complet concernant une nouvelle substance active s'élève à 865 200 €. Le barème varie d'environ 172 800 € à 865 200 € selon la base légale du dossier, par exemple 177 900 € pour un générique, 426 100 € pour un hybride, 732 400 € pour un biosimilaire et 780 900 € pour un WEU. De plus, des frais annuels pour le maintien du dossier sont à prendre en compte, ils s'élèvent à 232 400 € pour les médicaments humains autorisés par procédure centralisée ne relevant pas des catégories abrégées, ainsi que des coûts liés aux variations et à certaines procédures post-AMM [28].

L'EMA a toutefois introduit des mécanismes de soutien : les PME peuvent bénéficier de réductions, reports ou exemptions de frais selon la procédure concernée, notamment pour certaines activités de conseil scientifique, d'assistance réglementaire, ou certaines procédures pré- et post-AMM [40]. Ces dispositifs rendent la voie centralisée théoriquement accessible aux acteurs émergents, mais elle reste perçue comme coûteuse du fait de la complexité organisationnelle et du besoin d'une expertise réglementaire assez avancée.

Les DCP/MRP, bien qu'exemptes d'une redevance unique comme pour la CP, engendrent des frais cumulés auprès de chaque autorité nationale sollicitée, ces frais varient fortement selon l'État membre et le rôle joué dans la procédure (l'Allemagne ou la France se situent dans les pays onéreux en termes de frais, tandis que Chypre ou Malte appliquent des tarifs nettement inférieurs), notamment selon qu'il s'agisse d'un RMS ou CMS, la base légale du dossier a une influence également. Ainsi, une DCP couvrant plusieurs pays peut représenter un coût global important, parfois proche d'une procédure centralisée lorsque de nombreux États membres sont inclus. Dans le cas d'une MRP, les frais augmentent selon le nombre d'États membres supplémentaires demandés.

La procédure nationale reste la plus abordable en termes de coûts, puisqu'elle se limite à un seul pays. Elle peut constituer une option privilégiée pour les médicaments génériques ou certains médicaments ciblant un marché en particulier. Cependant, son caractère limité

à un seul territoire implique que toute extension européenne nécessitera des dépôts supplémentaires, ce qui augmentera le coût global de la stratégie réglementaire.

Au-delà des redevances officielles, d'autres coûts indirects peuvent s'ajouter : des frais de traduction, honoraires de cabinets de conseil réglementaire, charges organisationnelles liées à la gestion des dossiers électroniques (eCTD), réponses aux questions des autorités ou coordination entre agences nationales. Ces éléments peuvent peser lourdement sur les entreprises de taille intermédiaire.

En définitive, le critère financier ne constitue pas seulement une question de chiffres, mais un déterminant stratégique. Pour les grandes entreprises développant des médicaments innovants à fort potentiel de vente, le surcoût de la procédure centralisée peut apparaître marginal au regard des perspectives de chiffre d'affaires et de l'obtention d'une AMM valable dans l'ensemble de l'UE et de l'EEE. À l'inverse, pour les TPE/PME ou les entreprises disposant de moins de moyens financiers, la CP représente souvent un risque financier important, en plus des difficultés organisationnelles liées à sa mise en place. Lorsque le produit ne justifie pas un lancement à l'échelle de l'UE, les industriels peuvent alors privilégier les MRP/DCP, ce qui permet aux demandeurs d'échelonner les coûts et peut être plus adapté à leurs capacités financières. Par conséquent, le choix de la procédure a une logique économique en plus de la partie réglementaire, en lien direct avec la situation économique de l'entreprise, le produit concerné et le nombre de marchés visés.

II.1.E. Risques et difficultés

Un cinquième critère déterminant dans le choix d'une procédure d'AMM tient à l'évaluation du risque réglementaire et au niveau de difficulté opérationnelle propres à chaque voie. Celles-ci comportent des niveaux d'incertitude variables, ce qui influence directement la stratégie des laboratoires et leur tolérance au risque, ce critère apparaît plus « subjectif » car il dépend directement du degré de tolérance au risque que le laboratoire est prêt à accepter compte tenu de ses ressources et de sa stratégie.

CP : La CP présente le risque le plus élevé : un avis négatif du CHMP ou un refus de la Commission européenne empêche l'obtention d'une AMM centralisée et donc la commercialisation sur cette base dans l'ensemble de l'UE/EEE. C'est dans une logique du « tout ou rien », ce qui en fait une option à risque binaire, et par conséquent assez élevé, même si elle offre en contrepartie une cohérence d'évaluation scientifique (un seul dossier, un

seul RCP/notice) et donc moins de divergences nationales entre les Etats membres. Pour des produits innovants et ayant un impact significatif, ce risque est souvent accepté au regard du potentiel d'accès à l'ensemble des pays de l'UE et de l'EEE en une seule décision [2].

DCP : Le niveau de risque est différent, l'évaluation est portée par un État membre de référence (RMS) et discutée avec les États membres concernés (CMS). Ici le demandeur conserve une certaine maîtrise puisqu'il choisit les CMS au lancement de la procédure, et peut retirer sa demande dans un CMS en cours d'évaluation, cependant, en cas d'objections motivées par un « risque potentiel grave pour la santé publique », la procédure peut être bloquée puis renvoyée en médiation devant le CMDh (procédure de 60 jours), voire en arbitrage du CHMP, ce qui prolonge les délais et ajoute de la complexité au dossier. [17]

MRP : La MRP s'appuie sur une AMM nationale existante, c'est la procédure la plus rapide quand il y a consensus, mais le choix du RMS et la qualité du dossier de référence sont déterminants pour la suite, l'État membre dont l'AMM nationale sert de base à la procédure agit comme RMS, là encore, s'il y a des objections fondées sur un « risque potentiel grave », cela peut conduire à la médiation CMDh/arbitrage, avec des effets de calendrier et de ressources comparables à ceux observés en DCP. [17]

Procédure nationale : Le risque réglementaire est généralement plus faible (une seule agence, un seul cadre), ce qui peut convenir pour tester un marché ou pour des produits en OTC. Néanmoins, cette voie n'ouvre pas d'harmonisation européenne : toute extension ultérieure suppose d'engager une MRP, avec des coûts et des délais additionnels. [1]

Ainsi, la CP maximise le risque, mais uniformise l'évaluation et l'autorisation ; la DCP/MRP offrent une souplesse d'implantation multipays et la possibilité de sélectionner les Etats membres selon des critères propres à l'entreprise, au prix d'un risque de divergences d'appréciation entre les États membres, et d'étapes additionnelles (CMDh/CHMP), la procédure nationale réduit l'incertitude et permet de se focaliser sur un seul marché, mais ferme l'accès à une harmonisation immédiate. Le choix de la procédure revient donc à arbitrer entre portée géographique, calendrier, capacité de coordination et tolérance au risque, au regard de la valeur clinique et commerciale du produit.

II.2. Impact des procédures sur l'harmonisation réglementaire et l'accès aux traitements

La section précédente a montré que le choix d'une procédure d'AMM pour les laboratoires pharmaceutiques repose sur un arbitrage entre plusieurs critères : statut réglementaire du médicament, ambition géographique, délais d'accès au marché, coûts de la procédure et niveau de risque réglementaire accepté. Ces critères ne sont pas exhaustifs en termes de stratégie réglementaire et de choix des procédures d'AMM, cependant ils restent majeurs et influencent directement la portée territoriale de l'autorisation, la coordination entre autorités compétentes et, indirectement, les conditions d'accès des patients aux traitements.

Les procédures d'AMM européennes doivent néanmoins être analysées au regard d'un objectif plus large : la construction d'un espace réglementaire commun, dans le but de garantir que les médicaments autorisés dans l'Union répondent à des exigences partagées de qualité, de sécurité et d'efficacité. Cette harmonisation repose sur plusieurs éléments : un cadre juridique commun, une standardisation documentaire, des guidelines scientifiques communes, la coordination entre les autorités nationales et européennes, et des mécanismes de surveillance post-AMM harmonisés, y compris pour les variations et modifications post AMM.

Cependant, cette harmonisation réglementaire ne garantit pas automatiquement l'accès effectif des patients aux traitements. Une AMM, même valable dans l'ensemble de l'UE, ne garantit pas nécessairement la commercialisation, le remboursement ou la disponibilité du médicament dans chaque État membre. L'accès concret des patients dépend encore de décisions nationales de prix et de remboursement, en plus des stratégies industrielles de lancement.

Cette section analysera, dans un premier temps, les premières étapes de l'harmonisation européenne du médicament et la construction progressive d'un cadre commun **(II.2.A)**. Elle examinera ensuite les acquis de l'harmonisation procédurale et réglementaire, notamment la standardisation documentaire, les guidelines scientifiques communes, la coordination entre autorités, la résolution des divergences et l'harmonisation du suivi post-AMM **(II.2.B)**. Dans un troisième temps, elle mettra en évidence les limites persistantes du système, avec la distinction entre l'harmonisation de l'AMM et l'accès effectif aux traitements **(II.2.C)**. Enfin, la dernière sous-section présentera les réponses récentes ou en cours, no-

tamment la révision de la législation pharmaceutique européenne, le règlement HTA et les coopérations volontaires entre États membres (II.2.D).

II.2.A. Les premières tentatives d'harmonisation européenne

Avant la création de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 1995 et la mise en œuvre de la procédure centralisée, le paysage pharmaceutique européen demeurait marqué par une fragmentation importante. Les autorités nationales instruisaient les demandes d'AMM selon des cadres administratifs et des pratiques d'évaluation encore largement indépendantes les unes des autres, et par conséquent hétérogènes. Cette situation impliquait, pour les entreprises, la multiplication des démarches nationales, des coûts administratifs élevés et des décalages de lancement parfois importants entre pays européens.

Les premières tentatives d'harmonisation sont initiées par la directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [41]. Ce texte constitue un acte fondateur du droit pharmaceutique européen. Il a été adopté dans le contexte du renforcement des exigences de sécurité sanitaire à la suite du drame de la thalidomide, il poursuit un double objectif : protéger la santé publique et réduire les disparités entre législations nationales susceptibles d'entraver les échanges de médicaments au sein du marché commun. Ces objectifs ressortent notamment des considérants de la directive, qui affirment que toute réglementation en matière de production et de distribution des spécialités pharmaceutiques doit avoir pour objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique, tout en soulignant la nécessité de rapprocher progressivement les dispositions nationales afin de supprimer les entraves aux échanges. Surtout, l'article 3 de la directive impose qu'aucune spécialité pharmaceutique ne puisse être mise sur le marché d'un État membre sans autorisation préalable délivrée par l'autorité compétente de cet État [41].

Des textes adoptés par la suite et dans une logique similaire, traduisent la volonté du législateur européen de poursuivre l'harmonisation du marché du médicament. Tel est notamment le cas de la directive 75/319/CEE du 20 mai 1975. Son article 8 institue le Comité des spécialités pharmaceutiques, il est chargé de faciliter l'adoption d'une position commune par les États membres en matière d'AMM. Les articles 9 à 14 organisent quant à eux une première procédure qu'il serait possible de qualifier de « multi-États » ou impliquant plusieurs États pour une demande d'AMM, permettant au titulaire d'une AMM délivrée dans un État membre de demander la transmission du dossier à d'autres États

membres par l'intermédiaire du Comité des spécialités pharmaceutiques, afin de faciliter l'obtention de l'autorisation dans plusieurs pays. [42]

Ce texte met en place une première procédure multi-États, préfigurant les mécanismes ultérieurs de reconnaissance mutuelle, sans instaurer cependant une véritable autorisation communautaire. Lorsqu'une AMM avait été délivrée dans un État membre, le dossier pouvait être transmis au Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) puis aux autorités compétentes d'autres États membres désignés, cette transmission étant considérée comme une demande d'AMM auprès de ces autorités. En l'absence d'opposition dans un délai de 120 jours, le CSP en informait les États concernés. Lorsqu'un État membre estimait ne pas pouvoir accorder l'autorisation, le CSP délibérait et rendait un avis motivé.

La limite de ce mécanisme tenait à l'absence de caractère contraignant de cet avis. Lorsqu'un même médicament avait été autorisé dans certains États membres mais refusé dans d'autres, créant ainsi une divergence entre leurs décisions, le CSP pouvait être saisi et rendre un avis concernant les motifs de refus, suspension ou de retrait. Cependant, les États membres restaient indépendants dans leurs décisions suite à cet avis. La procédure instaurée par la directive 75/319/CEE constituait donc une étape importante dans la coordination européenne des AMM, mais elle ne constituait pas encore une décision communautaire juridiquement contraignante ni une AMM au niveau communautaire. [42]

La mise en place de façon progressif de procédures juridiquement contraignantes pour les États membres, avec la procédure centralisée créée par le Règlement (CEE) n° 2309/93 et applicable à partir de 1995, a introduit une autorisation communautaire unique pour certaines catégories de médicaments, notamment ceux relevant de l'annexe du règlement. [7] Cette logique a ensuite été reprise et consolidée par le règlement (CE) n° 726/2004, qui a remplacé le règlement n° 2309/93 et réorganisé le cadre de la procédure centralisée et de l'EMA. [2]

Le cadre juridique actuellement applicable aux médicaments poursuit plusieurs objectifs complémentaires. Ces objectifs sont rappelés par la Commission européenne dans ses rapports périodiques sur l'expérience acquise dans le cadre des procédures d'AMM, notamment le rapport COM(2021) 497 établi en application de l'article 86 du Règlement (CE) n° 726/2004. [43]

- Son premier objectif est de garantir un niveau élevé de protection de la santé des citoyens européens, en fournissant aux patients des médicaments qui respectent

les critères de qualité, sécurité et efficacité, le plus rapidement possible, et renforcer la surveillance après l'obtention des AMM.

- Le deuxième objectif est d'achever un marché unique et de favoriser la compétitivité du secteur pharmaceutique européen.
- Le troisième est de simplifier autant que possible le système réglementaire, en améliorant sa cohérence globale, son efficacité et la transparence sur la gestion des procédures et la prise de décision.

Ces objectifs fondamentaux sont établis par la commission européenne et visent à assurer une santé de qualité et des médicaments disponibles rapidement pour les citoyens de l'UE, tout en précisant la nécessité de renforcer l'harmonisation et la cohérence du marché commun pour parvenir à ces objectifs, qui restent cohérents avec les premiers éléments posés en 1965.

L'évolution du cadre juridique européen et des différentes procédures d'AMM reflète ces objectifs. L'impact des procédures d'AMM peut être analysé à travers plusieurs éléments, notamment l'existence d'un socle juridique et scientifique commun, la standardisation des dossiers, la coordination entre autorités, les mécanismes de résolution des divergences et l'harmonisation du suivi post-AMM.

II.2.B. Les acquis de l'harmonisation procédurale et réglementaire européenne

La procédure centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle et nationale reposent sur un référentiel commun, qui est juridique mais également scientifique et documentaire. Ce cadre partagé constitue un acquis fondateur du secteur pharmaceutique européen : sans celui-ci, la coopération entre autorités nationales serait difficilement praticable, ou d'une efficacité moindre.

Ce socle commun repose d'abord sur un cadre juridique unifié. La Directive 2001/83/CE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et définit, notamment à son article 8, paragraphe 3, ainsi qu'à son annexe I, les informations et les documents devant accompagner une demande d'AMM [1]. Le Règlement (CE) n° 726/2004, applicable à la procédure centralisée, renvoie également à ces exigences dans son article 6, paragraphe 1 [2]. Ces textes imposent que le dossier soumis permette d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Cette exigence est explicite à l'article 12, paragraphe 1, du Règlement (CE) n° 726/2004, qui prévoit le refus de l'AMM lorsque le demandeur n'a pas démontré de manière suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du

médicament [2]. L'existence d'un cadre commun, avec des exigences relatives à ces trois critères constitue ainsi une forme concrète d'harmonisation scientifique entre États membres.

En harmonisant les standards d'évaluation et les procédures d'AMM, le législateur européen tend à garantir que les médicaments autorisés dans l'UE répondent à des exigences communes. Cette harmonisation vise ainsi à assurer un niveau élevé de protection de la santé publique dans l'ensemble des États membres. Cependant, cette harmonisation ne garantit pas l'accès effectif des patients aux traitements, cet accès étant dépendant de décisions nationales concernant l'évaluation des produits de santé, avec des mécanismes de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments, ce qui conditionne leur accès réel aux patients.

L'analyse des acquis de l'harmonisation européenne portera successivement sur la standardisation documentaire des dossiers d'AMM, à travers le CTD, l'eCTD et les modèles QRD (II.2.B.1), puis sur les guidelines scientifiques communes encadrant l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments (II.2.B.2). Elle examinera ensuite la coordination de l'évaluation scientifique entre autorités dans les différentes procédures d'AMM (II.2.B.3), ainsi que les mécanismes de résolution des divergences, notamment devant le CMDh et le CHMP (II.2.B.4). Enfin, l'analyse abordera la prévisibilité des calendriers réglementaires (II.2.B.5), l'harmonisation du cycle de vie du médicament après l'AMM (II.2.B.6), puis les effets empiriques de cette harmonisation sur l'accès aux traitements (II.2.B.7).

II.2.B.1. Standardisation documentaire

Le Common Technical Document (CTD)

La structure du dossier CTD est intégrée dans le droit de l'UE par la Directive 2003/63/CE, qui modifie l'annexe I de la Directive 2001/83/CE [44]. Ce format est obligatoire depuis le 1er juillet 2003 et permet une organisation standardisée du dossier en cinq modules, et renvoie explicitement à la Notice to Applicants – Volume 2B comme guide de préparation des demandes d'AMM. [21]

L'impact principal du CTD, et du format électronique eCTD, provient d'une standardisation de la présentation des données, facilitant l'examen des dossiers par les autorités réglementaires, les interactions entre autorités et industriels, ainsi que la réutilisation des dos-

siers dans différentes juridictions pour une même entreprise. Avant l'adoption du CTD, un laboratoire devait formater son dossier pour chaque pays, générant des coûts administratifs importants et des risques d'erreurs ou d'omissions. Depuis 2003, un seul dossier CTD peut être utilisé pour toutes les procédures européennes.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, le format électronique eCTD est obligatoire pour toutes les soumissions réglementaires, quelle que soit la procédure choisie au sein de l'UE et de l'EEE, centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou nationale, conformément au « Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU » (dernière version : v6.0.1, EMA, June 2025), [45]

La mise en œuvre de ce formatage et son efficacité sont documentées par l'EFPIA dans son « Global ICH eCTD Adoption White Paper (2021) » : l'eCTD permet aux évaluateurs de consulter rapidement les données des soumissions, ce qui constitue un avantage opérationnel important, notamment lorsque de nouveaux évaluateurs sont assignés à un dossier longtemps après la soumission initiale. [46]

QRD

Pour les patients et professionnels de santé, l'harmonisation documentaire s'étend également à l'information produit, à travers les templates standardisés du groupe Quality Review of Documents (QRD) de l'EMA pour la procédure centralisée et MRP/DCP, qui standardisent le RCP, notices et étiquetages dans l'ensemble des procédures européennes, et qui réduisent les divergences nationales dans la présentation de l'information médicale. [47]

II.2.B.2. Guidelines scientifiques communes

Si la standardisation documentaire harmonise la structure du dossier, les guidelines scientifiques harmonisent quant à elles le contenu des données à soumettre. Elles garantissent que les autorités reçoivent des informations comparables sur l'efficacité clinique des médicaments, indépendamment du demandeur ou de la procédure choisie.

L'existence d'un socle scientifique et réglementaire commun constitue un prérequis essentiel au fonctionnement des procédures d'AMM de l'UE. La mise en place de standards méthodologiques harmonisés permet aux États membres impliqués de se coordonner dans l'évaluation scientifique des médicaments en limitant la multiplication des dossiers. La CP, ainsi que les MRP/DCP, s'appuient notamment sur ce socle scientifique commun.

Les guidelines scientifiques européennes constituent un instrument central du cadre réglementaire applicable aux dossiers d'AMM. Elles étaient regroupées dans le Volume 3 d'EudraLex ; elles sont aujourd'hui mises à jour et accessibles via la section « Scientific guidelines » de l'EMA, qui actualise et remplace l'ancien Volume 3. Cette compilation rassemble les documents de référence destinés à accompagner la mise en œuvre de la législation pharmaceutique de l'UE. [48] Ces documents sont élaborés sous l'égide de l'EMA, en particulier par le CHMP, en collaboration avec les autorités compétentes des États membres et les groupes de travail scientifiques spécialisés. [49]

Les guidelines ont pour objectif de préciser l'interprétation scientifique et méthodologique des exigences fixées par le cadre juridique européen, notamment la Directive 2001/83/CE [1] et le Règlement (CE) n° 726/2004. [2] Elles contribuent ainsi à assurer une application cohérente et harmonisée des exigences réglementaires par l'EMA et les autorités nationales compétentes. D'un point de vue juridique, ces documents ne constituent pas des normes contraignantes au sens strict : les demandeurs peuvent s'en écarter, mais c'est sous réserve de fournir une justification scientifique adéquate démontrant que la méthode alternative qui est proposée permet de satisfaire aux exigences réglementaires applicables. [50]

Dans la pratique réglementaire, ces différents textes sont organisés selon une hiérarchie fonctionnelle allant du cadre juridique aux exigences techniques. La législation pharmaceutique européenne définit les obligations fondamentales imposées aux demandeurs, en particulier la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Les guidelines scientifiques détaillent ensuite les méthodes et critères permettant de générer les données attendues dans chacune des sections du dossier. [48]

Au-delà du cadre européen, cette harmonisation s'inscrit également dans une dynamique internationale portée par l'ICH, qui vise à favoriser la convergence des exigences scientifiques et techniques applicables au développement et à l'enregistrement des médicaments entre les principales régions réglementaires [49]. À côté de ces textes harmonisés au niveau international, l'UE élabore également ses propres guidelines, en complément des guidelines ICH, notamment pour les médicaments de thérapie innovante (ATMP) [51] et les médicaments pédiatriques, [9] qui font l'objet d'un cadre européen spécifique avec le règlement (CE) n° 1901/2006 et les exigences relatives aux plans d'investigation pédiatrique. [9][52], ou encore des biosimilaires, pour lesquels l'EMA a développé un corpus de guidelines spécifiques depuis 2005. [53]

L'ensemble de ces instruments (le cadre juridique commun, structure documentaire harmonisée et le corpus de guidelines scientifiques) contribue à assurer une comparabilité élevée des évaluations scientifiques réalisées par les différentes autorités réglementaires européennes. Les dossiers sont analysés selon des standards méthodologiques similaires et selon une organisation documentaire identique, ce qui permet aux autorités nationales des États membres et à l'EMA d'interpréter les données scientifiques dans un cadre partagé.

Cette comparabilité scientifique s'inscrit dans un modèle de gouvernance reposant sur ce que la Commission européenne qualifie officiellement de « réseau européen de réglementation des médicaments » (European medicines regulatory network), défini dans le rapport COM (2021) 497 comme le partenariat formé par la Commission, l'EMA et les autorités nationales des États membres pour remplir leurs obligations en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments [43]. Les évaluations scientifiques sont fréquemment conduites de manière collaborative, notamment par la désignation de rapporteurs et de co-rapporteurs issus de différentes autorités nationales au sein du CHMP, mécanisme provenant de l'article 62 du Règlement (CE) n° 726/2004 qui prévoit que le CHMP désigne ces rapporteurs parmi ses membres issus des autorités nationales compétentes [2]. Ce fonctionnement en réseau favorise ainsi le partage d'expertise scientifique, la coordination entre autorités et l'harmonisation progressive des pratiques d'évaluation au sein de l'Union européenne.

II.2.B.3. Coordination de l'évaluation scientifique entre autorités

Avant d'examiner les mécanismes de coordination propres aux procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle, il est nécessaire de rappeler que la procédure centralisée constitue le degré maximal d'harmonisation procédurale atteint par le système européen. Instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93 puis reprise et consolidée par le règlement (CE) n° 726/2004, elle aboutit à une décision unique de la Commission européenne, juridiquement contraignante dans l'ensemble des États membres de l'Union et de l'EEE, fondée sur un avis scientifique unique du CHMP [2]. Il en résulte un résumé des caractéristiques du produit, une notice et un étiquetage identiques sur l'ensemble du territoire, la possibilité de divergence nationale est réduite au minimum, il reste la possibilité que des informations nationales supplémentaires peuvent figurer sur le conditionnement. Cette uniformité juridique et documentaire constitue un degré d'harmonisation significatif, par contraste avec

les procédures de MRP/DCP qui, bien que fondées sur un socle scientifique commun, conduisent à des autorisations nationales formellement distinctes.

Les procédures de MRP/DCP reposent sur un modèle différent d'harmonisation, la décision n'est pas prise à l'échelle supranationale, elle repose sur la coordination entre autorités nationales. Dans ces procédures, l'évaluation scientifique est réalisée par un État membre de référence (Reference member State ou RMS) dont l'analyse sert de base à l'examen du dossier par les autres États membres concernés par la procédure (Concerned Member States ou CMS). Ces procédures sont organisées principalement par l'article 28 de la Directive 2001/83/CE, tandis que les articles 29 à 34 encadrent la gestion des éventuels désaccords et les mécanismes d'arbitrage européen [1]. Si les CMS reconnaissent l'évaluation du RMS, ils autorisent le produit sur la base d'un dossier identique, sauf rares exceptions et particularités nationales.

Ces mécanismes permettent d'éviter la multiplication des évaluations scientifiques et de favoriser une convergence des décisions nationales. La MRP permet d'avoir une harmonisation procédurale dans laquelle les États membres s'engagent à accepter l'évaluation réalisée par l'autorité de référence sauf dans le cas d'un risque potentiel grave pour la santé publique, au sens de l'article 29, paragraphe 1, de la Directive 2001/83/CE [1]. Bien que les autorisations restent juridiquement nationales, ces procédures participent à l'harmonisation du marché du pharmaceutique européen. Elles peuvent également permettre une mise à disposition plus rapide d'un même médicament dans plusieurs États membres en reposant sur une évaluation scientifique commune. Cependant, la portée territoriale des procédures décentralisées reste limitée aux États membres concernés par la demande. Contrairement à la procédure centralisée, les procédures décentralisées ne permettent pas, à elles seules, une harmonisation à l'échelle de l'Union Européenne et de l'EEE. Cette limitation induit une réduction de leur capacité à assurer une disponibilité uniforme sur l'ensemble du marché européen.

La procédure nationale des différents États membres est elle-même encadrée par les exigences de la Directive 2001/83/CE :

- L'article 6, paragraphe 1, impose qu'aucun médicament ne peut être mis sur le marché sans une AMM délivrée conformément à la directive, l'article 8 (3) et l'annexe I, encadrent le contenu du dossier
- L'article 26, paragraphe 1, fixe les principaux motifs scientifiques de refus

- L'article 126 limite les motifs de refus, de suspension ou de retrait aux cas prévus par la directive

Par conséquent, même lorsqu'une AMM est délivrée par une autorité nationale d'un Etat membre de l'UE, cette autorisation reste soumise à un cadre européen commun. De plus, une autorisation nationale peut servir de base au lancement d'une MRP, permettant ainsi une extension progressive à d'autres États membres.

Les analyses empiriques du fonctionnement des procédures européennes confirment l'efficacité de ce modèle de coordination. Une étude « An analysis of marketing authorisation applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe » parue dans « European Journal of Clinical Pharmacology » portant sur 10 392 procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle finalisées entre 2006 et 2013 montre que seule une proportion limitée de dossiers, soit 3,6 %, a nécessité l'activation d'un mécanisme formel de résolution des divergences. Dans la grande majorité des cas, les autorités nationales parviennent donc à un consensus scientifique sur la base de l'évaluation réalisée par l'État membre de référence, ce qui témoigne du niveau élevé de convergence scientifique au sein du système européen d'autorisation des médicaments. [60] Les évaluations du système réglementaire européen menées par la Commission européenne soulignent que ce mécanisme contribue à partager l'expertise scientifique entre autorités nationales et à améliorer l'efficacité globale du processus d'autorisation au sein du marché intérieur. [55]

Dans l'étude de Škrnjug et al. (2019), il est indiqué que ce fonctionnement est décrit comme une forme de reliance regulation, dans laquelle les autorités réglementaires s'appuient sur l'évaluation scientifique réalisée par une autre autorité du réseau tout en conservant la possibilité de participer au processus d'examen collectif. [56] Les procédures de MRP/DCP reposent sur l'acceptation par les États membres de l'évaluation scientifique réalisée par une autorité de référence, ce qui permet de mutualiser l'expertise scientifique des autorités nationales et de limiter la multiplication des évaluations réglementaires. La coordination scientifique entre autorités nationales contribue ainsi à renforcer la cohérence et l'efficacité du système européen d'AMM.

Cependant, des divergences d'évaluation peuvent apparaître entre autorités nationales lors de l'examen d'un dossier, le système européen prévoit des mécanismes spécifiques destinés à résoudre ces désaccords et à préserver l'unité du cadre réglementaire européen. Ces mécanismes seront examinés dans la section suivante.

II.2.B.4. Mécanismes de résolution des divergences

Les mécanismes de résolution des divergences concernent principalement les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Dans la procédure centralisée, l'évaluation scientifique est conduite directement au niveau de l'Union par le CHMP de l'EMA. [57] Les possibles désaccords entre experts sont alors traités dans le cadre des délibérations internes, l'avis est recherché par consensus, si cela n'est pas possible, il est adopté à la majorité absolue, les positions divergentes étant mentionnées dans l'avis (Article 6 et 8 du Rules of Procedure du CHMP) . La décision finale de la Commission européenne repose sur cet avis scientifique, ce qui limite la possibilité de divergences entre États membres. [12] À l'inverse, dans les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle, l'intervention de plusieurs autorités nationales peut conduire à l'apparition de désaccords lors de l'évaluation scientifique, ce qui justifie l'existence de mécanismes spécifiques destinés à les résoudre.

L'instance de premier niveau pour la résolution des désaccords intervient au niveau du CMDh. Institué par l'article 27 de la directive 2001/83/CE, il rassemble les représentants des autorités compétentes de chaque État membre et constitue le principal forum de discussion scientifique dans les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle. Il intervient lorsque des objections sont formulées par un CMS, notamment au titre d'un risque potentiel grave pour la santé publique (Potential Serious Risk to Public Health ou « PSRPH »), l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE encadrant strictement cette notion. [1] Un PSRPH est défini juridiquement comme une situation où il existe une probabilité significative qu'un danger grave, résultant de l'utilisation d'un médicament dans le cadre de son usage prévu, affecte la santé publique [58]. Lorsqu'au 210^e jour d'une DCP, un ou plusieurs CMS maintiennent une objection PSRPH, le RMS est tenu de saisir le CMDh. Une période de 60 jours calendaires s'ouvre alors. Durant cette période, le CMDh examine les points de désaccord. L'objectif de cette phase est de parvenir à un consensus entre les autorités nationales, sans recourir immédiatement à un arbitrage formel au niveau européen.

La médiation au CMDh inclut des échanges techniques, le demandeur ayant le droit de présenter sa position par écrit, et pouvant être invité à fournir des explications orales devant le groupe de coordination. Ces sessions permettent aux experts nationaux de poser des questions au demandeur et au RMS pour examiner les points litigieux. [59] L'étude

d'Ebbers et al. confirme également le rôle central du CMDh dans la résolution des désaccords au sein des procédures de MRP/DCP avec 72% de résolutions des désaccords par consensus. [60]

Si au terme des 60 jours, un consensus (qu'il soit négatif ou positif) ne peut être atteint entre les Etats membres, la médiation du CMDh est considérée comme ayant échoué. L'EMA est informée de la situation, et le dossier est transmis au CHMP. Son intervention dans les procédures de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE afin que soit appliquée la procédure prévue aux articles 32 à 34 de cette même directive. [1] Dans ce cas, la procédure entre dans une phase d'arbitrage scientifique au niveau de l'UE. Une fois saisi, le CHMP lance une procédure d'évaluation scientifique du désaccord et adopte un avis dont le but est d'obtenir une décision harmonisée. Le président du CHMP désigne un rapporteur et un co-rapporteur.

Le CHMP examine alors le dossier, particulièrement les points de désaccord PSRPH identifiés durant la phase CMDh. Il adopte un avis scientifique destiné à résoudre le désaccord entre les autorités nationales. Cet avis sert ensuite de base à l'adoption d'une décision juridiquement contraignante par la Commission européenne. Cette décision s'impose aux États membres concernés.

La saisine du CHMP est une étape importante pour les demandeurs d'AMM, car elle aboutit à une position scientifique publique sur les points de désaccord qui ont été soumis. Le CHMP émet une recommandation scientifique et non une décision juridique. Dans le système institutionnel de l'UE, la Commission européenne adopte la décision juridiquement contraignante à l'issue de l'arbitrage, les États membres concernés doivent ensuite accorder, retirer ou modifier les AMM nationales conformément à cette décision. La décision adoptée par la Commission est juridiquement contraignante pour tous les États membres concernés par la procédure. Cela signifie que :

- Si la Commission décide que le médicament doit être autorisé, le RMS et les CMS qui s'y opposaient initialement doivent accorder l'AMM ou prendre les mesures nécessaires dans les 30 jours suivant la notification de la décision
- Si la Commission conclut au refus de l'autorisation, aucun des États membres concernés par la procédure ne peut délivrer l'AMM pour cette demande.

- Les CMS doivent se conformer strictement aux annexes de la décision concernant le RCP, la notice et l'étiquetage, assurant ainsi une harmonisation de l'information produit entre Etats membres [61] [62]

Bien que la Commission puisse théoriquement s'écarter de l'opinion du CHMP pour des motifs juridiques ou d'intérêt général, si elle entend le faire, elle doit fournir une justification détaillée. Par conséquent, si l'EMA possède l'autorité scientifique, la Commission européenne possède la compétence juridique et décisionnelle finale. [2]

Dans les procédures MRP/DCP, il existe la possibilité pour le demandeur de retirer sa demande d'AMM dans un ou plusieurs Etats membres avant que la procédure n'aboutisse. Ce retrait est une décision du laboratoire. Cela peut arriver lorsqu'un ou plusieurs CMS soulèvent des objections susceptibles de compromettre la procédure ou d'exiger des réponses complémentaires. Cependant, ce retrait ne permet pas toujours d'éviter la médiation du CMDh : lorsqu'un retrait intervient en phase avancée et/ou qu'un PSRPH a été soulevé, notamment en phase II de la DCP, alors le retrait n'empêche pas la poursuite de la discussion au CMDh, et par conséquent, l'ouverture d'un referral. Un retrait intervenant tôt dans la procédure peut éviter que le désaccord ralentisse l'évaluation en retirant la demande dans des Etats « bloquants » [61] [62]

Dans l'étude « An analysis of marketing authorisation applications via the mutual recognition and decentralised procedure in Europe » (2015) il est indiqué que les MRP aboutissent plus fréquemment à une saisine du CMDh que les DCP. Selon les auteurs, une explication possible est que dans une MRP l'existence d'une AMM nationale et d'un RCP déjà approuvé peut rendre le RMS moins favorable à accepter certaines modifications. À l'inverse, dans une DCP, l'absence d'AMM préexistante offre une meilleure flexibilité, le demandeur peut retirer sa demande plus facilement en réponse à des objections et redéposer sa demande ultérieurement.

Les statistiques d'implication des Etats membres dans les désaccords sont variables. Les pays qui sont souvent RMS sont logiquement plus exposés aux contestations des CMS. Les Pays-Bas, l'Allemagne, le Danemark, la Suède et le UK (Historiquement) agissaient comme RMS pour environ 78% des dossiers aboutissant à une saisine. [60]

L'évolution des données et statistiques montre une baisse constante des saisines. En 2006, environ 14,5% des dossiers MRP/DCP finissaient en médiation au CMDh, contre seulement 1,6% en 2013. Cette tendance peut s'expliquer par la publication de nom-

breuses lignes directrices scientifiques (notamment sur la bioéquivalence et les PSRPH) qui harmonisent les attentes des agences nationales avant même le dépôt du dossier, permettant une meilleure préparation des demandeurs, mais également grâce à l'apprentissage réglementaire progressif des entreprises et des autorités. [60]

Ce système est conçu comme un entonnoir, la grande majorité des dossiers sont approuvés par consensus direct entre le RMS et les CMS, seule une partie nécessite l'intervention du CMDh, et une part plus faible encore, portant sur des désaccords scientifiques profonds, est portée devant le CHMP et la Commission européenne. Pour le demandeur, le choix du RMS peut être stratégique dans l'anticipation des objections (notamment PSRPH).

Ces mécanismes d'arbitrage s'inscrivent plus largement dans le cadre des procédures de referral prévues par la directive 2001/83/CE [1] et le règlement (CE) n° 726/2004 [2]. Les referrals constituent des procédures d'examen au niveau européen permettant d'harmoniser les conditions d'autorisation d'un médicament lorsqu'une divergence apparaît entre États membres ou lorsqu'un enjeu de santé publique nécessite une évaluation scientifique coordonnée [63]. Ils peuvent être déclenchés à différents stades du cycle de vie du médicament, y compris après l'AMM. Dans cette perspective, les referrals jouent un rôle d'harmonisation corrective, en permettant d'harmoniser les conditions d'autorisation dans les différents États membres.

Les mécanismes de résolution des divergences constituent un élément essentiel dans l'harmonisation du système européen. La combinaison de la médiation entre autorités nationales, et arbitrage scientifique au niveau européen pour les procédures de MRP/DCP, cela permet de préserver la cohérence réglementaire ainsi qu'un niveau élevé de protection de la santé publique. Ces éléments contribuent ainsi à renforcer l'harmonisation procédurale du système d'AMM.

Les statistiques, accessibles sur le site du HMA, confirment cette tendance à la réduction des conflits et à la prédominance du consensus. [64]

II.2.B.5. Prévisibilité des calendriers réglementaires

Les procédures européennes d'AMM reposent sur des calendriers réglementaires harmonisés, décrits dans la partie I. Ce cadre commun constitue une donnée de prévisibilité importante pour les demandeurs opérant simultanément dans plusieurs États membres.

Les données publiées dans le rapport annuel de l'EMA pour 2023 permettent de mesurer l'effet concret de ces calendriers d'évaluation : le temps total global requis pour la procédure centralisée du début du processus d'évaluation à l'adoption d'une décision par la Commission européenne s'élevait en moyenne à 465 jours en 2023, soit une valeur stable par rapport à 2022 (461 jours). Pour les médicaments ayant bénéficié d'un conseil scientifique préalable, le temps total était réduit à 430 jours, et pour les médicaments évalués dans le cadre d'une évaluation accélérée, la durée totale tombait à 215 jours, soit une réduction de plus de 8 mois par rapport à la durée moyenne de 465 jours observée en 2023. [39]

Ces chiffres démontrent le bénéfice du cadre réglementaire harmonisé et scientifique sur l'efficacité procédurale. Un point important doit être souligné : le délai d'évaluation réglementaire n'est pas équivalent au délai d'accès effectif du patient au médicament. Entre l'AMM et la disponibilité effective du médicament dans un pays donné, plusieurs mois à années peuvent s'écouler du fait des processus d'évaluation médico-économique et/ou de la valeur thérapeutique ajoutée, ainsi que des décisions nationales de prix et de remboursement. Les calendriers harmonisés constituent donc une condition nécessaire mais non suffisante pour avoir un accès rapide des patients aux traitements.

La prévisibilité des calendriers réglementaires constitue ainsi un acquis de l'harmonisation procédurale. Elle facilite la planification des dépôts et des lancements par les industriels, sans pour autant garantir l'accès effectif des patients, qui dépend ensuite des décisions nationales de prix, de remboursement et de mise à disposition.

II.2.B.6. Harmonisation du cycle de vie : pharmacovigilance, maintenance réglementaire et conformité

L'harmonisation procédurale du système européen d'autorisation des médicaments ne s'arrête pas à l'AMM. Elle s'étend à l'ensemble du cycle de vie réglementaire du médicament, à travers un ensemble de mécanismes post-AMM destinés à assurer la surveillance des produits une fois sur le marché, une gestion harmonisée des modifications de l'autori-

sation et un contrôle coordonné de la conformité industrielle. Cela prolonge les effets de l'harmonisation au-delà de l'autorisation initiale.

La pharmacovigilance européenne

Le cadre européen de pharmacovigilance a été profondément renforcé par la Directive 2010/84/UE qui modifie la Directive 2001/83/CE en matière de pharmacovigilance [65] [66] et le Règlement (UE) n° 1235/2010 qui modifie le Règlement 726/2004 en matière de pharmacovigilance également [67], complétés par le Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 [68]. L'un des apports majeurs de cette réforme se situe dans son champ d'application, car les règles de pharmacovigilance s'imposent à l'ensemble des médicaments autorisés dans l'UE, indépendamment de la procédure d'autorisation initiale. Ce principe contribue directement à l'harmonisation du système en assurant une surveillance coordonnée des risques à l'échelle européenne.

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) occupe un rôle central dans la pharmacovigilance européenne. Il est chargé d'évaluer les principaux aspects de la gestion des risques des médicaments, il examine notamment les signaux de sécurité, les plans de gestion des risques, les études de sécurité post-AMM et certaines questions relatives aux systèmes de pharmacovigilance [13].

L'article 24(1) du Règlement n°726/2004 prévoit que l'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met en place une base de données et un réseau de traitement des données, appelé EudraVigilance, pour collecter notamment les informations sur les effets indésirables suspectés [2]. Cela permet de centraliser les déclarations d'effets indésirables transmises par les titulaires d'AMM et les autorités nationales, aussi bien pour la procédure centralisée que nationale, de plus l'utilisation d'un format commun pour les données de sécurité permet leur exploitation à l'échelle du réseau européen, renforçant la capacité de détection et d'analyse des signaux. Cette standardisation communautaire et technique constitue un élément clé de l'harmonisation, en établissant un langage commun entre les différents acteurs du système. [69]

Au-delà de la détection des risques, l'harmonisation du cycle de vie se manifeste également dans leur évaluation et leur gestion. La procédure de PSUR Single Assessment (PSUSA) organise une évaluation unique des rapports périodiques de sécurité pour les médicaments contenant la même substance active ou même combinaison de substance active, y compris lorsque leurs AMM relèvent de procédures différentes. [70] Ce méca-

nisme permet de tendre vers une harmonisation de l'information/produit au niveau de l'UE/EEE.

Les variations et le worksharing : harmonisation de la maintenance réglementaire

L'harmonisation post-AMM se manifeste également à travers les règles applicables aux modifications post-autorisation, dites variations, harmonisées par le Règlement (CE) n° 1234/2008 [71], modifié de façon importante par le Règlement délégué (UE) 2024/1701, applicable depuis le 1er janvier 2025 [72] et dont les nouvelles lignes directrices opérationnelles sont entrées en vigueur le 15 janvier 2026. [73]

Son principe est le suivant : lorsqu'un titulaire d'AMM doit soumettre la même modification pour plusieurs AMM, une demande unique est déposée et examinée par une seule autorité de référence agissant pour l'ensemble des autorités concernées, évitant ainsi la multiplication des évaluations. Depuis la réforme de 2025, ce mécanisme n'est plus optionnel : le worksharing est désormais obligatoire lorsque la même variation de type IB ou II, ou le même groupe de variations, sans extension d'AMM, affecte plusieurs AMM du même titulaire dans plus d'un Etat membre. [72][74]

Cependant, son application varie selon la nature des AMM. Lorsqu'au moins un médicament centralisé est inclus dans la procédure, l'EMA agit automatiquement comme autorité de référence pour l'ensemble des autorités nationales, y compris pour les médicaments nationaux inclus dans le même dossier. Ce mécanisme mixte diminue la frontière entre les voies centralisées et nationales, l'EMA agit comme autorité de référence et coordonne l'évaluation de la variation, cependant les autorités nationales demeurent compétentes pour modifier les AMM nationales concernées. [74] Lorsque la procédure ne concerne que des médicaments par voie nationale, l'autorité de référence est une NCA (National Competent Authorities) désignée selon les règles du CMDh ce qui préserve une évaluation décentralisée. [75]

Une limite persiste concernant les extensions d'AMM, qui sont les modifications les plus profondes dans le cycle de vie d'un médicament, en effet certains changements, tel que la forme pharmaceutique, la voie d'administration ou le dosage, sont exclus du mécanisme de worksharing. Les extensions d'AMM sont évaluées selon la même procédure que celle ayant conduit à l'AMM initiale, ce qui limite l'application du worksharing à des variations ne constituant pas des extensions. [71][76][74]

II.2.B.7. Effets empiriques de l'harmonisation procédurale sur l'accès aux traitements

Les acquis procéduraux examinés précédemment avec la standardisation documentaire, guidelines communes, coordination de l'évaluation, résolution des divergences et harmonisation du cycle de vie, ne constituent pas seulement des instruments administratifs, ils influencent aussi les conditions économiques et stratégiques dans lesquelles les industriels décident de lancer leurs médicaments dans l'UE. En réduisant certaines duplications réglementaires, le système européen peut diminuer le coût d'accès, les obstacles procéduraux à l'accès aux marchés nationaux, et favoriser des lancements plus rapides et potentiellement plus larges. La littérature empirique permet d'en mesurer partiellement les effets.

L'étude de Grünwald et Sardardt (2024) fait partie des recherches démontrant un lien direct entre l'intégration au système réglementaire européen, avec l'accès aux procédures de l'EMA, et l'accès à des nouvelles substances actives pour les patients des pays ayant rejoint l'UE [77]. Cette étude a utilisé une approche dite "de différences-en-différences échelonnées" (staggered difference-in-differences) afin d'analyser si le fait de faire partie de l'environnement réglementaire de l'EMA influence l'accès aux médicaments contenant de nouvelles substances actives. Pour ce faire, les données ont exploité les élargissements de l'UE sur 3 périodes différentes.

La variable mise en avant par l'étude est le délai de lancement des nouvelles substances actives. Le délai de lancement correspond au nombre de mois entre la première date de lancement observée en Europe, et la date de lancement nationale correspondante (méthode utilisant les données IQVIA).

Les données analysées sur 558 nouvelles substances actives indiquent une réduction moyenne significative du délai de lancement de 10,9 mois, avec 13,3 mois pour les nouvelles substances qui entrent dans le champ 'volontaire' de la procédure centralisée et non pas obligatoire.

Ces résultats apportent une validation empirique, mais partielle, de l'hypothèse selon laquelle l'intégration au système réglementaire européen et l'accès aux procédures de l'UE peuvent faciliter et accélérer le lancement de nouveaux médicaments. L'un des principaux arguments de cette étude est l'effet immédiat après l'adhésion, cela renforce l'interprétation d'un lien avec les mécanismes institutionnels et procéduraux, plutôt que d'effets éco-

nomiques à long terme, liés à la croissance ou à la convergence économique des pays nouvellement membres de l'UE. [77]

Dans une autre étude complémentaire de Büssgen & Stargardt (2022), réalisée sur des lancements pharmaceutiques internationaux entre 2000 et 2017 dans 30 pays Européens, les délais entre le premier lancement international d'un médicament et son lancement national ont été analysés sur chaque marché, la disponibilité globale des nouveaux médicaments a été mesurée en calculant la proportion de médicaments lancés internationalement qui étaient disponibles dans chaque pays au cours d'une période donnée. Il est notamment mentionné que le lancement d'un nouveau médicament est un déterminant important pour l'accès des patients, les retards de lancement pouvant compromettre un accès rapide à des traitements ayant un profil bénéfice-risque plus favorable par rapport à ceux déjà disponibles sur le marché, et avoir un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients en retardant leur accès à un nouveau traitement.

Les résultats démontrent une diminution générale du délai de lancement dans tous les pays analysés, il y a donc une amélioration globale des délais de lancement pour les médicaments sur le marché européen. Les auteurs attribuent principalement cette réduction des délais à des évolutions structurelles de l'industrie pharmaceutique, telles que la globalisation des marchés, l'amélioration des capacités organisationnelles des entreprises, les progrès logistiques et technologiques, ainsi qu'une intensification de la concurrence incitant les entreprises à lancer leurs produits plus rapidement. Si l'étude de Grünwald (2024) met en évidence un effet causal significatif de l'intégration européenne sur la réduction des délais de lancement des médicaments, les résultats de Büssgen & Stargardt (2022) suggèrent que cette amélioration s'inscrit également dans des dynamiques plus larges propres à l'industrie pharmaceutique, telles que la globalisation des marchés, les progrès technologiques et l'intensification de la concurrence [77][78].

Les effets positifs sont amplifiés par les mécanismes dérogatoires analysés dans la Partie I, dont l'impact sur les doit être mentionné. L'évaluation accélérée, prévue à l'article 14(9) du Règlement (CE) n° 726/2004 [2], permet de réduire le délai d'évaluation à 150 jours pour les médicaments présentant un intérêt majeur de santé publique, selon les données du rapport annuel de l'EMA pour 2023, avec une durée totale de procédure tombant à 215 jours pour les médicaments évalués dans ce cadre, contre 465 jours en moyenne en 2023 [39]. L'AMM conditionnelle peut permettre une autorisation plus précoce sur la base de données moins complètes. La phased review, et l'évaluation progressive des données (uti-

lisée sous la forme de rolling reviews durant la pandémie de COVID-19) est désormais expérimentée et peut raccourcir le délai d'évaluation.

Malgré ces bénéfices mesurables, et la validation empirique du rôle de l'intégration européenne dans la réduction des délais de lancement, certaines limites restent présentes sur l'harmonisation européenne et l'accès aux traitements des patients, ainsi qu'un manque de données empiriques sur les conséquences réelles des procédures d'AMM européennes.

II.2.C. Les limites des procédures et de l'harmonisation du système actuel

Les développements précédents ont montré que l'UE a construit, en l'espace de plusieurs décennies, un système d'autorisation des médicaments dont l'harmonisation est à la fois profonde et progressive. Ce système repose sur un socle scientifique commun, des procédures coordonnées, un format de documentation partagé, et une surveillance post-AMM harmonisée. Ces éléments prolongent l'harmonisation réglementaire au-delà de l'autorisation initiale, quelle que soit la voie d'accès mobilisée. Les données empiriques disponibles montrent que l'adhésion à l'UE et l'intégration dans l'environnement réglementaire de l'EMA sont associées à une diminution moyenne du délai de lancement de près de onze mois [77], Il faut souligner que la tendance générale est à une diminution des délais de lancement sur l'ensemble du marché européen, l'harmonisation réglementaire européenne ne peut être désignée comme seul facteur explicatif. [78]

Cependant, ces acquis procéduraux et l'harmonisation qui en découle, bien que significatifs, ne garantissent pas à eux seuls un accès effectif et équivalent des patients aux médicaments autorisés dans l'ensemble de l'UE. Une fois l'AMM obtenue, qu'elle soit centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou nationale, le médicament passe par de nouvelles procédures médico-économique où les décisions sont prises à l'échelle nationale. En effet, la mise à disposition effective du traitement auprès des patients dépend de processus qui relèvent des États membres : fixation du prix, évaluation de la valeur ajoutée thérapeutique, décision de remboursement, inscription sur les listes de médicaments pris en charge, recommandations thérapeutiques, ou encore organisation des circuits de distribution.

Cette distinction entre l'harmonisation réglementaire et les divergences en matière d'accès au marché et donc d'accès concret des patients aux traitements est fondamentale. Cela ne signifie pas un échec du système européen d'AMM, mais la conséquence d'un choix

délibéré dans la répartition des compétences entre l'UE et les États membres. C'est ce choix, ses conséquences empiriques et les tentatives récentes pour en atténuer les effets que cette prochaine section va examiner.

L'analyse portera d'abord sur la limite constitutionnelle de l'harmonisation européenne, liée à la répartition des compétences entre l'Union européenne et les États membres en matière de santé, notamment au regard de l'article 168 TFUE (II.2.C.1). Elle examinera ensuite les limites procédurales du système d'autorisation, tenant notamment à la coexistence de plusieurs voies d'AMM, aux divergences documentaires résiduelles et à l'absence de lien automatique entre l'AMM et la commercialisation effective des médicaments (II.2.C.2). Enfin, elle abordera les déterminants post-AMM des disparités d'accès, en particulier les décisions nationales de prix et remboursement, les stratégies de lancement des industriels et les différences d'attractivité entre marchés nationaux (II.2.C.3).

II.2.C.1. La limite constitutionnelle de l'harmonisation

La première limite est de nature constitutionnelle. Le droit de l'UE lui-même encadre la portée de l'harmonisation en matière de santé. L'article 168, paragraphe 7 du TFUE dispose que l'action de l'Union est menée dans le respect des responsabilités des États membres concernant la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux, y compris l'allocation des ressources qui leur sont consacrées. [79] Cette disposition établit une limite claire entre ce que l'UE peut harmoniser, c'est-à-dire l'évaluation scientifique du médicament, les procédures d'autorisation, la surveillance post-AMM, et ce qui reste principalement de la compétence des États membres, à savoir les décisions économiques et budgétaires qui conditionnent la prise en charge effective des médicaments par les systèmes de santé nationaux.

Concrètement, cette répartition des compétences signifie que les domaines suivants échappent en grande partie au champ de l'harmonisation européenne : la fixation des prix des médicaments, les critères et modalités de remboursement par les régimes d'assurance maladie, l'inscription sur les listes nationales de médicaments pris en charge, l'évaluation de la valeur ajoutée thérapeutique par les organismes nationaux d'évaluation des technologies de santé, les recommandations thérapeutiques nationales qui orientent la prescription, ainsi que l'organisation des circuits de distribution et de dispensation. Cet ensemble de paramètres, qui détermine si un médicament autorisé sera effectivement ac-

cessible et abordable pour les patients d'un État membre donné, relève en grande partie de la responsabilité nationale.

La Directive 89/105/CEE : La directive transparence

La principale mesure européenne qui encadre les processus nationaux de fixation des prix et de remboursement est la Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988, dite « directive transparence ». Cette directive n'harmonise pas les critères de fixation des prix, les niveaux de remboursement, ou les méthodologies d'évaluation économique utilisées par les États membres. Elle impose uniquement des obligations de transparence procédurale : les décisions de prix et de remboursement doivent être rendues dans des délais de 90 jours, les décisions d'inclusion dans les systèmes d'assurance maladie dans un délai de 90 jours, et le délai global peut atteindre 180 jours quand les décisions précédentes sont combinées ou successives, ces décisions doivent être fondées sur des critères objectifs et vérifiables, et être motivées en cas de refus afin de permettre un recours effectif. [29]

Cette directive confirme le choix opéré par le législateur européen au regard de la répartition des compétences prévue par les traités concernant l'harmonisation des décisions concernant le prix et le remboursement. La directive transparence constitue ainsi une obligation de moyens procéduraux, et n'impose pas une convergence des résultats.

Conséquence sur l'harmonisation européenne

La conséquence de cette architecture constitutionnelle est que les disparités d'accès observées après l'obtention de l'AMM ne peuvent être entièrement considérées comme des 'dysfonctionnements' du système européen, car cela relève des conséquences d'un choix institutionnel. L'harmonisation réglementaire a été poussée très loin, comme l'ont démontré les sections précédentes, mais une limite a été posée s'agissant de la prise en charge financière et de la décision d'usage dans les systèmes de santé nationaux.

Un même médicament peut ainsi bénéficier d'une AMM centralisée unique, d'un RCP harmonisé dans toute l'UE, d'une surveillance post-AMM coordonnée via EudraVigilance et le PRAC, et pourtant n'être ni disponible ni remboursé dans certains États membres, parce que les processus nationaux de prix et de remboursement n'ont tout simplement pas abouti, ou parce que le titulaire de l'AMM a choisi de ne pas commercialiser le produit dans les États membres en question.

Cette distinction entre les deux niveaux d'harmonisation, c'est-à-dire, celui des conditions juridiques et scientifiques de l'AMM et de son évaluation continue, et celui de l'accès concret des patients aux traitements, structure l'ensemble de l'analyse des sections suivantes consacrées à l'examen des limites procédurales du système d'autorisation et des déterminants qui les produisent.

II.2.C.2. Les limites procédurales du système d'autorisation

Si l'harmonisation procédurale, présentée dans les sections précédentes est réelle et progressive, il existe encore certains éléments de 'fragmentation'. En effet, l'architecture même du système européen d'AMM est fondée sur la coexistence de plusieurs voies d'AMM, ce qui produit des limites quant à l'harmonisation réglementaire et possiblement l'accès des patients.

Pour un même médicament ou des médicaments contenant la même substance active, plusieurs AMM peuvent avoir été délivrées à des époques différentes, et selon des procédures différentes. Il peut en résulter que les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les notices et les étiquetages d'un même médicament peuvent diverger d'un État membre à l'autre en termes d'indications autorisées, de posologie, de contre-indications ou d'avertissements.

Divergences documentaires résiduelles

Il existe une procédure de renvoi au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE dite « referral d'harmonisation » qui démontre l'existence de ces divergences [1]. Cette procédure peut être déclenchée lorsque des décisions divergentes ont été adoptées par les États membres (2 ou plus) concernant l'autorisation d'un médicament, afin de promouvoir l'harmonisation des autorisations au niveau de l'UE [80]. Le CMDh établit chaque année une liste de produits proposés pour harmonisation, transmise à la Commission européenne, ce qui confirme que le problème n'est pas limité à quelques cas isolés. [81]

Exemple de divergence :

- L'amitriptyline (Saroten), les RCP approuvés dans les États membres de l'UE présentaient des différences dans les indications approuvées, la posologie et les recommandations d'utilisation, ce qui a nécessité un renvoi au titre de l'article 30 initié par la Grèce en décembre 2015. [82]

- Pour le méropénem (Meronem), autorisé dans l'UE par des procédures nationales, certaines indications telles que les infections cutanées ou les infections du tractus urinaire n'étaient approuvées que dans certains États membres, et tous les États n'avaient pas autorisé le médicament pour l'usage pédiatrique, le CHMP a donc recommandé l'harmonisation du RCP, de l'étiquetage et de la notice. [83]

L'étude « Opalska et al. » publiée dans Eurosurveillance (2020), a analysé les procédures de referral au titre des articles 30 et 31 de la directive 2001/83/CE pour des antibiotiques entre 2007 et 2020, et documente des modifications apportées aux RCP, notamment concernant les indications thérapeutiques, les posologies, les contre-indications et les mises en garde. Ces résultats démontrent l'existence de divergences préexistantes dans les informations produit et le rôle des referrals comme mécanisme d'harmonisation corrective, en particulier pour favoriser un usage plus approprié des médicaments en question. [84]

Ces divergences de RCP ne sont pas sans conséquences pour les patients : un même médicament disponible dans plusieurs États membres, peut être prescrit pour des indications différentes, à des posologies différentes, avec des avertissements différents pour une même forme pharmaceutique et un socle scientifique commun. Le travail d'harmonisation conduit par le CMDh et les procédures de referral vise à réduire progressivement ces écarts, néanmoins cette procédure fonctionne de manière rétrospective, et ne couvre qu'un nombre limité de substances chaque année.

Coexistence des voies et risque ponctuel d'incohérence

La coexistence de plusieurs voies d'autorisation peut créer un risque d'incohérence en l'absence de coordination suffisante, lorsque des demandes d'AMM pour des génériques ou hybrides identiques ou similaires sont examinées par des procédures différentes. Cette situation est possible lorsqu'un médicament de référence est autorisé par procédure centralisée, alors qu'un générique ou un hybride est évalué dans le cadre d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle.

Ce risque a été identifié par l'EMA et le CMDh dans une guidance commune, qui prévoit des échanges entre le CHMP, le CMDh, les rapporteurs et les États membres de référence afin de favoriser une approche cohérente et de limiter les incohérences entre dossiers comparables, quand ceci est possible. Ce phénomène ne signifie pas une fragmen-

tation systématique du système européen, mais c'est un risque résiduel, encadré par des mécanismes de coordination entre autorités. [85]

Absence de lien entre l'AMM et l'obligation de commercialisation

La troisième limite procédurale pour l'accès des patients aux traitements est l'absence d'obligation de commercialisation après l'octroi d'une AMM. Dans le cas des médicaments en procédure centralisée la distinction entre AMM et commercialisation effective est issue de l'article 23a de la Directive 2001/83/CE et de l'article 13(4) du Règlement (CE) n°726/2004 qui imposent au titulaire d'AMM de notifier la date de mise sur le marché effective, et les cessations de commercialisation.

Cette absence de lien entre l'AMM et la commercialisation a un effet direct sur la disponibilité des médicaments. En effet, un médicament peut passer par l'ensemble du processus harmonisé (évaluation scientifique, coordination entre autorités, standardisation documentaire) et rester indisponible dans certains États membres, parce que le titulaire a fait le choix de ne pas y commercialiser son produit.

L'évaluation de la législation pharmaceutique européenne qui a été effectuée par la Commission européenne l'a constaté : les dispositions actuelles ne garantissent pas pleinement que les médicaments autorisés soient commercialisés dans l'ensemble des États membres, ce qui peut limiter l'accès équitable aux médicaments pour les pays de l'UE/EEE. [86]

La révision de la législation en cours a pour objectifs affichés de garantir que tous les patients de l'UE aient un accès plus rapide et plus équitable à des médicaments sûrs, efficaces et abordables. [86] Dans le cadre du paquet pharmaceutique (Pharma package) la Commission européenne a déposé le 26 avril 2023, une proposition de directive et une proposition de règlement visant à réformer la législation pharmaceutique de l'UE. Durant l'élaboration de ces textes, le Conseil de l'Union européenne a introduit des modifications, notamment l'article 56a destiné à renforcer le lien entre l'AMM et la disponibilité effective des médicaments dans les États membres. Cet article prévoit qu'un État membre peut demander au titulaire d'AMM de mettre le médicament sur son marché, mais également de l'approvisionner, et d'exiger le dépôt d'une demande de prix/remboursement afin de couvrir les besoins des patients. Les médicaments doivent toujours bénéficier d'une protection réglementaire ou d'une exclusivité de marché cependant. [87]

Les limites procédurales n'expliquent pas à elles seules l'ampleur des disparités d'accès observées entre États membres. Celles-ci s'expliquent également par des déterminants qui opèrent dans le domaine du post-AMM, dans un cadre qui relève des compétences nationales que l'article 168 du TFUE préserve. [86]

II.2.C.3. Les déterminants des disparités : le post-AMM

Les procédures d'AMM européennes produisent des autorisations harmonisées, mais l'accès effectif des patients dépend de processus qui se situent en dehors de leur périmètre. Bien que ces facteurs relèvent en partie de l'économie de la santé, ils doivent être précisés car ils conditionnent l'accès aux traitements.

L'indicateur W.A.I.T (Waiting to Access Innovative Therapies), produit annuellement par l'EFPIA sur la base de données IQVIA, qui mesure le délai entre l'AMM centralisée et la disponibilité des médicaments pour les patients. Les données (W.A.I.T. Indicator 2025, publié en mai 2026, portant sur 168 médicaments innovants autorisés entre 2021 et 2024) révèlent un délai moyen de 597 jours et un délai médian de 532 jours. Les écarts entre États membres sont très élevés, avec des délais médians allant de 56 jours en Allemagne à 1201 jours en Roumanie. À la date de clôture des données de l'étude, moins de la moitié (45 %) des médicaments innovants autorisés par procédure centralisée étaient répertoriés comme disponibles pour les patients dans l'UE en moyenne. Il convient de préciser que l'indicateur W.A.I.T mesure la disponibilité et/ou l'inscription sur des listes de remboursement selon les définitions nationales, pas uniquement l'obtention de l'AMM [4]

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces écarts, dont une part importante se situe en post-AMM. Selon la source EFPIA une nouvelle fois, les retards et l'indisponibilité des médicaments innovants résultent de facteurs multiples : l'hétérogénéité des processus nationaux d'évaluation des médicaments et de remboursement, divergences dans l'appréciation de la valeur thérapeutique, contraintes budgétaires, délais nationaux de décisions. Chaque État membre dispose de ses propres procédures, organismes et critères d'évaluation et de remboursement. Un même médicament, autorisé au niveau européen et évalué sur la base des mêmes données cliniques, peut faire l'objet de conclusions différentes et donc divergentes, d'un pays à l'autre. [88]

Le deuxième est l'effet du prix de référence externe (External Reference Pricing, ERP). Ce mécanisme, par lequel le prix d'un médicament dans un pays est influencé en fonction des prix dans d'autres pays, ce mécanisme incite les entreprises à retarder le lancement dans

les pays à « bas prix » pour ne pas compromettre leurs revenus dans les marchés dits "de référence". Selon Kanavos et al. (2020), l'ERP peut contribuer à la maîtrise des coûts à court terme, mais ces baisses de prix peuvent aussi réduire la disponibilité des médicaments, provoquer des retards de lancement ou conduire à des retraits de produits dus à la stratégie des laboratoires. [89] Tandis que, Maini et Pammolli (2023) démontrent que l'ERP peut agir comme un frein à l'entrée des médicaments innovants, en augmentant les délais de lancement dans certains pays européens à plus faible revenu, notamment les pays d'Europe de l'Est. [90]

Le troisième est lié aux deux premiers : les différences de pouvoir d'achat et de budgets de santé entre États membres rendent certains marchés moins attractifs pour les entreprises. [88]

Ce constat est essentiel pour situer les procédures d'AMM. Elles produisent une harmonisation de l'évaluation scientifique et de l'autorisation, mais cette harmonisation est une condition nécessaire et non suffisante de l'accès effectif aux traitements. Les déterminants post-AMM amplifient les limites procédurales identifiées dans la section précédente, en particulier l'absence d'obligation de commercialisation. Cependant, cette limite doit être nuancée au regard de la réforme pharmaceutique en cours, qui prévoit, dans certaines conditions, la possibilité pour un État membre de demander à un titulaire d'AMM de mettre son médicament à disposition sur son marché, sous peine pour ce titulaire de perdre, dans cet État membre, le bénéfice de certaines protections attachées à son autorisation.

II.2.D. Les réponses et modifications possibles : La révision de la législation pharmaceutique

Cette section examinera les réponses envisagées aux limites du système européen d'AMM. Elle analysera d'abord la révision de la législation pharmaceutique générale, qui vise notamment à moderniser les procédures et à renforcer la disponibilité des médicaments (II.2.D.1). Une partie sera ensuite dédiée au règlement HTA, qui prolonge l'harmonisation au stade post-AMM sans remettre en cause la compétence nationale en matière de prix et remboursement (II.2.D.2). Une synthèse distinguera les limites propres au système d'AMM de celles liées aux éléments post-AMM (II.2.D.3).

II.2.D.1. La révision de la législation pharmaceutique générale

La révision de la législation pharmaceutique générale peut constituer une réponse aux limites procédurales identifiées dans les sections précédentes. Présentée par la Commission européenne en avril 2023, elle vise à remplacer et à moderniser les principaux textes du cadre actuel, en particulier la Directive 2001/83/CE et le Règlement (CE) n° 726/2004. Après l'adoption de la position du Parlement européen en avril 2024 et du mandat de négociation du Conseil en juin 2025, un accord politique provisoire entre le Parlement et le Conseil est intervenu le 11 décembre 2025. Les textes doivent encore être formellement adoptés avant leur publication au Journal officiel. Une entrée en vigueur est attendue en 2026 et une phase de transition prévue jusqu'en 2028. [37]

Cette réforme confirme que les institutions européennes identifient plusieurs limites du cadre actuel : complexité procédurale, charge administrative, accès inégal aux médicaments, difficultés d'approvisionnement et nécessité de maintenir l'attractivité du secteur pharmaceutique européen. Elle vise ainsi à moderniser les procédures d'autorisation, à réduire certaines charges réglementaires, à renforcer la sécurité d'approvisionnement et à améliorer la disponibilité des médicaments pour les patients dans l'Union selon les éléments identifiés dans ces textes. [37]

Cette révision est directement en lien avec la problématique, notamment la nécessité de renforcer le lien entre l'AMM et la disponibilité effective des médicaments. L'accord prévoit un nouveau régime de protection réglementaire, articulé autour d'une période de huit ans de protection des données et d'un an de protection du marché, avec des extensions possibles pour certains médicaments innovants. Il est également prévu que des mécanismes permettent d'améliorer la disponibilité des médicaments, avec la possibilité pour les États membres de demander aux titulaires d'AMM de fournir certains médicaments bénéficiant d'une protection réglementaire en quantités suffisantes pour répondre aux besoins des patients. [87]

La réforme ne supprime toutefois pas la distinction fondamentale entre autorisation réglementaire et accès effectif. Les décisions de prix, de remboursement et d'organisation des soins demeurent de la compétence des États membres. Elle ne constitue donc pas une harmonisation complète de l'accès aux traitements, mais plutôt une tentative de renforcer les effets concrets de l'harmonisation réglementaire, en agissant sur certains facteurs de fragmentation procédurale, de disponibilité et de sécurité d'approvisionnement.

II.2.D.2. Le règlement HTA

Parallèlement à la révision de la législation pharmaceutique générale, d'autres initiatives cherchent à atténuer les disparités d'accès en agissant sur les déterminants post-AMM identifiés précédemment.

Le Règlement (UE) 2021/2282 [91] relatif à l'évaluation des technologies de santé, adopté le 15 décembre 2021 et applicable progressivement à partir de janvier 2025 démontre les difficultés entre la volonté d'approfondir l'harmonisation et le maintien de frontière constitutionnelle. Ce règlement introduit des évaluations cliniques conjointes au niveau européen, réalisées par un groupe de coordination composé de représentants des États membres, afin de fournir une analyse scientifique concernant les nouvelles substances actives destinées au traitement du cancer au cours d'une demande d'AMM par procédure centralisée, ainsi que les médicaments de thérapie innovante (ATMP), avant une extension progressive à l'ensemble des médicaments centralisés pour 2030. [92]

Cependant, ce règlement prend soin de limiter explicitement sa propre portée. Son considérant 14 rappelle que, conformément à l'article 168 du TFUE, les États membres demeurent responsables de la définition de leur politique de santé, de l'organisation et de la fourniture des soins, ainsi que de l'allocation des ressources qui y sont consacrées. Le règlement précise en conséquence que les évaluations cliniques conjointes ne doivent ni porter atteinte au pouvoir discrétionnaire des États membres dans l'appréciation de la valeur ajoutée clinique d'une technologie de santé, ni prédéterminer leurs décisions ultérieures en matière de tarification et de remboursement [91]. Autrement dit, même lorsqu'une évaluation clinique est conduite conjointement, chaque État membre conserve la liberté de déterminer si et à quelles conditions le médicament sera remboursé sur son territoire.

Le Règlement HTA représente donc un approfondissement dans l'harmonisation scientifique, parallèlement à l'évaluation concernant la qualité-sécurité-efficacité, harmonisée par les procédures d'AMM, c'est désormais une partie de l'évaluation clinique qui fait l'objet d'une coordination européenne. Une séparation persiste dans la répartition des compétences cependant, l'UE harmonise bien une étape supplémentaire du processus évaluatif, mais les décisions économiques et budgétaires qui en découlent demeurent établies au niveau national.

II.2.D.3. Synthèse

L'analyse des limites du système européen d'AMM met ainsi en évidence deux niveaux distincts de contraintes. Le premier relève de l'architecture procédurale elle-même avec la coexistence de plusieurs voies d'AMM, ce qui crée des divergences résiduelles entre les RCP et l'information produit des différents Etats, et l'absence de lien direct entre l'AMM et la commercialisation effective. La réforme pharmaceutique européenne vise précisément à atténuer certaines de ces limites, notamment par l'élargissement du champ de la procédure centralisée, la réduction des délais d'évaluation et l'introduction d'incitations liées à la disponibilité des médicaments dans l'Union.

Le second niveau relève de facteurs situés dans le domaine du post-AMM, notamment les procédures nationales concernant le prix et remboursement, stratégies industrielles de lancement, différences de pouvoir d'achat et d'attractivité économique entre États membres. Ces déterminants échappent en grande partie aux procédures d'AMM et relèvent de la frontière constitutionnelle posée par l'article 168, paragraphe 7, du TFUE. Ils expliquent pourquoi l'harmonisation réglementaire, bien qu'avancée, ne suffit pas à garantir un accès équivalent des patients aux traitements.

Ce constat permet d'amener l'analyse vers des facteurs externes au système de l'Union. Le Brexit constitue à cet égard un cas révélateur, car il permet d'observer les conséquences de la sortie d'un système réglementaire intégré et la mise en place de mécanismes alternatifs fondés davantage sur la coopération internationale et la reliance que sur l'intégration institutionnelle, comme celle de l'Union Européenne. L'examen du cas du Royaume-Uni, puis de certains États européens non membres de l'UE, permettra ainsi de mieux distinguer les bénéfices et les limites du modèle européen et de son modèle pharmaceutique.

Partie III. Défis actuels : Cas du brexit et des pays hors UE

Cette troisième partie examinera, dans un premier temps, les conséquences du Brexit sur la séparation entre le Royaume-Uni et le réseau européen des médicaments, ainsi que les nouvelles voies d'autorisation mises en place par la MHRA (III.1). Elle analysera ensuite les modèles applicables à certains pays européens hors Union européenne, en distinguant les États de l'EEE, fortement intégrés au système européen, et la Suisse, qui repose sur une autonomie réglementaire articulée à des mécanismes de coopération internationale

(III.2). Cette comparaison permettra d'évaluer la portée et les limites du modèle européen d'harmonisation pharmaceutique.

L'analyse portera d'abord sur les conséquences immédiates du Brexit, avec la séparation du Royaume-Uni du réseau européen des médicaments et la nécessité de reconstruire un cadre réglementaire autonome (III.1.A). Elle examinera ensuite les nouvelles voies d'autorisation mises en place par la MHRA depuis 2021 (III.1.B). Une section spécifique sera dédiée à la situation de l'Irlande du Nord et aux effets du Windsor Framework.

III.1. Le Royaume-Uni post-Brexit : rupture et reconstruction réglementaire

Le système européen d'AMM a une portée géographique délimitée par le périmètre de l'UE et de l'EEE, au-delà duquel les procédures d'AMM européennes n'ont pas d'effet juridique. Les médicaments destinés aux marchés situés hors de cet espace doivent faire l'objet de procédures distinctes, conduites par des autorités réglementaires indépendantes selon leurs propres exigences et lois, même lorsque le socle scientifique international (ICH notamment) favorise une convergence des standards en matière d'évaluation scientifique. [49]

Le Royaume-Uni a officiellement quitté l'UE le 31 janvier 2020. Cet événement constitue, du point de vue du droit de l'Union, une première historique : c'est la première mise en œuvre effective de la procédure de retrait prévue à l'article 50 du TUE et le premier départ d'un État membre de l'UE depuis sa fondation. [93] Le Brexit offre ainsi un test 'empirique' de la valeur du réseau européen, et permet d'observer ce qui doit être reconstruit et/ou copié lorsqu'un État décide de quitter l'UE.

Chronologie réglementaire du Royaume-Uni post-Brexit dans le domaine des médicaments : Le tableau ci-dessous synthétise les principales étapes de la réorganisation du cadre réglementaire britannique après le Brexit, afin de situer les développements consacrés à la rupture avec le réseau européen, aux nouvelles voies d'autorisation britanniques et au cas particulier de l'Irlande du Nord.

Période	Événement	Effet réglementaire
31 janvier 2020	Sortie officielle du Royaume-Uni de l'Union Européenne	Le Royaume-Uni cesse d'être un État membre de l'UE, et bénéficie d'une période de transition jusqu'au 31 décembre 2020
1 ^{er} janvier 2021	Application du Protocole sur l'Irlande/l'Irlande du Nord	Les règles européennes continuent de s'appliquer partiellement aux médicaments destinés à l'Irlande du Nord, alors que la Grande-Bretagne relève du régime britannique

	Mise en place de l'European Commission Decision Reliance Procedure (ECDRP)	La MHRA peut s'appuyer sur une décision d'AMM de la Commission européenne pour délivrer des AMM en Grande-Bretagne
1 février 2021	Fin de la période de transition	Le Royaume-Uni devient un Etat tiers au regard du droit de l'UE, les décisions européennes cessent d'avoir des effets automatique en Grande-Bretagne
Période 2021	Mise en place du Mutual Recognition / Decentralised Reliance Procedure (MRDCRP)	La MHRA peut prendre en compte les autorisations issus des procédures d'AMM MRP/DCP afin de délivrer une AMM en Grande-Bretagne
	Développement des voies nationales britanniques	La MHRA met en place ses propres mécanismes d'évaluation
	Mise en place de l'Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP)	L'ILAP est un dispositif d'accompagnement précoce des médicaments innovants : ce n'est pas une procédure d'AMM
	Coopérations internationales	Le Royaume-Uni participe à des mécanismes tels que Project Orbis et l'Access Consortium, fondés sur la coopération et le partage d'évaluation entre autorités réglementaires
1 ^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2024	Coexistence des licences PLGB, PLNI et dans certains cas UK-Wide	Durant cette période, les autorisations peuvent différer entre la Grande-Bretagne et l'Irlande du Nord selon les produits et les procédures d'AMM
1 ^{er} janvier 2022	Northern Ireland MHRA Authorised Route (NIMAR)	Ce mécanisme permet à des médicaments autorisés par la MHRA de circuler en Irlande du Nord, son usage a été grandement réduit à partir du 1 ^{er} janvier 2025
1 ^{er} janvier 2024	IRP Recognition A et Recognition B	Remplace l'ECDRP et MRDCRP, avec une Recognition A de 60 jours calendaires et Recognition B de 110 jours calendaires. Plusieurs autorités réglementaires peuvent servir de référence, y compris hors-UE pour utiliser ce mécanisme.
	Entrée en application des	La MHRA devient l'autorité compétente pour autoriser les médicaments sur l'ensemble du

1 ^{er} janvier 2025	nouvelles règles issues du Windsor Framework	Royaume-Uni, y compris l'Irlande du Nord
	Mise en place des catégories 1 et catégorie 2 pour les AMM UK-Wide	Les médicaments autorisés par voie UK-Wide sont classés en catégorie 1 ou 2. Les catégories 1 sont autorisées selon le droit britannique uniquement. Les catégories 2 sont également des AMM UK-wide, mais certaines règles du droit pharmaceutique de l'UE continuent de s'appliquer en Irlande du Nord
	Marquage « UK Only »	Les médicaments destinés au marché britannique doivent porter un marquage spécifique, et ne doivent pas circuler sur le marché de l'UE

III.1.A. La rupture entre le réseau européen et le UK

Sur le plan juridique, l'avis conjoint de la Commission européenne et de l'EMA dans le document "Notice to stakeholders – Withdrawal of the United Kingdom and EU rules in the field of medicinal products (2020)" indique que le Royaume-Uni devient un Etat tiers à compter du 1^{er} février 2020, cependant, selon l'accord de retrait, le droit pharmaceutique de l'UE a continué à s'y appliquer pendant la période de transition, jusqu'au 31 décembre 2020, à partir du 1^{er} janvier 2021, il a cessé de s'appliquer sous réserve d'un régime particulier accordé à l'Irlande du Nord.

Cette sortie s'est toutefois appliquée de manière différée au niveau du territoire : le règlement (CE) n° 726/2004 et la directive 2001/83/CE ont cessé de s'appliquer à la Grande-Bretagne le 1^{er} janvier 2021, cependant, selon le Protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord, une partie de l'acquis pharmaceutique de l'UE a continué de s'appliquer au Royaume-Uni en ce qui concerne l'Irlande du Nord. . [94]

Cette qualification n'a pas été remise en cause dans les textes suivants. Le Trade and Cooperation Agreement (TCA), appliqué provisoirement à partir du 1^{er} janvier 2021, et entré en vigueur le 1^{er} mai 2021, ce texte organise la relation générale entre l'UE et le Royaume-Uni en tant qu'État tiers. [95] Depuis le 1^{er} janvier 2025 et l'entrée en vigueur du Windsor Framework, la MHRA peut délivrer des AMM couvrant l'ensemble du Royaume-Uni, y compris l'Irlande du Nord, sans être réintégré dans le système pharmaceutique de l'UE. [96] Le Royaume-Uni demeure donc, en 2026, un État tiers au regard du droit pharmaceu-

tique de l'UE. Les titulaires d'AMM doivent donc maintenir des démarches distinctes pour couvrir d'une part le marché de l'UE/EEE, et d'autre part le marché britannique.

Afin d'éviter une rupture immédiate d'accès aux médicaments déjà autorisés, un mécanisme transitoire a été mis en place le 1er janvier 2021. Les autorisations centralisées existantes ont été automatiquement converties en autorisations nationales britanniques applicables en Grande-Bretagne, désignées sous le terme de « PLGB » (ou « converted EU MAs »). Les titulaires disposaient d'un délai jusqu'au 31 décembre 2021 (soit 1 an) pour soumettre les dossiers correspondants au format requis à la MHRA, via un mécanisme appelé « grandfathering ». Il était également possible de renoncer à ce système et à la conversion, en conséquence, le produit n'était plus autorisé et ne pouvait plus être mis sur le marché de la Grande-Bretagne. Cette procédure a permis d'assurer la continuité de l'approvisionnement à court terme. [97]

Durant la période post-Brexit et Pré-Windsor Framework, plusieurs catégories d'autorisations ont existé au Royaume-Uni : les PLGB, applicables à la Grande-Bretagne, les licences PLNI, applicables uniquement à l'Irlande du Nord, certaines AMM UK-wide, issues de procédures MRP/DCP avant le Brexit, et pour les médicaments relevant de la procédure centralisée européenne, les AMM restaient valables en Irlande du Nord jusqu'au 31 décembre 2024. Cette situation était due au statut particulier de l'Irlande du Nord, qui demeurait alors partiellement soumise au droit pharmaceutique de l'UE, en particulier pour les médicaments relevant de la procédure centralisée de l'UE.

Pour démontrer l'ampleur de la participation du UK au réseau Européen avant le Brexit, un rapport de la Chambre des communes avait été publié en 2018 : la MHRA intervenait comme rapporteur ou co-rapporteur dans 15,4 % des procédures centralisées en 2016, et coordonnait environ 21 % des avis scientifiques, le UK étant généralement dans les pays les plus sollicités, les autres contributeurs majeurs étant l'Allemagne, la Suède et les Pays-Bas. [98] Cette participation explique l'ampleur de la réorganisation opérée par l'EMA en prévision du Brexit : les responsabilités de rapporteur et de co-rapporteur auparavant exercées par la MHRA pour plus de 370 médicaments (humains et vétérinaires ensemble) autorisés par procédure centralisée ont été réattribuées à des autorités nationales d'autres États membres, ainsi qu'à l'Islande et à la Norvège. Cette redistribution ne portait pas sur les autorisations elles-mêmes, ces AMM ayant été délivrées par voies centralisée, mais sur les responsabilités scientifiques et réglementaires de suivi des dossiers en question. [99]

La rupture induite par le Brexit ne se limite pas à l'autorisation initiale des médicaments, elle affecte également l'ensemble du cycle de vie post-AMM, qui constituait jusqu'alors un espace fortement intégré et harmonisé au niveau de l'UE (voir les sections précédentes), avec les variations par exemple.

En matière de pharmacovigilance, le UK ne participe plus au PRAC ni aux comités scientifiques et groupes de travail de l'EMA. [100] Les rapports individuels d'effets indésirables (ICSRs) doivent désormais être transmis via des infrastructures nationales spécifiques mises en place par la MHRA, avec la MHRA Gateway et l'ICSR Submissions Portal.

Une logique similaire se retrouve dans l'évaluation périodique des risques. Les PSURs continuent d'être émis par les titulaires au UK, mais leur destination dépend désormais de la catégorie du produit. Pour les produits de Catégorie 1, les PSURs sont soumis via le portail MHRA, ils ne relèvent plus automatiquement de la procédure européenne PSUSA. Pour les produits de catégorie 2 et les AMM NI, les PSURs sont soumis via l'EU PSUR Repository. Par conséquent, la MHRA dispose de procédures d'évaluation distinctes pour les produits relevant du cadre britannique, tout en conservant une partie du cadre de l'UE. Cette sortie partielle du système d'évaluation européen peut nécessiter deux procédures différentes pour les titulaires d'AMM opérant sur les deux marchés. Toutefois, la convergence documentaire demeure largement préservée : les calendriers de soumission restent alignés sur la liste EURD lorsqu'il n'existe pas d'exigence britannique spécifique, ce qui limite les divergences techniques, en dépit de la séparation décisionnelle. [101]

Le UK a maintenu la classification européenne des variations types IA, IB et II issue du règlement (CE) n° 1234/2008, dont certaines dispositions ont été incorporées en droit interne. [71] Entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2024, les décisions européennes ont cessé de s'appliquer automatiquement sur les AMM en Grande-Bretagne. Une demande devait être effectuée auprès de la MHRA pour une soumission par voie nationale, une exception concernait certaines AMM UK-wide délivrées avant le Brexit et provenant d'une procédure de MRP/DCP où l'Irlande du Nord est demeurée CMS pour des AMM issus d'une procédure européenne, alors la Grande-Bretagne continuait de s'aligner sur les décisions prises par le RMS, dans ce cas, les variations sont gérées dans la procédure de MRP/DCP, de plus, la procédure de Worksharing reste possible pour ces AMM spécifiques. Il reste la possibilité à la MHRA de notifier le titulaire dans les 30 jours suivant la décision du RMS si elle décide de ne pas accepter ce résultat.

Depuis le 1^{er} janvier 2025, et l'application du Windsor Framework, les variations relatives aux AMM UK-wide sont gérées par la MHRA pour l'ensemble du UK. Des exceptions persistent concernant les anciennes AMM UK-wide issues de procédures MRP/DCP où l'Irlande du Nord demeure CMS, et les PLNI. [102]

III.1.B. Les nouvelles voies d'autorisation britanniques et évolution récente

Depuis 2021, le Royaume-Uni a progressivement restructuré son système d'AMM afin d'assurer l'accès des patients britanniques aux médicaments après la sortie du réseau européen. Cette restructuration ne signifie pas que toutes les voies d'AMM ont été créées à nouveau. Les voies applicables aux médicaments innovants ont été les plus profondément réorganisées, avec la mise en place de nouvelles procédures telles que l'European Commission Decision Reliance Procedure (ECDRP), [103] remplacée depuis le 1^{er} janvier 2024 par l'International Recognition Procedure (IRP) [104] ; la rolling review [105] ; et les dispositifs d'accompagnement de l'innovation tels que l'ILAP, [106] qui vise à coordonner plus tôt le développement, l'évaluation réglementaire, l'évaluation médico-économique et l'accès au NHS (l'ILAP ne constitue pas à lui seul une procédure d'AMM cependant).

Cette réorganisation a de nouveau été modifiée par le Windsor Framework, applicable depuis le 1^{er} janvier 2025 et permettant à la MHRA de délivrer des AMM couvrant l'ensemble du Royaume-Uni, y compris l'Irlande du Nord. Cependant, les procédures ne nécessitant pas de dossier complet (Abridged Marketing Authorisation), c'est-à-dire : génériques, hybrides, biosimilaires, usage médical bien établi (Well-Established Use/WEU), combinaisons fixes (fixed-combination) ou informed consent restent largement structurées par les catégories basées sur la directive 2001/83/CE, désormais transposées et reformulées dans les Human Medicines Regulations 2012. [107] Ces éléments permettent de démontrer qu'il y a eu une refonte sélective du système britannique après le Brexit. Les mécanismes concernant les médicaments innovants ont été adaptés ou complétés pour permettre au Royaume-Uni d'être indépendant de l'UE.

La MHRA a déployé, en cinq ans, une succession de dispositifs distincts : voies transitoires de reliance directe sur les décisions européennes, procédure nationale autonome et mécanismes de coopération internationale. L'examen chronologique de ces dispositifs démontre qu'il n'y a pas eu de sortie abrupte du système européen, mais plutôt de nouvelles voies qui se situent entre autonomie juridique, reliance internationale et maintien d'alignements techniques avec les standards européens.

L'analyse suivra l'évolution chronologique des nouvelles voies d'autorisation britanniques. Elle examinera d'abord la phase transitoire de 2021 à 2023, marquée par le recours à des procédures de reliance sur les décisions européennes et par le maintien d'une procédure nationale autonome (III.1.B.1). Elle abordera ensuite l'élargissement international de la stratégie britannique, à travers Project Orbis et l'Access Consortium (III.1.B.2), puis la mise en place de l'International Recognition Procedure à partir du 1er janvier 2024 (III.1.B.3). l'analyse étudiera les effets du Windsor Framework sur l'unification du marché britannique des médicaments (III.1.B.4), Puis un bilan de la situation actuelle en matière d'autonomie réglementaire et d'accès des patients aux traitements sera effectué (III.1.B.5).

III.1.B.1. Phase transitoire (2021-2023)

À l'expiration de la période de transition, au 1er janvier 2021, la MHRA était dans une situation où elle disposait d'une expertise scientifique reconnue (Cf. les nombreux dossiers attribués durant la période pré-Brexit), mais devait assumer seule des fonctions d'évaluation qui étaient auparavant mutualisées au sein du réseau européen, notamment pour les médicaments innovants relevant de la procédure centralisée. La réponse a été d'organiser de façon transitoire une reliance directe sur les décisions de l'UE.

Il y a eu notamment la mise en place de l'ECD RP. Cette procédure permettait au demandeur de soumettre une demande d'AMM auprès de la MHRA dès la réception d'une opinion positive du CHMP dans le cadre d'une procédure centralisée européenne, idéalement dans les cinq jours suivant cette opinion. Le Jour 0 de la procédure était alors fixé à la date de l'avis du CHMP, à partir de laquelle la MHRA visait à rendre sa décision dès que possible après l'adoption de la décision d'AMM par la Commission européenne, avec un objectif de 67 jours à compter du Jour 0. Le mécanisme reposait sur une logique de reliance : la MHRA s'appuyait sur l'évaluation européenne déjà conduite par le CHMP et concentrait son examen sur les éléments spécifiques au marché britannique. Cette procédure a été initialement prévue pour deux ans, puis prolongée jusqu'au 31 décembre 2023. [108] La MRDCRP (Mutual Recognition and Decentralised Reliance Procedure) a fonctionné selon une logique parallèle pour les produits relevant des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle de l'UE. [103] La MHRA visait un délai de 67 jours à compter de la validation de la demande lorsque l'évaluation ne soulevait pas de difficultés majeures. La MHRA pouvait tenir compte d'AMM accordées dans des Etats membres de l'UE

ou de l'EEE. Cette procédure a complété l'ECDRP en couvrant les produits qui ne passaient pas par la procédure centralisée.

L'Unfettered Access Procedure (UAP), créée en 2021, s'inscrivait dans une logique différente. Elle permettait aux titulaires d'une AMM valable en Irlande du Nord de solliciter sa reconnaissance en Grande-Bretagne, dans un contexte où l'Irlande du Nord demeurait encore partiellement alignée sur le droit pharmaceutique de l'UE pendant la période pré-Windsor. Cette procédure visait ainsi à maintenir une continuité d'accès entre les deux territoires britanniques malgré la divergence des cadres réglementaires applicables après le Brexit. Cette procédure a été initialement présentée avec une durée de 67 jours, elle était ensuite décrite par la MHRA comme devant permettre une reconnaissance en Grande-Bretagne dans un délai de 70 jours à compter de la validation de la demande, sauf objections majeures. La MHRA a depuis adapté ce dispositif à la suite de l'entrée en application du Windsor Framework, dont les effets seront analysés dans la section consacrée à l'Irlande du Nord. [109]

Enfin, la procédure nationale, reste disponible comme moyen autonome de la régulation britannique. La guidance MHRA, publiée en 2025, distingue désormais les demandes relatives aux médicaments innovants de celles relatives aux médicaments « établis ». Pour les médicaments innovants, le calendrier permet une décision dans un délai de 150 jours en « clock-on » lorsque l'ensemble des questions soulevées par la MHRA ont été résolues après une seule série d'échanges. En cas de « Clock-stop » et sessions de question/réponses la durée d'évaluation annoncée est de 210 jours. Pour les médicaments établis, le calendrier prévoit une décision dans les 210 jours, avec possibilité d'une décision plus rapide lorsque seuls des points mineurs sont soulevés. Cette voie demeure une procédure autonome, disponible parallèlement à l'International Recognition Procedure ou aux autres mécanisme de coopération internationale tels que l'Access Consortium ou Project Orbis. [110]

Du point de vue de l'accès aux médicaments, cette phase transitoire a été marquée par un bilan ambivalent. Elle a permis d'éviter une rupture brutale d'accès aux médicaments innovants, en s'appuyant sur l'évaluation conduite au niveau européen, la MHRA pouvait maintenir des délais d'autorisation relativement proches de ceux de l'UE pour une partie importante des nouveaux médicaments. Mais la sortie du système harmonisé de l'UE a exposé le UK au risque de devenir un marché moins prioritaire dans les dépôts de dossiers et lancements : les industriels, devant désormais soumettre des dossiers parallèles à l'EMA et à

la MHRA, un risque de priorisation du marché de l'UE était possible. Une étude publiée dans *Frontiers in Medicine* (2022), qui a documenté cette tendance précoce, en relevant que durant la première année d'indépendance réglementaire de la MHRA, celui-ci est resté fortement dépendant des procédures de reliance européennes pour les nouvelles AMM et que des retards étaient déjà observables pour un petit nombre de nouvelles substances actives, bien que les causes de ces retards pouvaient relever de facteurs multiples ou difficiles à isoler. Les conséquences sur la disponibilité des médicaments pour les patients est également un paramètre difficile à isoler d'après les auteurs. [111]

III.1.B.2. Elargissement international : Project Orbis et l'Access Consortium

Parallèlement à ces voies de reliance européenne, le Royaume-Uni a entrepris dès 2020-2021 de diversifier ses partenariats au-delà de l'UE. Il y a notamment eu la participation au Project Orbis, initiative coordonnée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, qui a été rejointe par la MHRA le 1er janvier 2021. Ce dispositif permet une soumission et une évaluation collaborative pour des médicaments en oncologie. Plusieurs autorités participent à ce système en plus de la FDA : TGA (Australie), Health Canada/Santé Canada, HSA (Singapour), Swissmedic, ANVISA (Brésil), Pharmaceutical Administration du ministère israélien de la Santé. Le mécanisme s'organise en trois sous-types selon le degré de synchronisation avec la FDA : type A pour des soumissions strictement concurrentes ou quasi-concurrentes dans les 30 jours de la soumission à la FDA, et permet une action réglementaire proche de celle de la FDA. type B pour les soumissions plus décalées, ce qui donne une possibilité de revue concurrente et avec une action réglementaire différée. Type C quand la FDA a déjà pris une action réglementaire, il n'y a donc pas de revue concurrente. Chaque autorité conserve sa souveraineté décisionnelle finale, mais le partage des données et des analyses permet une évaluation accélérée. [112] [113]

L'Access Consortium, regroupe les autorités réglementaires de l'Australie, du Canada, de Singapour, de la Suisse et du Royaume-Uni, fonctionne selon une logique de coopération réglementaire et de work-sharing. Ses initiatives portent principalement sur l'évaluation coordonnée de nouvelles substances actives, biosimilaires et des médicaments génériques, le principe est un cadre permettant de partager le travail et d'aligner les approches scientifiques entre autorités participantes. Le Royaume-Uni a rejoint le consortium en octobre 2020, dans le contexte de la fin de la période de transition post-Brexit, et la MHRA participe aux initiatives de work-sharing du consortium depuis le 1er janvier 2021. [114]

Du point de vue de l'accès patient, l'apport de ces deux dispositifs est mesurable au niveau réglementaire. Une analyse publiée en 2025, portant sur des échantillons de petite taille, avec 21 produits britanniques passés par Project Orbis et l'Access Consortium, a montré que l'AMM de la MHRA était en moyenne 54 jours plus précoce que l'autorisation EMA correspondante, pour les 17 produits également autorisés par l'UE. Cette amélioration dans les délais démontre que ces procédures, dans certains segments thérapeutiques et pour l'échantillon analysé, permis la possibilité d'un accès réglementaire plus rapide. Cependant, les produits passant par Project Orbis et l'Access Consortium ne représentent qu'une fraction de l'ensemble des médicaments autorisés annuellement par la MHRA actuellement, et ne peuvent être considéré comme entièrement représentatif. [115]

III.1.B.3. Mise en place de l'IRP (1er janvier 2024) : Internationalisation

Le 1er janvier 2024 marque une évolution majeure. L'International Recognition Procedure (IRP) entre en vigueur et opère une triple transformation. Elle remplace l'ECDRP et intègre la MRDCRP dont la prolongation arrivait à échéance le 31 décembre 2023. Et surtout, elle élargit la base des régulateurs de référence au-delà de l'UE, en y intégrant la FDA, Swissmedic, Health Canada, la TGA, la HSA, et la PMDA, ainsi que l'EMA et les autorités compétentes des États membres de l'Union et de l'EEE. [104]

L'IRP s'organise en deux voies. La Recognition A, qui est un calendrier d'évaluation de 60 jours, sans clock-stop, applicable lorsque l'autorisation du régulateur de référence date de moins de deux ans et que le dossier ne relève d'aucun des critères imposant l'utilisation de la Recognition B. Elle permet à la MHRA de rendre une décision rapide en s'appuyant sur l'évaluation déjà réalisée par le régulateur de référence, sous réserve de l'examen des éléments requis au marché britannique. La Recognition B est une voie plus longue, avec un calendrier d'évaluation de 110 jours, avec un clock-stop possible au jour 70, applicable lorsque l'autorisation délivrée par le régulateur de référence remonte à moins de dix ans et répond à au moins un des critères listés par la MHRA. En cas d'objections majeures non résolues au jour 110, la procédure peut basculer sur le calendrier national de 210 jours. [104]

Cette procédure impose une soumission à la MHRA sous la forme d'une séquence eCTD au format de l'UE, avec un Module 1 contenant des éléments spécifiquement britanniques, le plan de gestion des risques doit également suivre le template RMP de l'UE. L'éligibilité est déterminée en amont par un formulaire en ligne à soumettre six semaines avant le dé-

pôt formel, ce qui évite les blocages tardifs. Le dispositif organise donc une autonomie juridique britannique, mais appuyée sur un mécanisme de reliance assez vaste, ainsi que le maintien de standards documentaires en partie harmonisés avec ceux de l'UE.

L'IRP démontre que la souveraineté réglementaire mais qui n'est pas équivalente à un isolement ou replis sur des procédures nationales uniquement, mais plutôt par une sélection et reconnaissance d'évaluations conduites par des régulateurs internationaux, dont l'EMA et les autorités compétentes des États membres de l'Union et de l'EEE font partie. [104]

Du point de vue de l'accès patient, l'IRP pourrait réduire le décalage temporel observé pendant la phase transitoire 2021-2023. Selon les métriques de performance publiées par la MHRA en août 2025, les délais moyens étaient de 57 jours d'évaluation pour la Recognition A et 103 jours d'évaluation pour la Recognition B. [116] Ce qui témoigne d'une mise en application efficace du dispositif, du point de vue des industriels, cette voie de soumission est compatible avec leur stratégie globale de lancement.

Dans l'étude rétrospective publiée dans BMJ Open en 2025, les auteurs concluent que les demandes IRP utilisant la FDA ou l'EMA comme référence devraient permettre de réduire cet écart pour les cohortes ultérieures.

L'étude met en évidence un décalage des autorisations au UK en 2021-2023 par rapport à l'Union européenne et les États-Unis, Ce retard peut constituer un facteur de décalage dans l'accès des patients aux médicaments innovants, cependant, il ne peut mesurer à lui seul l'accès effectif des patients, cela dépend ensuite des décisions de prix, de remboursement, d'évaluation économique et de la commercialisation. [117]

III.1.B.4. Post-Windsor (depuis 2025) : Recentralisation

La quatrième phase, correspondant à l'application des dispositions du Windsor Framework le 1er janvier 2025, ces dispositions ne créent pas de nouvelle voie d'autorisation, mais modifient le cadre territorial dans lequel les procédures britanniques s'appliquent. Depuis cette date la MHRA devient l'unique autorité d'autorisation pour l'ensemble du marché britannique, Irlande du Nord comprise, cette évolution met fin en principe à la distinction PLGB et PLNI pour les nouvelles demandes d'AMM au profit d'autorisations « UK-wide », les préfixes « PLGB » peuvent subsister pour des AMM déjà existantes cependant, et des « PLNI » restent également possible pour des AMM délivrées dans le cadre de procédure MRP/DCP. [118] Cette unification, dont les modalités et les bases juridiques seront analy-

sées en III.1.C, simplifie l'utilisation de l'IRP, du Project Orbis et de l'Access Consortium en réduisant la nécessité de gérer des stratégies réglementaires différentes entre Grande-Bretagne et Irlande du Nord pour les industriels.

Depuis l'entrée en application du Windsor Framework, les autorisations délivrées par la MHRA dans le cadre des voies existantes, y compris les voies par Access Consortium et Project Orbis, peuvent désormais produire effet à l'échelle UK-wide. Cette évolution consolide l'intérêt pratique de ces mécanismes de coopération avec un marché britannique unifié.

Le « Life Sciences Sector Plan » provenant du gouvernement britannique, publié le 16 juillet 2025 fixe une ambition mesurable : faire du Royaume-Uni l'un des trois pays européens les plus rapides pour l'accès patient aux médicaments et technologies médicales [119].

Le rapport annuel MHRA 2024/25, publié le 21 juillet 2025, fournit les indicateurs récents. Il fait état de la résorption des arriérés avant mars 2025, du traitement de toutes les nouvelles demandes reçues depuis septembre 2024 dans les délais annoncés, de la délivrance de 54 nouvelles substances actives, et plus de 2 000 licences au total dans l'année. Ces indicateurs traduisent un redressement significatif de la MHRA, qui est l'une des conditions de l'objectif 2030. [120]

III.1.B.5. Situation actuelle

L'examen chronologique révèle que l'autonomie réglementaire britannique post-Brexit ne correspond pas à un isolement net du système européen et des réseaux internationaux. Cette situation permet à la MHRA de reconnaître certaines évaluations étrangères tout en conservant la décision juridique finale.

Premièrement, les voies d'autorisation britanniques restent largement appuyées sur des évaluations étrangères. Concernant l'IRP, la MHRA possède des métriques de performance publiées sur son site pour le mois de janvier 2025, pour cette période, 41 des 68 demandes initiales d'AMM relevaient d'une IRP, soit 60%. [116]

Deuxièmement, la convergence avec le système européen reste structurellement importante. Dans l'IRP, parmi les juridictions de référence reconnues par la MHRA figure l'UE, ainsi que les autorités compétentes des États membres de l'UE et EEE. [104] Le Royaume-Uni reste donc susceptible de s'appuyer sur une part importante d'évaluations

européennes concernant les dossiers IRP. Cependant, la taille et le poids commercial du marché de l'UE sont des facteurs majeurs ici, car c'est un paramètre plus susceptible d'être privilégié par les laboratoires pharmaceutiques.

Concernant l'accès des patients, des données récentes permettent de constater des résultats contrastés. Pour des procédures spécifiques, telles que Project Orbis et l'Access Consortium, le UK a parfois précédé l'EMA au stade de l'autorisation réglementaire, sur 21 produits autorisés par ces mécanismes, 17 avaient également obtenu une autorisation européenne, pour les produits comparables, les AMM délivrées par la MHRA étaient en moyenne 54 jours plus tôt que celles de l'EMA. [115] Cependant, selon l'étude BMJ Open 2025, portant sur un échantillon plus large de médicaments innovants, le décalage moyen reste important, pour une AMM accordée par la MHRA, l'EMA accorde une autorisation 86 jours plus tôt en moyenne, et la FDA 360 jours plus tôt en moyenne, ce qui demeure une différence notable. [117]

La situation au UK post-Brexit repose donc en partie sur des procédures de coopération internationale et de reliance. Cette stratégie a permis de maintenir l'attractivité du marché britannique pour les industriels, malgré son poids économique plus limité que celui de l'UE ou des États-Unis. Cette volonté de maintenir des procédures de reliance peut également expliquer la conservation d'une convergence documentaire avec l'UE, notamment à travers le format eCTD et les templates de RMP qui ont été préservés.

III.1.C. Cas particulier du Windsor Framework et la situation de l'Irlande du Nord

Le cas de l'Irlande du Nord constitue une configuration juridique singulière dans les relations entre l'Union européenne et un État tiers en matière pharmaceutique.

Pour comprendre la portée du Windsor Framework, il est nécessaire d'analyser la situation créée par le retrait du Royaume-Uni de l'UE. Le Royaume-Uni a juridiquement quitté l'UE le 31 janvier 2020, une période de transition a maintenu l'application du droit de l'UE jusqu'au 31 décembre 2020, le Royaume-Uni est donc devenu un État tiers à partir du 1^{er} février 2020.

Cependant, la République d'Irlande étant demeurée membre de l'UE, la frontière entre la République d'Irlande et l'Irlande du Nord devenait une frontière entre l'UE et le Royaume-Uni. Afin d'éviter de rétablir une frontière dure sur l'île d'Irlande, le Protocole Irlande/Ir-

lande du Nord, qui était annexé à l'Accord de retrait, a prévu que certaines règles de l'UE continueraient de s'appliquer au Royaume-Uni concernant l'Irlande du Nord. [121]

Cette solution a conduit à une situation particulière, la Grande-Bretagne relevait du régime national britannique, et l'Irlande du Nord demeurerait partiellement soumise au droit pharmaceutique de l'UE, notamment les règles relatives à la mise sur le marché des médicaments. Cette situation était le régime initialement prévu pour trouver un accord post-Brexit concernant l'absence d'une frontière dure entre l'Irlande du Nord et la République d'Irlande.

Cette situation impliquait qu'un même médicament pouvait être soumis à des exigences différentes selon qu'il était destiné au marché de la Grande-Bretagne ou à celui de l'Irlande du Nord, malgré le retrait formel du Royaume-Uni de l'UE. [96]

Le Windsor Framework a modifié ce cadre, sans le faire totalement disparaître. Depuis le 1^{er} janvier 2025, l'Irlande du Nord relève des autorisations délivrées par la MHRA en principe, notamment les autorisations UK-Wide. Les autorisations centralisées de l'UE ne sont plus valables en Irlande du Nord. [118][96] Cependant, des mécanismes de sauvegarde permettent à l'UE d'intervenir en cas de risque pour l'intégrité du marché intérieur (ils seront détaillés dans la section suivante). Cette combinaison de sources juridiques aboutit à un système particulièrement complexe, dans lequel la régulation des médicaments résulte d'une coordination entre ordres juridiques différents. [118] [122] Sur le plan procédural, cette situation met en évidence que la sortie d'un État membre du système européen ne crée pas nécessairement une séparation complète. Dans le cas du Royaume-Uni, la situation particulière de l'Irlande du Nord, liée à l'organisation territoriale de l'État britannique et à la nécessité de préserver l'absence de frontière dure avec la République d'Irlande a conduit à la mise en place d'un régime singulier, et à la nécessité de mettre en place les accords du Windsor Framework. [121]

La suite de l'analyse présentera d'abord la situation pré-Windsor, marquée par le risque d'un accès différencié aux médicaments (III.1.C.1). Elle examinera ensuite la solution mise en place par le Windsor Framework, fondée sur une recentralisation des AMM autour de la MHRA, tout en maintenant certaines garanties au profit de l'UE (III.1.C.2). L'analyse des conséquences de ce régime pour les titulaires d'AMM et pour les patients nord-irlandais sera effectuée (III.1.C.3), avant d'en proposer une synthèse sur les évolutions (III.1.C.4).

III.1.C.1. La situation pré-Windsor : dualité GB/NI et risque d'accès différencié

Pour saisir la portée du Windsor Framework, il faut d'abord comprendre la situation qu'il est venu modifier. Entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2024, l'Irlande du Nord se trouvait dans une situation post-Brexit entraînant une complexification des modalités d'accès au marché. [121][96]

Le Protocole sur l'Irlande/l'Irlande du Nord, annexé à l'Accord de retrait du Royaume-Uni, prévoyait que le droit pharmaceutique de l'UE, notamment le règlement (CE) n° 726/2004, et la directive 2001/83/CE, continuerait de s'appliquer aux médicaments destinés au marché de l'Irlande du Nord. Cette solution avait été choisie pour éviter une frontière dure entre l'Irlande du Nord et la République d'Irlande. Mais elle créait simultanément, à l'échelle du Royaume-Uni, une forme de frontière interne, résultant de l'application de régimes juridiques distincts entre la Grande-Bretagne (régime national britannique) et l'Irlande du Nord qui restait partiellement intégrée au droit pharmaceutique européen. [121] [122]

Cette coexistence se traduisait par des autorisations particulièrement complexes. Selon la procédure choisie, un médicament pouvait obtenir une autorisation PLGB, valable uniquement pour la Grande-Bretagne et/ou une autorisation PLNI valable uniquement pour l'Irlande du Nord, ou dans certains cas, une autorisation couvrant l'ensemble du Royaume-Uni. Pour les produits relevant de la procédure centralisée européenne, les autorisations délivrées par la Commission demeuraient valides en Irlande du Nord jusqu'au 31 décembre 2024, alors qu'elles avaient cessé de l'être en Grande-Bretagne dès le 1^{er} janvier 2021. Cette séparation pouvait être à l'origine d'une disparité d'accès aux médicaments entre la Grande-Bretagne et l'Irlande du Nord. [96][121]

Cette différence créait un risque d'accès identifié par les autorités elles-mêmes. Avant l'entrée en application du Windsor Framework, les médicaments relevant de la procédure centralisée européenne continuaient d'être autorisés pour l'Irlande du Nord par la Commission européenne, tandis que les AMM en Grande-Bretagne relevaient de la MHRA. Cette coexistence impliquait des procédures et exigences d'étiquetage distinctes, ce qui pouvait conduire certaines entreprises à ne pas maintenir l'approvisionnement pour l'Irlande du Nord. Les autorités britanniques ont mis en avant que cette situation risquait de limiter la disponibilité des médicaments en Irlande du Nord par rapport à la Grande-Bretagne. Le

Windsor Framework fait partie des solutions pour garantir que les patients nord-irlandais puissent accéder aux mêmes médicaments que le reste du Royaume-Uni. [96]

Pour pallier ce risque durant la période pré-Windsor, la MHRA avait mis en place le NIMAR (Northern Ireland MHRA Authorised Route). Ce mécanisme permettait l'approvisionnement de certains médicaments soumis à prescription en Irlande du Nord lorsqu'il existait un risque que les besoins cliniques des patients de ce pays soient non couverts. Cela concernait des médicaments non autorisés en Irlande du Nord mais autorisés et approuvés en Grande-Bretagne. Le NIMAR reposait sur une liste publique de médicaments éligibles, cela ne constituait pas une nouvelle AMM pour l'Irlande du Nord cependant, mais permettait par un règlement spécifique un approvisionnement avec des médicaments autorisés uniquement en Grande-Bretagne. Le NIMAR a fonctionné comme un "filet de sécurité" à partir du 1^{er} janvier 2022, et continue de s'appliquer bien que le Windsor Framework ait grandement réduit la nécessité de recourir à ce mécanisme dérogatoire, cela a permis de limiter les effets de la séparation entre le cadre réglementaire de la Grande-Bretagne et de l'Irlande du Nord. [123]

L'Unfettered Access Procedure (mentionnée dans la section III.1.B.1) constituait un mécanisme complémentaire, fonctionnant dans la direction inverse du NIMAR : elle permettait au titulaire d'une AMM approuvée en Irlande du Nord de demander une reconnaissance en Grande-Bretagne par la MHRA, selon une procédure accélérée. Avant le 1^{er} janvier 2025, cette procédure pouvait reposer sur une AMM approuvée en Irlande du Nord via les procédures de l'UE. Elle contribuait ainsi à maintenir une certaine continuité d'accès entre les deux territoires britanniques malgré la divergence des cadres réglementaires [109]

III.1.C.2. La solution Windsor : recentralisation autour de la MHRA

Le Windsor Framework est issu d'un accord politique annoncé le 27 février 2023 et formalisé entre le UK et l'UE. Juridiquement formalisé par la décision n°1/2023 du Comité mixte, modifiant le Protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord. Ses dispositions ont été mises en œuvre en droit de l'UE par le règlement (UE) 2023/1182 du 14 juin 2023, [122] et en droit britannique par les Human Medicines (Amendments relating to the Windsor Framework) Regulations 2024. [124] Ses dispositions relatives aux médicaments sont applicables depuis le 1^{er} janvier 2025. [96]

Le principe central est l'unification du système d'AMM autour de la MHRA. Depuis le 1^{er} janvier 2025, la MHRA délivre des AMM pour l'ensemble du UK, y compris l'Irlande du

Nord, selon des AMM « UK-wide ». Les autorisations centralisées délivrées par la Commission européenne ne sont donc plus valables en Irlande du Nord, mais l'Irlande du Nord peut toujours être CMS dans des procédures de MRP/DCP, avec une AMM PLNI délivrée par la MHRA, cependant, il n'est plus possible, pour un même produit, de détenir simultanément une AMM UK-wide et une PLNI, ce qui met fin à la coexistence de deux autorisations territoriales distinctes pour un même médicament au sein du Royaume-Uni. [96][118]

Cependant, tous les médicaments ne relèvent pas exactement du même régime. La guidance de la MHRA distingue les produits de Catégorie 1 et de Catégorie 2.

Pour les nouvelles demandes, les produits de Catégorie 1 correspondent aux médicaments qui relevaient auparavant du champ obligatoire ou optionnel de la procédure centralisée prévue par le règlement (CE) n°726/2004. Cela inclut les nouvelles substances actives, les médicaments orphelins, les médicaments de thérapie innovante, et les médicaments autorisés par une AMM conditionnelle. Les génériques, hybrides et biosimilaires qui ont un produit de référence de Catégorie 1 sont également classés en Catégorie 1. Pour des substances actives déjà autorisées, la qualification dépend de l'appartenance au champ obligatoire ou optionnel de la procédure centralisée, et dans certains cas leur voie d'autorisation historique. l'autorisation est délivrée par la MHRA sur le fondement du seul droit britannique [118]

Les produits qui ne relèvent pas de la Catégorie 1 sont classés en Catégorie 2, ils sont eux aussi autorisés par la MHRA à l'échelle UK-wide, mais certaines règles du droit pharmaceutique de l'UE continuent de s'appliquer en Irlande du Nord, dans les conditions prévues par le Windsor Framework. La distinction entre Catégorie 1 et Catégorie 2 ne remet donc pas en cause la recentralisation autour de la MHRA, mais elle maintient un régime « hybride » pour certains aspects de conformité, de surveillance et de mise sur le marché, afin de préserver l'intégrité du marché de l'UE. [118] [124]

La transition vers le régime UK-wide a également entraîné la conversion de certaines autorisations préexistantes. Les anciennes AMM limitées à la Grande-Bretagne sont en principe devenues des AMM UK-wide au 1^{er} janvier 2025. [118]

Cette recentralisation est toutefois assortie de garanties prévues par le Règlement (UE) 2023/1182, adopté pour mettre en œuvre certaines dispositions pharmaceutiques du Windsor Framework. Les médicaments destinés à l'Irlande du Nord peuvent désormais relever de certaines règles britanniques, règles qui dérogent au droit de l'UE, tout en étant

commercialisés sur un territoire ayant une frontière avec un territoire de l'UE, étant la République d'Irlande, ce règlement a pour but d'empêcher la circulation de médicaments de l'Irlande du Nord vers la république d'Irlande et par extension, au sein de l'UE.

Son article 8 conditionne l'application du nouveau régime à la transmission, par le Royaume-Uni à la Commission européenne, de garanties écrites attestant que la mise sur le marché des médicaments en Irlande du Nord n'augmente pas le risque pour la santé publique dans le marché de l'UE, et que ces médicaments ne seront pas déplacés vers un État membre de l'UE. Ces garanties doivent notamment couvrir le respect des exigences spécifiques d'étiquetage prévues à l'article 5, en particulier la mention « UK only », ainsi que l'existence de mécanismes effectifs de surveillance et de contrôle des règles prévues aux articles 3, 4 et 5 du règlement. [122]

L'article 14 précise que l'application du règlement dépend de deux conditions : la fourniture de ces garanties écrites par le UK et la publication par la Commission d'un avis au Journal officiel de l'UE (JOUE) indiquant la date d'application du règlement. Ces éléments ont été transmis par le UK à la Commission, qui les a évalués dans un rapport du 29 novembre 2024. La Commission a considéré que les mesures présentées fournissaient des garanties raisonnables concernant l'article 8. [125]

Enfin, cette recentralisation autour de la MHRA est accompagnée d'un mécanisme de sauvegarde. Selon l'article 9 du règlement (UE) 2023/1182, la Commission surveille l'application des règles spécifiques par le UK, prévues aux articles 3, 4 et 5. En cas d'infractions graves ou répétées auxquelles le UK ne répondrait pas de manière appropriée, la Commission peut suspendre temporairement ou même définitivement certaines règles spécifiques. Une telle mesure pourrait en pratique réactiver l'application du droit pharmaceutique de l'UE en Irlande du Nord. [122]

La MHRA devient l'autorité compétente pour délivrer les AMM, tout en opérant dans un cadre comprenant des garanties, contrôles et un mécanisme de suspension destiné à protéger le marché intérieur de l'UE.

En matière de pharmacovigilance, la recentralisation autour de la MHRA ne supprime pas tout lien avec le système européen. Les produits de Catégorie 1 relèvent principalement du cadre britannique, alors que les produits de Catégorie 2 et les AMM limitées à l'Irlande du Nord continuent d'être rattachés aux mécanismes européens pour certains aspects. Certains rapports individuels de pharmacovigilance doivent encore être transmis à l'EMA,

les PSUR des produits concernés peuvent relever de l'EU PSUR Repository et certaines procédures européennes de sécurité peuvent continuer à produire des effets pour les produits concernés. [101]

III.1.C.3. Conséquences

Situation pour les titulaires d'AMM

L'architecture issue du Windsor Framework simplifie certaines dimensions et en complexifie d'autres, avec des éléments qu'il est nécessaire de préciser.

Pour les titulaires d'AMM, il y a une simplification notamment avec les produits de Catégorie 1. Les industriels concernés bénéficient désormais d'une AMM unique, valable sur l'ensemble du territoire britannique, délivrée par la MHRA sur une base UK-wide. Cette simplification supprime la situation "pré-Windsor" où les AMM centralisées de l'UE délivrées par la Commission demeuraient valables en Irlande du Nord, alors que la commercialisation en Grande-Bretagne relevait d'une autorisation britannique distincte. Pour un produit lancé en 2025, l'industriel soumet un seul dossier à la MHRA et peut également bénéficier de l'IRP pour des mécanismes de reconnaissance, dans lesquels l'autorité britannique peut s'appuyer sur des évaluations réalisées par d'autres régulateurs de référence, issues de l'UE par exemple, tout en conservant son autonomie. [104]

Cependant, pour les produits de Catégorie 2, la situation reste plus complexe. Ces médicaments demeurent autorisés par la MHRA sur une base UK-wide, mais ils dépendent du droit britannique et du droit de l'UE. Pour l'Irlande du Nord, certaines obligations continuent donc de relever de mécanisme issus du droit pharmaceutique de l'UE, notamment en matière de pharmacovigilance, PSUR, et respect des règles applicables aux produits de Catégories 2. Cette situation maintient une charge spécifique pour les titulaires d'AMM. [101] [118] De plus, l'article 9 du Règlement (UE) 2023/1182 prévoit que la Commission surveille en continu l'application par le Royaume-Uni des règles spécifiques relatives aux médicaments destinés à l'Irlande du Nord. Dans le cas où il existerait des preuves que le UK ne prend pas les mesures appropriées, notamment des infractions aux règles prévues aux articles 3, 4 et 5, la Commission peut engager une procédure de notification. [122]

Le rapport de la Commission sur les garanties britanniques confirme que le UK s'est engagé à fournir sur demande, les informations pertinentes relatives aux activités menées pour

respecter ces garanties. Pour les industriels, cela signifie que les exigences relatives, notamment, à l'étiquetage (labelling), à la traçabilité des flux ou aux contrôles réglementaires s'inscrivent dans un cadre destiné à garantir que les médicaments continuent de relever du régime britannique, et non du régime de l'UE. En cas de manquements graves ou répétés, la Commission pourrait réévaluer l'application du dispositif et prendre des mesures pouvant aller jusqu'à remettre en cause certains effets du régime prévu par le Windsor Framework. [125]

Bien que la MHRA soit l'autorité compétente pour délivrer les AMM, il n'y a pas d'uniformisation complète du cadre réglementaire, en particulier pour les produits de Catégorie 2.

Accessibilité pour les patients

Pour les patients de l'Irlande du Nord, le bilan est nuancé, surtout compte tenu du faible recul empirique disponible depuis l'entrée en vigueur du nouveau régime.

L'un des objectifs principaux du Windsor Framework est d'éviter qu'un médicament disponible en Grande-Bretagne soit indisponible en Irlande du Nord pour des raisons réglementaires. Depuis le 1^{er} janvier 2025, la MHRA délivre en principe des AMM UK-wide pour ces produits, les patients d'Irlande du nord doivent, en principe, avoir le même accès réglementaire aux médicaments que les patients de Grande-Bretagne, sans différence liée à des procédures d'AMM distinctes. [96] Même si certaines spécificités persistent pour des produits de Catégorie 2 et des AMM limitées à l'Irlande du Nord en raison de MRP/DCP.

Un paramètre important est le rythme d'arrivée des produits en Irlande du Nord, en principe il est désormais aligné sur celui du marché britannique et non plus sur celui du marché européen pour les AMM UK-Wide. Les patients nord-irlandais peuvent donc bénéficier d'éventuelles autorisations britanniques plus rapides, par les mécanismes de reliance internationaux, mais ils peuvent aussi être exposés aux retards propres au système britannique. [104]

III.1.C.4. Synthèse : Entre simplification et complexité

La mise en place du cadre du Windsor Framework, et son application aux médicaments mettent en évidence plusieurs effets concrets sur la séparation d'un système aussi harmonisé que celui de l'UE. Premièrement, la simplification introduite pour les produits de Catégorie 1 avec une autorisation unique délivrée par la MHRA ne supprime pas la complexité juridique. L'Irlande du Nord repose désormais sur une superposition de normes : le droit

britannique pour les produits de Catégorie 1, et le maintien partiel du droit de l'Union pour les produits de Catégorie 2, avec l'encadrement par le règlement (UE) 2023/1182. [118] [122] Cette configuration démontre que l'harmonisation européenne ne repose pas uniquement sur des standards techniques, mais sur une architecture complexe, et celle-ci est difficilement reproductible en dehors du cadre de l'UE.

Actuellement, l'ensemble de ce dispositif conserve une dimension hybride, avec le maintien de certaines obligations européennes pour les produits de Catégorie 2, avec une pharmacovigilance spécifique, et l'existence d'un mécanisme de surveillance et de suspension par la Commission. La stabilité de ce système dépend donc d'une coopération continue entre les autorités britanniques et européennes. Cette situation suggère que l'harmonisation procédurale peut être un facteur d'attractivité pour les industriels, la fragmentation de ce système peut conduire les industriels à privilégier d'autres marchés, et utiliser les procédures de reliance ultérieurement pour le UK. [101][122]

III.1.D. Bilan : impact des procédures post-Brexit et accès aux traitements

Le bilan du Brexit pour le secteur pharmaceutique est nuancé, car les données disponibles permettent surtout de mesurer les performances réglementaires et certains indicateurs de disponibilité, sans isoler parfaitement les effets du Brexit. Cependant, l'analyse peut être structurée autour de deux dimensions : les délais d'autorisation par la MHRA et l'accès effectif aux traitements qui dépend en grande partie de décisions de prix et de remboursement. Ce bilan analysera d'abord les performances réglementaires de la MHRA après le Brexit et les premiers effets de l'IRP (III.1.D.1), avant d'examiner l'accès effectif des patients aux traitements, dépendant notamment des décisions de prix et de remboursement (III.1.D.2). Il permettra enfin d'examiner le coût réglementaire du Brexit (III.1.D.3).

III.1.D.1. Performance réglementaire : un retard documenté pendant la phase post-Brexit

Les données disponibles montrent un retard d'autorisations britanniques pendant la phase transitoire 2021-2023, que l'IRP, entrée en vigueur au 1er janvier 2024, permet à la MHRA de s'appuyer sur les évaluations ou décisions de régulateurs de référence.

L'étude Hofer et al. publiée dans Frontiers in Medicine (2022) a analysé la première année d'activité indépendante de la MHRA. L'étude porte sur les médicaments contenant de nouvelles substances actives autorisés en 2021, pour cette année, la MHRA a délivré 35 auto-

risations, contre 40 pour l'EMA et 52 pour la FDA. Sur les cinq médicaments qui ont été approuvés par l'EMA mais pas par la MHRA en 2021, deux ont été autorisés au UK au premier semestre 2022, tandis que trois n'avaient toujours pas reçu d'AMM britannique au moment de la publication de l'étude. Un fait notable, les auteurs ont documenté que près de 70% des nouveaux médicaments innovants identifiés par l'étude et qui ont été autorisés par la MHRA en 2021 reposaient sur la procédure de reliance européenne ECDRP, ces données suggèrent une dépendance importante aux évaluations européennes durant la première phase post-Brexit. [111]

L'étude rétrospective Ogunyemi et al. publiée dans BMJ Open (2025) constitue également une base de données intéressante. Elle a analysé une cohorte de 154 technologies, constituée à partir des technology briefings transmis par le NIHR Innovation Observatory à NICE en 2020, et dont les AMM sont attendues entre 2022 et 2023. Dans cette étude, une « technologie » correspond à un médicament pour une indication donnée, par conséquent deux technologies peuvent, en théorie, signifier un même médicament lorsqu'il est étudié dans deux indications différentes. 71 technologies ont été autorisées par la MHRA, contre 80 par l'EMA et 84 par la FDA. La MHRA n'est apparue qu'une seule fois comme la première autorité à avoir approuvé. En moyenne, les approbations de l'EMA étaient 86 jours plus tôt que celles de la MHRA et celles de la FDA étaient mesurées comme étant 360 jours plus tôt en moyenne. Point notable, le délai d'évaluation de la MHRA dans cette étude était le plus court de tous, mais cette rapidité nécessite d'être relativisée, en effet l'étude indique que la plupart des évaluations de la MHRA ont été effectuées par une procédure de MRDCRP ou ECDRP, reposant donc sur des évaluations déjà effectuées par l'EMA antérieurement. [117] Dans cette étude, il est conclu que l'IRP devrait permettre de réduire cet écart pour les cohortes ultérieures. Ces deux études indiquent des décalages réglementaires défavorables de la MHRA durant la phase transitoire, ces écarts ne mesurent pas directement l'accès effectif des patients, mais ils documentent un retard réglementaire susceptible de décaler l'entrée dans les étapes ultérieures d'accès au marché, notamment l'évaluation médico-économique, les décisions de prix et les conditions de remboursement.

L'IRP peut apporter une réponse procédurale à l'écart réglementaire documenté avant sa mise en œuvre. Selon les données publiées par la MHRA (dernière mise à jour le 22 mai 2026 à l'écriture de la thèse), l'IRP fonctionne dans des délais proches des calendriers réglementaires annoncés : La Recognition A suit un calendrier de 60 jours, la Recognition B

un calendrier de 110 jours (Ces délais correspondent au temps réglementaire d'évaluation et n'incluent pas les éventuelles périodes de clock-stop). Dans les données publiées en avril 2026, les délais médians observés étaient de 58 jours pour la Recognition A et de 104 jours pour la Recognition B, le KPI IRP atteignant les 100%. À titre de comparaison, la voie nationale britannique atteint également 100% de son KPI en avril 2026, mais avec des délais médians plus longs (calendrier d'évaluation, hors clock-stop) : 195 jours pour les demandes d'AMM par voie nationale relatives aux médicaments établis et 157 jours pour les demandes concernant les nouvelles substances actives (NAS). [116]

la MHRA a modifié son mode de publication des données permettant de distinguer les AMM selon chaque voie à partir de mars 2025. Les données de janvier 2025 démontrent que 41 autorisations sur 68, soit 60% environ, ont été accordées par la voie IRP au cours de ce mois, ces autorisations concernaient majoritairement des médicaments établis (38/41). Le rapport annuel MHRA 2024/25, publié en juillet 2025, fait état de la résorption des arriérés avant mars 2025, du traitement de toutes les nouvelles demandes reçues depuis le 1^{er} septembre 2024 dans les délais annoncés, et de la délivrance de 54 nouvelles substances actives dans l'année, pour plus de 2'000 AMM au total. [116][120] Néanmoins, l'IRP nécessite d'apporter une précision sur les calendriers d'évaluation. Le délai propre de l'IRP ne correspond pas au délai réglementaire global depuis le premier dépôt, il mesure une durée de la phase d'autorisation britannique après une évaluation positive d'un régulateur de référence. Selon les délais du régulateur de référence et de la stratégie du titulaire, le délai global de l'IRP peut être plus court ou plus long qu'une procédure nationale britannique, mais l'intérêt de l'IRP n'est pas uniquement dans une garantie de rapidité, mais également dans la réduction de la charge réglementaire pour les industriels et la possibilité de faciliter les lancements séquentiels sur le marché britannique

Cette amélioration des performances réglementaires n'est pas forcément équivalente à une résolution complète du problème d'accès des patients. Comme le souligne l'étude Ogunyemi et al., le temps d'autorisation réglementaire n'est pas le seul déterminant de l'accès aux médicaments innovants : les gains de performance de la MHRA et les délais courts de l'IRP peuvent accélérer l'obtention de certaines AMM, cependant, ces améliorations nécessitent une coordination avec l'évaluation médico-économique pour garantir la disponibilité des traitements aux patients. NICE précise que ses exigences de preuve restent inchangées, quelle que soit la voie réglementaire utilisée. Par conséquent, lorsque les données disponibles dans le cadre de l'IRP sont encore à un stade précoce, elles peuvent

ne pas suffire pour l'évaluation par NICE. De ce fait, un raccourcissement du délai d'AMM ne garantit pas à lui seul un gain équivalent pour l'accès effectif des patients. [117] [127]

III.1.D.2. L'accès effectif des traitements : le rôle des décisions économiques

L'autorisation par la MHRA n'est donc qu'une étape vers l'accès patient aux traitements. En Angleterre, l'accès au NHS et le financement des médicaments par celui-ci dépendent d'une recommandation positive de NICE, le NHS étant juridiquement tenu de financer et de rendre disponible les médicaments ayant une « technology appraisal » positive. [126].

Les indicateurs EFPIA Patients W.A.I.T. permettent de mesurer la disponibilité des médicaments en Europe. Les rapports 2022 à 2025, sur 4 ans, indiquent une faible évolution de la disponibilité des médicaments en Angleterre, qui se maintient aux alentours des 60%, ce pays reste au-dessus de la moyenne européenne, mais derrière les pays affichant les meilleures disponibilités, telles que l'Allemagne, l'Italie ou L'Autriche, avec 80 à 90% de disponibilité. Par conséquent, l'Angleterre conserve une position relativement favorable en comparaison européenne, les données EFPIA ne montrent pas d'amélioration nette de la disponibilité ou rapidité d'accès sur la période étudiée, ni de dégradation. [4]

L'Écosse renforce la distinction entre autorisation réglementaire et accès effectif, en effet, l'Angleterre et l'Écosse relèvent du même cadre d'autorisation britannique, mais la mise à disposition des médicaments repose sur des mécanismes distincts, avec le NICE en Angleterre et le Scottish Medicines Consortium en Écosse, les rapports EFPIA W.A.I.T publiés entre 2022 et 2025 montrent que l'Écosse a une disponibilité systématiquement inférieure à celle de l'Angleterre pour les mêmes cohortes de médicaments innovants étudiés. L'écart est faible à modéré pour la période 2022 à 2025, de l'ordre de 10% environ, cette comparaison indique possiblement que, même au sein de la Grande-Bretagne, l'accès effectif aux médicaments dépend fortement des mécanismes d'évaluation médico-économique et de financement post-AMM. [4]

Le rapport ABPI qui se base également sur l'enquête EFPIA W.A.I.T. 2025, indique que 37 % des nouveaux médicaments étaient pleinement disponibles en Angleterre pour l'ensemble de leurs indications autorisées, contre 90 % en Allemagne. Cependant, ces données sont limitées aux décisions du NICE et reposent sur un critère plus restreint que le taux général de disponibilité présenté dans W.A.I.T. 2025. Elles ne constituent donc ni une mesure de l'ensemble du Royaume-Uni ni une source empirique entièrement indépendante. L'Angleterre occuperait le deuxième rang le plus bas en termes d'utilisation des mé-

dicaments trois ans après leur approbation parmi un groupe de sept pays comparables (G7 : Canada, France, Allemagne, Italie, Japon, Angleterre et États-Unis). [128] Cependant, les causes mises en avant par ce rapport sont les restrictions d'accès et des prix jugés peu favorables à l'innovation.

Au niveau européen, le contexte est marqué par une disponibilité incomplète et des délais d'accès importants, selon le rapport EFPIA W.A.I.T. 2025, moins de la moitié (45 %) des médicaments innovants autorisés par voie centralisée entre 2021 et 2024 étaient disponibles pour les patients européens en moyenne, le délai moyen entre l'approbation et la disponibilité pour les patients atteint désormais 597 jours dans l'Union, contre 578 pour le rapport précédent. L'Angleterre, bien qu'elle reste au-dessus de la moyenne européenne, affiche des performances stables, mais qui restent en retrait par rapport aux pays européens les plus performants. [3]

Un fait notable parmi les dispositifs visant à améliorer l'accès des patients aux traitements innovants mis en place par le UK est l'ILAP, ou « Innovative Licensing and Access Pathway » qui a été créé comme un dispositif d'accompagnement précoce de l'innovation, il a pour objectif d'accélérer le délai entre le développement du médicament, son évaluation réglementaire mais également son évaluation médico-économique par le système de santé britannique.

Ce dispositif présente des similitudes avec le programme européen PRIME, dans la mesure où il vise un soutien précoce dans le développement de médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Cependant, l'ILAP se distingue du programme PRIME en associant la MHRA, mais aussi les organismes britanniques d'évaluation des technologies de santé, notamment NICE, le Scottish Medicines Consortium, ainsi que le NHS. Cette organisation vise à anticiper l'évaluation réglementaire mais aussi les exigences de preuve à l'évaluation médico-économique et la mise à disposition du médicament par le système de santé.

L'ILAP est présenté comme une voie « de bout en bout » permettant la coopération entre les autorités sanitaires et les organismes nationaux d'évaluation médico-économique du système de santé. Cela passe notamment par un accompagnement dès les premières phases de développement clinique avec des conseils et un soutien adaptés. La demande d'un « Innovation Passport » est la première étape obligatoire de l'ILAP, les produits doivent répondre aux critères d'éligibilité pour pouvoir y prétendre. Ensuite une équipe de spécialistes issus de partenaires de l'ILAP travaille à l'élaboration d'un « Target Develop-

ment Profile » ou TDP, servant à l'évaluation des preuves et l'identification des questions clés dans l'organisation des soins. Un produit relevant de l'ILAP peut utiliser l'IRP si les conditions sont réunies, et permettre une utilisation complémentaire.

Le dispositif est ouvert aux médicaments et produit associant médicament à un dispositif médical à des fins thérapeutiques, les critères d'éligibilité sont multiples, avec 7 critères d'éligibilité puis 3 critères de sélection, ce système est très sélectif. Dans la Section « ILAP Performance Metrics and Innovation Passport list » les données publiées restent encore limitées, avec seulement 5 innovation Passports accordés. Les données mesurent surtout le fonctionnement initial du dispositif, et ne permettent pas de conclure sur son efficacité concernant les délais d'accès réel des patients aux traitements. [106]

III.1.D.3. Un coût réglementaire réel, mais un effet patient difficile à isoler

Le bilan du Brexit pharmaceutique pour les patients britanniques peut être qualifié en plusieurs points, selon les données disponibles.

Premièrement, la rupture institutionnelle avec le système européen est durable et structurellement coûteuse. Il y a eu une duplication des dossiers et des évaluations, la perte de l'intégration automatique aux mécanismes de worksharing, de pharmacovigilance et d'évaluation post-AMM. Cette rupture est en partie nuancée depuis le Windsor Framework, dans la mesure où certains mécanismes européens restent applicables pour les produits de catégorie 2. Le décalage réglementaire le mieux documenté pendant la phase post-Brexit et antérieure à l'IRP par l'étude Ogunyemi et al. [117]

Deuxièmement, un redressement procédural est en cours et produit des résultats mesurables. La résorption des arriérés de la MHRA, l'augmentation de l'importance de l'IRP avec une proportion élevée des AMM britanniques ayant transité par cette voie selon les dernières données, en atteignant leurs KPI en avril 2026. [116] Project Orbis et l'Access Consortium qui offrent de nouvelles voies de coopération internationale. L'architecture construite depuis 2021 a produit, en cinq ans, un dispositif de fonctionnement crédible, néanmoins, il n'est pas possible de conclure que l'écart avec l'EMA ou la FDA a été durablement résorbé.

Troisièmement, la disponibilité des médicaments pour les patients britanniques apparaît contrastée sur la période récente. Les données EFPIA W.A.I.T. montrent que l'Angleterre reste au-dessus de la moyenne européenne en termes de disponibilité, mais derrière les pays les plus performants de l'UE. Dans le rapport 2025, l'Angleterre présente un taux de

disponibilité de 61% contre 53% pour l'Écosse, ce qui confirme que l'accès effectif varie au sein même de la Grande-Bretagne. [4] Ces données peuvent démontrer un écart entre les performances réglementaires et la disponibilité effective des traitements. Cependant, il est nécessaire d'indiquer que le Brexit est difficile à isoler dans cette situation, les différentes études relèvent également cette difficulté d'appréciation.

Quatrièmement, l'attractivité du marché britannique semble avoir diminué pour les industriels depuis 2021, cette diminution est documentée par des sources d'industriels avec le rapport ABPI. Ce rapport insiste notamment sur les reversements imposés aux industriels et le niveau d'utilisation effective des médicaments après approbation qui reste bas, ces sources mettent en avant que le Brexit seul n'explique pas la détérioration de l'attractivité britannique, les politiques nationales de prix, remboursement et d'évaluation médico-économique jouent un rôle important dans la situation actuelle. [128] Cette observation est similaire à la situation de l'UE, où une bonne performance réglementaire ne suffit pas à garantir une disponibilité, les données suggèrent que les choix nationaux de prix, remboursement et HTA jouent également un rôle majeur.

Le Brexit a eu un impact réel sur le cadre pharmaceutique britannique, surtout avant la mise en place du Windsor Framework. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'attribuer les évolutions observées à la rupture réglementaire avec l'UE. Cela suppose que les choix nationaux, tel que l'évaluation du prix, du remboursement et l'évaluation médico-économique jouent un rôle au moins aussi important dans l'attractivité du marché du UK. La sortie de l'UE a surtout rendu plus visible l'influence du cadre réglementaire concernant l'accès au marché.

Ces observations sont cohérentes avec les données EFPIA WAIT, qui montrent que l'Angleterre et l'Ecosse conservent une disponibilité des médicaments innovants supérieure à la moyenne de l'UE. La situation pour les patients est donc plus favorable que la moyenne européenne, concernant les indicateurs de disponibilité.

L'UE ne légifère pas sur les prix appliqués pour les médicaments et les politiques de remboursement, qui demeurent en droit de la compétence de chaque État membre. Cependant, elle mutualisait les contraintes procédurales et l'évaluation scientifique, notamment avec la procédure centralisée et la coordination entre autorités nationales. La sortie de cet ensemble a ainsi ajouté une procédure réglementaire britannique distincte, avec ses

propres déterminants d'accès. Cependant, le prix, remboursement, et l'évaluation médico-économique étaient déjà des mécanismes essentiellement nationaux.

III.2 Cas particuliers des pays hors UE

Le cas britannique post-Brexit illustre une configuration particulière : celle d'une sortie du cadre de l'UE et de l'EEE, suivie de la création de nouveaux mécanismes de coopération internationale, tout en reprenant certains éléments issus du droit européen dans ses procédures nationales. Cette situation permet d'avoir une comparaison avec la sortie du UK de l'UE, grâce à des pays ayant des liens différents avec le système pharmaceutique européen.

En effet, plusieurs configurations permettent à des États non membres de l'UE d'être associés à son système pharmaceutique. Deux modèles peuvent se distinguer en particulier : l'EEE, qui organise une intégration approfondie avec l'UE mais sans adhésion, et la Suisse, qui repose sur des accords internationaux sans intégration à l'UE et EEE. [129]

Les États dits « AELE/EEE », c'est-à-dire les États membres de l'Association européenne de libre-échange participant à l'EEE, à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein, appliquent une large partie de l'acquis européen relatif au marché intérieur, notamment en matière pharmaceutique, dans des conditions proches de celles des États membres. [130]

La distinction « AELE/EEE » et « AELE » est nécessaire, car la Suisse est membre de l'AELE, mais ne participe pas à l'EEE qui comprend les 27 États membres de l'UE ainsi que trois États de l'AELE : Norvège, Islande, Liechtenstein. La Suisse fera l'objet d'une section dans les sous-parties suivantes (III.2.B). [131]

La comparaison de ces États AELE/EEE ainsi que la Suisse permet de mieux situer le cas britannique, et de mettre en avant que la relation au système pharmaceutique européen ne se résume pas à une division nette entre appartenance et non-appartenance à l'UE, mais que cela s'inscrit dans un spectre plus large, allant de l'intégration institutionnelle poussée à l'autonomie réglementaire. Chaque position produit des conséquences spécifiques en matière d'harmonisation procédurale, de coopération entre autorités et, indirectement, d'accès aux médicaments.

III.2.A. Les Etats AELE-EEE : l'intégration sans adhésion

Les États AELE/EEE constituent le modèle d'harmonisation le plus abouti pour des États non membres de l'UE. Cette participation repose sur l'Accord sur l'Espace économique européen, signé en 1992 et entré en vigueur le 1^{er} janvier 1994. (La participation du Liechtenstein a débuté le 1^{er} mai 1995 cependant). Cet accord organise un espace de libre circulation des marchandises, des services, des capitaux et des personnes, et étend aux États AELE/EEE une large partie de l'acquis du marché intérieur de l'UE, y compris en matière pharmaceutique. [129]

L'analyse présentera d'abord le cadre juridique permettant aux États AELE-EEE de reprendre une large partie de l'acquis pharmaceutique européen (III.2.A.1), avant d'examiner la structure institutionnelle à deux piliers (III.2.A.2). Elle étudiera ensuite leur participation au réseau européen des médicaments (III.2.A.3), puis l'harmonisation post-AMM en matière de pharmacovigilance, de variations et de cycle de vie du médicament (III.2.A.4). Enfin, l'analyse portera sur les effets de ce modèle sur l'accès des patients aux traitements (III.2.A.5), ses limites institutionnelles (III.2.A.6), puis sa place dans la comparaison avec le Royaume-Uni et la Suisse (III.2.A.7).

III.2.A.1. Le cadre juridique : reprise quasi intégrale de l'acquis pharmaceutique

L'Accord EEE prévoit que les actes de l'UE relevant du marché intérieur peuvent être incorporés à l'accord par décision du Comité mixte de l'EEE, puis devenir applicables dans l'EEE et États AELE/EEE avec des adaptations selon les textes [129]. En matière pharmaceutique, ce mécanisme a permis l'incorporation progressive des principaux textes du droit pharmaceutique européen, notamment la directive 2001/83/CE [132] et le règlement (CE) n° 726/2004. [133]

La décision n° 74/1999 du Comité mixte de l'EEE, modifiant l'annexe II de l'accord EEE, notamment son chapitre XIII relatif aux médicaments, est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2000. Elle a étendu les procédures européennes d'autorisation des médicaments à la Norvège, l'Islande et au Liechtenstein. Elle a posé un principe central : Lorsque des décisions d'AMM sont adoptées selon les procédures de l'UE, en particulier dans le cadre de la procédure centralisée, les États AELE-EEE doivent adopter des décisions correspondantes sur la base des actes pertinents. [134]

Les AMM délivrées par la Commission européenne dans le cadre de la procédure centralisée ne produisent pas d'effets juridiques par elles-mêmes dans les États AELE-EEE. [134] Toutefois, ces États sont tenus d'adopter des décisions nationales correspondantes, dans un délai de trente jours suivant cette décision. Le résultat pratique est donc une extension des AMM centralisées à la Norvège, à l'Islande et au Liechtenstein. Par conséquent, ces États sont dans une logique d'intégration réglementaire très poussée, mais qui reste formellement fondée sur un mécanisme d'incorporation/transposition, et non sur une appartenance directe à l'ordre juridique supranational de l'UE. [135]

Le secteur pharmaceutique s'inscrit dans le marché intérieur de l'UE et fait l'objet d'une incorporation étendue de l'acquis dans l'Accord EEE, couvrant l'AMM, la pharmacovigilance, les variations et une large partie du cycle de vie du médicament. [136]

III.2.A.2. La structure à deux piliers

L'EEE repose sur une structure juridique à "deux piliers", élaborée suite à l'avis « 1/91 de la Cour de justice des Communautés européennes » puis validée par l'avis 1/92. [137] Cette structure à « deux piliers » désigne l'UE, avec la Commission européenne et la CJUE, et les États AELE-EEE, avec l'autorité de surveillance AELE et la Cour AELE. La coordination entre ces deux piliers est assurée par le Comité mixte de l'EEE et le Conseil de l'EEE. [138][139]

Cette architecture produit un effet juridique particulier. Les actes juridiques de l'UE ne s'appliquent pas directement aux États AELE-EEE : les actes pertinents doivent être incorporés à l'accord EEE, [140] tandis que les décisions d'AMM prises dans le cadre de la procédure centralisée doivent être relayées par des décisions nationales correspondantes dans ces États. [141]

III.2.A.3. La participation au réseau européen des médicaments

Les autorités sanitaires nationales des trois États AELE-EEE participent au réseau européen des médicaments et notamment aux travaux scientifiques des principaux comités et groupes de travail de l'EMA. Cette participation leur permet de contribuer à l'évaluation scientifique et à l'élaboration des avis. Cependant, les représentants des États AELE/EEE ne disposent pas d'un droit de vote dans les comités concernés. [134][136] Des représentants de ces trois États participent également au conseil d'administration de l'EMA en tant qu'observateurs [142].

III.2.A.4. L'harmonisation procédurale post-AMM

L'application de l'acquis pharmaceutique européen aux trois États AELE-EEE s'étend au-delà de l'autorisation initiale. Dans le cas de la pharmacovigilance les rapports individuels de sécurité (ICSRs) provenant de Norvège, d'Islande et du Liechtenstein sont transmis à EudraVigilance selon les exigences applicables dans l'EEE. [143] Les obligations relatives aux PSUR et les procédures PSUSA s'appliquent également à ces trois États. Les autorités des États AELE-EEE peuvent également contribuer aux travaux scientifiques de pharmacovigilance, y compris dans le cadre des travaux du PRAC, sous réserve des limites institutionnelles propres à leur statut. [144]

Le règlement (CE) n° 1234/2008, modifié par le règlement (UE) 2021/756 et (UE) 2024/1701, relatif aux variations a été incorporé dans l'accord EEE, les catégories européennes de variations type IA, IB, II et extensions s'appliquent également. [145] Les mécanismes de grouping et de worksharing sont également disponibles lorsque les conditions prévues par le cadre européen sont réunies.

III.2.A.5. L'accès patient

Du point de vue de l'accès des patients aux médicaments, les indicateurs EFPIA Patients W.A.I.T permettent de distinguer la disponibilité des médicaments et les délais d'accès. Pour les médicaments innovants ayant reçu une AMM centralisée entre 2021 et 2024, La Norvège et l'Islande présentent un taux de disponibilité inférieur à la moyenne de l'UE, mais les délais d'accès sont légèrement meilleurs que la moyenne européenne. [3]

Les données laissent supposer que l'intégration réglementaire des États AELE-EEE au système européen ne suffit pas à garantir une disponibilité élevée des médicaments innovants, malgré la coopération européenne. L'accès effectif des patients demeure conditionné par les procédures nationales d'évaluation concernant les prix et le remboursement. L'Islande présente une contrainte particulière avec la taille de son marché très réduite par rapport à la norme des pays européens, et le Liechtenstein possède une articulation étroite avec le marché suisse. [3]

III.2.A.6. Limites du modèle EEE

Parmi les limites du modèle d'intégration des États AELE-EEE, la première est institutionnelle, ils participent à l'élaboration scientifique et technique, mais ils ne peuvent participer

aux décisions politiques et juridiques de l'UE, leurs contributions scientifiques sont intégrées à l'évaluation, mais ils ne possèdent pas de capacité de vote concernant les décisions finales. Cette asymétrie est constitutive du statut EEE, et ne peut pas être corrigée sans révision de cet accord, ou d'une adhésion à l'UE. Ces pays reprennent une large part de l'acquis pharmaceutique de l'UE sans participer à son adoption. Cette situation limite leur capacité à orienter les évolutions du cadre réglementaire européen, tout en les engageant à en assurer l'application. Le choix de l'harmonisation avec le marché de l'UE semble l'emporter sur une autonomie complète.

III.2.A.7. Modèle des États AELE-EEE dans le spectre comparatif

Ce modèle peut être qualifié, au regard de la problématique générale, comme une configuration d'intégration maximale au réseau pharmaceutique, sans adhésion à l'UE.

Cette configuration contraste avec celle du Royaume-Uni post-Brexit, où la rupture avec le système de l'UE a été suivie d'une reconstruction nationale et des mécanismes de reliance ou de coopération externe. La Norvège, l'Islande et le Liechtenstein ont choisi dès l'origine une configuration où leur appareil réglementaire national s'articule structurellement avec le réseau européen sans en être pleinement membre. Cette intégration réglementaire ne se traduit pas mécaniquement par de meilleures performances d'accès patient cependant. Les indicateurs EFPIA W.A.I.T montrent que pour les médicaments étudiés, la Norvège et l'Islande ont des taux de disponibilité et des délais d'accès moins favorables que ceux observés en Angleterre et également en Écosse. Ces résultats orientent encore plus vers les politiques nationales de prix et d'évaluation comme facteurs déterminants pour l'accès patient aux traitements.

III.2.B. La Suisse : Choix entre autonomie et internationalisation

Si l'EEE représente le degré d'intégration le plus avancé sans adhésion à l'Union européenne, la Suisse occupe une position juridiquement plus singulière dans le système pharmaceutique européen. Ni membre de l'UE, ni partie à l'Accord de l'EEE, la Suisse a construit une architecture basée sur des accords bilatéraux et l'intégration de normes internationales. Par contraste, la situation de la Suisse permet d'apprécier la valeur de l'intégration au réseau réglementaire européen.

La Suisse dispose d'une autorité réglementaire de taille relativement « modeste » mais reconnue comme autorité de référence au niveau international, avec Swissmedic, atteignant des performances comparables à celles d'autres grandes autorités réglementaires.

L'analyse examinera d'abord la construction d'un modèle suisse autonome (III.2.B.1), puis les procédures d'AMM et mécanismes de reliance prévus par le droit suisse (III.2.B.2). Elle abordera ensuite les coopérations internationales de Swissmedic, notamment l'Access Consortium et Project Orbis (III.2.B.3), La pharmacovigilance et le cycle de vie du médicament (III.2.B.4). Enfin, elle étudiera l'accès des patients aux traitements (III.2.B.5), les limites du modèle suisse (III.2.B.6), puis sa place dans la comparaison avec l'UE, l'EEE et le Royaume-Uni post-Brexit (III.2.B.7).

III.2.B.1. La non-intégration choisie : rejet de l'EEE

La configuration actuelle de la Suisse est liée au rejet par référendum de l'adhésion à l'EEE en 1992. [146] Ce rejet a conduit la Suisse à privilégier une voie bilatérale, fondée sur la conclusion progressive d'accords sectoriels avec l'UE. La Suisse est l'un des Etats fondateurs de l'AELE, avec la signature de la Convention de Stockholm en janvier 1960. [130]

Les accords bilatéraux négociés entre la Suisse et l'UE ont une logique cumulative. Un premier accords sectoriels « Bilatérales I » a été signé le 21 juin 1999 et entré en vigueur le 1er juin 2002, puis complété ultérieurement par d'autres accords. [131] [147]

Swissmedic est l'autorité suisse compétente pour l'autorisation et le contrôle des produits thérapeutiques. Elle a commencé son activité le 1er janvier 2002, lors de l'entrée en vigueur de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux, aussi appelée « Loi sur les produits thérapeutiques » ou « LPT_h, RS 812.21 » adoptée le 15 décembre 2000. Cette autorité résulte de la fusion de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) et de la section Produits thérapeutiques de l'Office fédéral de la santé publique. [148] Ses compétences s'exercent dans le cadre de la LPT_h et de ses ordonnances d'application, notamment l'Ordonnance sur les médicaments (Abréviation officielle « OMéd »). [149]

La Suisse a une population d'environ 9 millions d'habitants, Swissmedic est donc une autorité de taille relativement "modeste" comparée à l'EMA ou à la FDA. Toutefois, au niveau du positionnement scientifique et institutionnel international, la Suisse fait partie des autori-

tés de référence du fait que Swissmedic est reconnue comme WHO-listed Authority par l'Organisation mondiale de la santé [150], ce statut n'est accordé qu'aux autorités démontrant des standards d'évaluation alignés sur les meilleures pratiques internationales. Elle est par ailleurs l'un des sept régulateurs de référence reconnus par la MHRA britannique dans son International Recognition Procedure (IRP). [104]

La stratégie de Swissmedic se traduit notamment par la participation de l'agence à des initiatives internationales telles que l'Access Consortium ou Project Orbis, dans lesquelles l'autorité cherche à partager l'expertise, réduire la duplication des dossiers et favoriser l'harmonisation réglementaire, mais tout en conservant la compétence de Swissmedic à prendre les décisions nationales dans le cas des procédures d'AMM. [151]

Cette trajectoire offre un point de comparaison avec le Royaume-Uni post-Brexit. Dans les deux cas, l'autonomie réglementaire ne signifie pas un isolement réglementaire ni une séparation complète des cadres étrangers, mais plutôt une organisation de mécanismes de coopération internationaux et de reliance. Cependant, la stratégie de la Suisse concernant son adaptation aux marchés internationaux et en particulier celui de l'UE, remonte à plusieurs décennies, là où le Royaume-Uni a dû développer sa stratégie bien plus récemment.

III.2.B.2. Les procédures d'AMM Suisse

Le système d'AMM Suisse organise ses procédures autour de catégories de dossiers comparables à celles du droit européen : dossiers complets pour les nouveaux principes actifs, dossiers fondés sur un principe actif connu, biosimilaires, combinaisons fixes, et procédures simplifiées fondées sur l'expérience acquise. Les catégories de produits sont donc largement comparables, mais les bases juridiques et les conditions d'application demeurent propres au droit suisse.

Cette architecture est définie selon une hiérarchie classique des normes : la loi fédérale fixe les principes, notamment avec la Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux, ou « LPT_h » (RS 812.21). [148] Une ordonnance du Conseil fédéral précise la mise en œuvre de cette loi, notamment l'Ordonnance sur les médicaments « OMéd » RS 812.212.21. [152] Enfin, des ordonnances de l'institut Swissmedic détaillent les exigences applicables aux dossiers et à certaines procédures, notamment l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments « OEMéd » et l'Ordonnance sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fon-

dée sur une déclaration « OASMéd ». Cette structure à trois niveaux, qui s'inscrit dans la hiérarchie des normes Suisse, permet d'adapter les modalités opérationnelles sans modifier les principes fondamentaux fixés par le législateur. [153]

Swissmedic présente, comme le droit de l'UE et du UK, des bases légales principales permettant d'identifier les différents types de demande d'AMM. La procédure ordinaire applicable aux médicaments contenant un nouveau principe actif est basée sur l'art. 11 LPT^h. Il est à noter que sur Fedlex, ces articles seuls ne suffisent pas à définir les différents types de demandes d'AMM en Suisse, plusieurs articles et ordonnances sont applicables pour les définir de façon exhaustive. Pour les médicaments contenant un nouveau principe actif (New Active Substance : NAS), ils relèvent de la procédure ordinaire prévue à l'article 11 LPT^h (art. 4, al. 1, let. h LPT^h) qui suppose un dossier complet permettant d'évaluer la qualité, sécurité et efficacité du produit. À côté de cette voie principale, le système Suisse prévoit plusieurs procédures simplifiées. [154]

Les médicaments contenant un principe actif connu peuvent bénéficier d'autorisation simplifiée sur la base de l'article 14, alinéa 1, lettre a LPT^h, dont les modalités d'application sont précisées aux articles 12 et suivants de OASMéd.

L'article 14 alinéa 1, lettres a bis, a ter, et a quater LPT^h prévoit plusieurs procédures simplifiées spécifiques. La lettre « a bis » vise les médicaments dont les principes actifs sont utilisés dans un médicament autorisé depuis au moins dix ans dans au moins un pays de l'UE ou de l'AELE. La lettre « a ter » concerne les médicaments non soumis à ordonnance dont l'usage médical est avéré depuis au moins trente ans, dont au moins quinze ans dans l'UE ou l'AELE. La lettre « a quater » vise enfin les médicaments autorisés dans un canton suisse depuis au moins quinze ans. Ces voies traduisent une logique suisse d'autorisation simplifiée fondée sur l'expérience acquise, de façon similaire au « WEU » pour l'UE, afin d'éviter d'exiger un dossier complet lorsque le recul de l'utilisation du médicament permet une évaluation allégée par Swissmedic. Les combinaisons fixes sont traitées selon leur composition, lorsqu'elles incluent un nouveau principe actif, elles relèvent de la procédure ordinaire, lorsqu'elles ne contiennent que des principes actifs connus, elles peuvent relever de la procédure simplifiée. [154]

Les biosimilaires forment une catégorie spécifique, fondée sur la comparabilité avec un produit biologique de référence préalablement autorisé en Suisse. [155]

Enfin, l'article 13 LPT_h peut intervenir comme mécanisme de reliance, en permettant à Swissmedic de prendre en compte les résultats d'examens effectués par une autorité étrangère reconnue, sans renoncer à sa compétence décisionnelle propre. Cette reconnaissance n'est pas automatique, Swissmedic vérifie si les conditions prévues par les art. 16 à 20 OMéd sont remplies. Pour les médicaments autorisés dans l'UE par procédure centralisée, Swissmedic se fonde sur la décision d'AMM adoptée par la Commission européenne, qui constitue l'acte juridique contraignant, mais le dossier peut être présenté à Swissmedic avec l'opinion du CHMP. Pour les médicaments autorisés par procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, ce sont les AMM nationales délivrées par les autorités compétentes des États membres qui peuvent servir de base. Pour les autorisations délivrées par la FDA américaine, Swissmedic prend en compte la décision de la FDA elle-même.

Dans son principe, l'article 13 LPT_h repose donc sur une logique de reliance comparable à celle de l'IRP britannique, mais son champ d'examen diffère selon la nature du médicament. Une reliance étendue est possible pour des principes actifs connus et certains biosimilaires, alors que les nouvelles substances actives restent soumises à une évaluation complète par Swissmedic. Cependant, dans le cas où un médicament contenant une nouvelle substance active reçoit le statut de médicament orphelin par l'EMA ou la FDA, et qu'une autorisation a été accordée par l'une de ces deux autorités, alors l'utilisation de l'article 13 est possible.

L'application de cette procédure peut réduire la charge d'évaluation et les frais applicables selon le barème Swissmedic. Cependant, une AMM européenne ou américaine peut seulement être prise en compte par Swissmedic qui conserve son autonomie dans la décision d'autorisation. [156]

L'autorisation à durée limitée suisse constitue un mécanisme comparable à l'autorisation conditionnelle européenne, sans être identique. Elle repose sur l'article 9a LPT_h en relation avec l'art. 18 OASMéd, et suppose que plusieurs critères soient remplis : l'existence d'une maladie grave ou potentiellement mortelle, l'absence en Suisse d'un médicament alternatif autorisé et équivalent, l'attente d'un bénéfice thérapeutique majeur, l'autorisation peut être accordée avec un dossier incomplet, qui devra être complété par la suite. [157]

Swissmedic dispose également de plusieurs procédures permettant d'accélérer ou d'adapter le traitement des demandes selon les caractéristiques du médicament. La procédure

rapide (Fast-Track), basée sur l'article 7 OMéd et précisée par un Guide complémentaire Swissmedic, est destinée aux médicaments présentant un bénéfice thérapeutique important pour des maladies graves, invalidantes ou mortelles, sans alternative satisfaisante. Cette procédure nécessite trois critères qui doivent être réunis : le caractère prometteur de la prévention ou du traitement, l'absence ou l'insuffisance des traitements existants, et un bénéfice thérapeutique élevé attendu. Il est précisé que la procédure n'allège pas le niveau d'exigence scientifique du dossier. [158]

La procédure avec annonce préalable (PAP ou « PPN, Procedure with Pre-announcement ») permet, sous conditions, un traitement environ 20 % plus rapide que la procédure standard [159]

Dans les comparaisons internationales des délais d'autorisation, l'ensemble des mécanismes cités précédemment : procédures accélérées, procédures de reliance, évaluations coordonnées ou parallèles avec des autorités étrangères sont souvent regroupés sous la catégorie des Facilitated Review Pathways. Il ne s'agit pas d'une voie juridique unique pour la Suisse, mais d'un ensemble de dispositifs réduisant la charge ou accélérant l'examen des demandes.

Selon l'étude CIRS portant sur les nouvelles substances actives, six autorités réglementaires majeures ont été comparées entre 2015 et 2024. Le recours aux Facilitated Review Pathways a augmenté pour la plupart d'entre elles au cours de la période récente. Entre 2020 et 2024, 66% des nouvelles substances actives autorisées par Swissmedic sont passées par au moins une de ces voies. la Suisse est au deuxième rang parmi ces six autorités pour le recours à ces procédures, dans le classement, elle est juste derrière la FDA, mais devant la TGA australienne, Health Canada, l'EMA et la PMDA japonaise. [160]

Ces données montrent que Swissmedic bénéficie des mécanismes de facilitation et de reliance, bien que le nombre de 66% ne désigne pas exclusivement des procédures de reliance, mais également des procédures accélérées. la Suisse n'est donc pas dans une logique d'isolement dans sa stratégie réglementaire. Comme le UK, la Suisse semble se reposer sur des stratégies de coopération.

III.2.B.3. Les mécanismes de coopération internationale : Access Consortium et Project Orbis

L'élément le plus distinctif de la stratégie réglementaire Suisse réside dans son investissement structurel dans la coopération internationale. Cela ne consiste pas toujours en des

procédures de reliance : ils peuvent relever d'une logique de work-sharing, d'évaluation parallèle et de partage d'informations scientifiques entre autorités réglementaires, chaque autorité conservant sa compétence décisionnelle propre.

L'Access Consortium (voir la section III.1.B sur le rôle de l'Access Consortium dans la stratégie post-Brexit du Royaume-Uni), regroupe les autorités réglementaires de la Suisse, de l'Australie, du Canada, de Singapour et du Royaume-Uni. La Suisse en est membre depuis sa création en 2007, dans une formation initialement composée de quatre autorités (Australie, Canada, Singapour, Suisse sous le nom de ACSS Consortium) et élargie au Royaume-Uni en 2020, ce mécanisme couvre une population de plus de 150 millions de patients. [161]

Le mécanisme de l'Access Consortium repose sur une logique de work-sharing : des dossiers avec des modules scientifiques harmonisés sont soumis de manière coordonnée à plusieurs autorités participantes (au moins deux). Dans le cadre d'une NASWSI (nouveaux principes actifs chimiques/biologiques et nouvelles indications) par exemple, les autorités en question conduisent une évaluation partagée, où le travail est réparti par modules, une autorité peut être chargée de l'évaluation principale d'un ou plusieurs modules, les autres autorités effectuent un peer review et font une relecture critique. Pour une GMWSI (médicaments génériques), l'organisation est plus proche d'un système avec une autorité de référence (Reference Regulatory Agency, RRA) qui prépare les rapports d'évaluation, et des autorités concernées (Concerned Regulatory Agencies, CRAs) relisent les rapports et ajoutent des commentaires si elles estiment que c'est nécessaire. Ce fonctionnement permet de repérer les divergences d'appréciation, de coordonner les questions adressées au demandeur et de limiter les duplications de dossiers étant donné que le travail est partagé entre plusieurs agences. Chaque autorité conserve son indépendance décisionnelle et adopte sa propre décision selon son droit national. Le fonctionnement de l'Access Consortium repose sur une certaine convergence des standards scientifiques, notamment avec l'adoption de lignes directrices internationales telles que l'ICH, tout en maintenant des exigences nationales. [161] [162]

Le Project Orbis, lancé en mai 2019 par l'Oncology Center of Excellence de la FDA, constitue un cadre de coopération internationale spécifiquement dédié aux produits innovants en oncologie. Swissmedic y participe depuis 2020, initialement dans le cadre d'un projet pilote, et formellement encadré depuis l'entrée en vigueur de la Guidance Project Orbis HMTV le 1er mars 2021 [163]. Les autorités partenaires (Project Orbis Partners/

Pops) incluent désormais, la TGA australienne, Health Canada, l'HSA de Singapour, Swissmedic, l'ANVISA brésilienne, l'autorité israélienne et la MHRA britannique.

Le mécanisme repose sur des soumissions rapprochées à la FDA et aux autorités partenaires, qui conduisent leurs évaluations en parallèle et/ou partage des analyses scientifiques régulièrement, tout en conservant chacune leur décision finale propre. Le dispositif se décline en trois types selon le degré de synchronisation avec la FDA, détaillé dans la section dédiée au Brexit, avec notamment les demandes de Type A, B et C.

Dans le cas de la Suisse, l'étude de Zosso-Pavic et al. publiée dans The Lancet Oncology 2024, concerne les demandes Swissmedic de 2020 à 2021. Les auteurs de cette étude ont comparé les demandes d'AMM en oncologie soumises à Swissmedic dans le cadre du Project Orbis, puis la comparaison a été effectuée pour des demandes d'AMM comparables, mais soumises en dehors du mécanisme Orbis.

Dans cette étude, 31 AMM dites « Orbis » et 41 « non-Orbis » ont été évaluées. Le temps médian d'évaluation par Swissmedic était de 235,5 jours pour les AMM Orbis, contre 314 jours pour les AMM non-Orbis, le temps d'évaluation des demandes en oncologie utilisant la voie Orbis a donc été significativement réduit grâce à ce mécanisme. Cet effet démontre l'apport d'une coopération internationale ciblée pour une autorité de taille moyenne, en particulier dans un domaine thérapeutique innovant comme l'oncologie. [164]

Cependant, cette performance doit toutefois être replacée dans le contexte plus large des délais globaux d'autorisation. Une étude publiée dans Therapeutic Innovation & Regulatory Science sur les nouvelles substances actives autorisées entre 2019 et 2021 montre que le délai médian total d'approbation de Swissmedic était de 447 jours, contre 428 jours pour l'EMA et 244 jours pour la FDA. Swissmedic n'apparaît donc pas globalement plus rapide que l'EMA ou la FDA. En revanche, lorsque l'on isole le temps d'évaluation scientifique propre à l'agence, les délais deviennent beaucoup plus comparables : 194 jours pour Swissmedic, 218 jours pour l'EMA et 184 jours pour la FDA. [165] L'écart global provenait principalement de la phase finale d'autorisation, dont la durée médiane atteignait 135 jours chez Swissmedic, contre 57 jours pour la phase européenne post-évaluation scientifique et conduisant à la décision de la Commission, cette différence est liée à la finalisation de l'information produit et au labelling durant les phases de négociations entre le demandeur et Swissmedic. [165]

Ces mécanismes montrent que le modèle Suisse ne repose pas sur une autonomie isolée, mais en partie sur des mécanismes de coopération internationale. La comparaison entre la Suisse et le Royaume-Uni post-Brexit montre qu'en dehors de l'UE et de l'EEE, l'autonomie réglementaire peut s'accompagner d'une forte internationalisation des procédures. Une autorité nationale peut conserver sa compétence décisionnelle propre, tout en s'appuyant sur des mécanismes de coopération permettant de mutualiser une partie de l'expertise scientifique et administrative disponible au sein de réseaux entre différents États dans le cadre de l'évaluation des médicaments.

les deux États non intégrés au système UE/EEE étudiés ici, tendent à internationaliser leurs procédures d'évaluation, soit par des mécanismes de work-sharing comme l'Access Consortium, soit par des évaluations parallèles comme Project Orbis, soit par des procédures de reliance fondées sur les décisions d'autorités étrangères reconnues. La Suisse et le Royaume-Uni relèvent ainsi d'une même logique d'autonomie mais internationalisée, ils ne sont pas intégrés au marché réglementaire européen, mais ils ont développé des stratégies permettant d'éviter d'être isolés.

À l'inverse, les États AELE membres de l'EEE bénéficient directement de l'intégration au réseau européen des médicaments. Leur contrainte principale tient à leur statut particulier au sein de l'EEE : celui-ci leur permet une forte intégration procédurale, sans leur accorder des droits décisionnels équivalents à ceux des États membres de l'UE. Ils participent ainsi aux comités de l'EMA sans droit de vote et reprennent au niveau national les décisions de la Commission. La Suisse et le Royaume-Uni ont fait le choix inverse : ils préservent leur souveraineté réglementaire et s'appuient davantage sur la coopération internationale et la reliance.

III.2.B.4. Pharmacovigilance et le cycle de vie du médicament

Swissmedic n'est pas intégrée au système EudraVigilance et n'est pas soumise aux procédures européennes PSUSA. il dispose donc de son propre système national de pharmacovigilance. Cette autonomie n'exclut toutefois pas toute convergence : les rapports périodiques de sécurité sont établis selon des standards internationaux largement partagés, notamment ICH E2C(R2) [166], de plus, au niveau de l'UE, si des « mesures de réduction des risques » sont ordonnées par l'EMA dans le cadre d'une procédure PSUR/PSUSA, celles-ci doivent être déclarées à Swissmedic. [167]

Le système suisse repose sur une obligation de déclaration directe à Swissmedic des rapports individuels d'effets indésirables, transmis par voie électronique via ELViS ou par connexion Gateway [168]. Il s'agit donc d'un système national autonome, mais techniquement aligné sur les standards internationaux de pharmacovigilance. Cette configuration présente une proximité structurelle avec celle de la MHRA post-Brexit, dans les deux cas, l'autorité nationale conserve son propre système de pharmacovigilance tout en maintenant une convergence partielle avec des standards internationaux et européens.

III.2.B.5. L'accès patient en Suisse

Toujours selon le Patients W.A.I.T. Indicator 2025, la Suisse se situe parmi les pays européens les mieux positionnés pour la disponibilité des médicaments innovants, sur une cohorte de 168 médicaments analysés autorisés entre 2021 et 2024, 128 y étaient disponibles, soit 76%, contre une moyenne de 45% pour l'UE. Le délai moyen entre l'autorisation centralisée européenne et la disponibilité au sens de l'indicateur W.A.I.T (correspondant généralement à l'accès au remboursement) du médicament est de 597 jours dans l'UE, contre 445 jours pour la Suisse. Dans cet indicateur, la Suisse est donc plus performante que la moyenne européenne sur cet indicateur. Précision sur les données : l'AMM centralisée européenne n'a pas d'effet juridique direct en Suisse, mais elle est utilisée ici comme point de comparaison pour mesurer le délai d'accès après l'AMM. [3]

Concernant les AMM délivrées par Swissmedic, il n'est pas possible de distinguer de façon exhaustive les AMM ayant utilisé une voie internationale et les AMM strictement nationales. Cependant, pour les nouvelles substances actives, le CIRS indique que 66 % des NAS approuvées par Swissmedic entre 2020 et 2024 ont bénéficié d'au moins une Facilitated Regulatory Pathway, incluant notamment des procédures accélérées, des procédures de reliance, Project Orbis ou l'Access Consortium et l'art. 13 LPTh. [160] Ces données montrent une utilisation importante des voies facilitées par Swissmedic et aux mécanismes de coopération internationale, cela constitue une des explications possibles au niveau élevé de disponibilité observé en Suisse.

III.2.B.6. Limites du modèle Suisse

Les limites du modèle suisse ne proviennent donc pas principalement d'une faiblesse de l'évaluation scientifique ou réglementaire, mais de plusieurs contraintes : des délais d'autorisation qui ne sont pas systématiquement plus rapides que ceux de l'EMA ou de la FDA

notamment. Dans le benchmarking 2024 qui provient de Swissmedic, il était indiqué que l'EMA était 7 % plus rapide que Swissmedic pour les nouvelles demandes relatives à des nouvelles substances actives, toutes procédures confondues, et que la FDA restait nettement plus rapide, avec des délais 45 % plus courts. Pour les indications additionnelles, l'EMA était 16 % plus rapide et la FDA 41 % plus rapide. [169]

Cependant, pour certaines procédures facilitées ou de reliance internationale, Swissmedic est plus compétitif. En 2024, le délai médian national pour les nouvelles substances actives était de 445 jours toutes procédures confondues, mais les procédures accélérées atteignaient 278 jours pour le Fast Track, 225 jours pour les autorisations à durée limitée, 329 jours pour Access Consortium, et 316 jours pour Orbis Type A. Les données doivent toutefois être interprétées avec prudence pour l'Orbis Type A et Access Consortium, car ils reposent sur un faible nombre de dossiers [169]

III.2.B.7. Comparaison du modèle Suisse

Au regard de la problématique générale, la Suisse a choisi de miser sur une forme d'autonomie réglementaire mais tout en conservant des liens internationaux. Swissmedic conserve une compétence décisionnelle pleine concernant ces procédures, indépendante des institutions européennes, cependant la Suisse possède des procédures internationales et mécanismes de reliance ainsi que des accords bilatéraux, des coopérations multilatérales et l'adoption de standards scientifiques communs.

Une première observation est que la situation de la Suisse repose sur une stratégie de longue durée, mise en place progressivement depuis plus de deux décennies. Deuxièmement, il y a eu un investissement important dans le développement de procédures et de mécanismes internationaux, notamment à travers l'Access Consortium, Project Orbis et les procédures fondées sur l'art. 13 LPT^h.

La comparaison avec le Royaume-Uni post-Brexit permet d'avoir un point de comparaison. En effet la Suisse et le Royaume-Uni ont tous deux choisi en plus de leurs capacités nationales, d'incorporer des voies internationales dans leurs procédures et mécanismes de reliance, afin d'augmenter leur efficacité et limiter les duplications de dossiers, face à des autorités telles que l'EMA ou la FDA, internationaliser les procédures d'évaluation permet donc d'accroître leur attractivité pour les industriels, et de traiter des dossiers plus rapidement. La différence ne tient donc pas seulement au statut de pays tiers, mais à la maturité des mécanismes de reliance et de coopération. La Suisse a construit progressivement un

modèle combinant procédures de coopération et Facilitated Pathways. Le Royaume-Uni, à l'inverse, a dû reconstruire rapidement une architecture nationale et internationale durant la période post-Brexit, à travers l'IRP, Project Orbis et l'Access Consortium.

Cette différence de temporalité constitue l'un des éléments permettant d'expliquer la différence entre ces deux pays. Le modèle suisse provient d'une volonté historique d'autonomie réglementaire, viable sous réserve d'un investissement important dans ses capacités scientifiques, tout en s'appuyant sur des procédures de reliance et de coopération internationale. À l'inverse, le modèle britannique montre que la sortie d'un système harmonisé comme celui de l'UE impose une phase de reconstruction complexe. Le contraste ne porte donc pas sur l'existence ou non d'une coopération internationale, présente dans les deux cas, mais sur son degré de maturité et sur sa capacité à compenser l'absence d'intégration à une structure réglementaire plus large, telle que l'UE.

Conclusion : l'impact post-AMM

Au terme de cette analyse, il convient de revenir à la finalité première de l'AMM : permettre aux patients d'accéder à des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été préalablement évaluées. L'AMM constitue ainsi à la fois un instrument de protection de la santé publique et une condition préalable à l'accès aux traitements.

Dans le cas de l'UE, le système d'AMM demeure l'un des modèles les plus harmonisés concernant les procédures d'AMM, la procédure centralisée notamment, permet une AMM unique valable dans l'ensemble des Etats membres de l'UE et de l'EEE. Tandis que les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle reposent sur une coordination entre autorités nationales, cette architecture a permis une harmonisation importante des exigences scientifiques et documentaires, mais également la mise en place de standards communs de qualité, sécurité et d'efficacité, ainsi qu'un suivi commun du cycle de vie du médicament.

Cette harmonisation produit des effets positifs concrets, il y a une réduction des duplications d'évaluation, la limitation des divergences scientifiques entre États et un renforcement de la prévisibilité réglementaire pour les industriels. Ces effets ne sont pas seulement théoriques, certaines études empiriques montrent que l'intégration au cadre réglementaire européen peut réduire les délais de lancement des médicaments, notamment grâce à l'accès à la procédure centralisée. Ces éléments constituent des leviers qui peuvent être décisifs dans le cas des stratégies réglementaires des demandeurs d'AMM.

Le choix d'une procédure d'AMM dépend de nombreux critères : statut du médicament, degré d'innovation, ambition géographique, délais, coûts, risques réglementaires et attractivité économique des marchés. Les laboratoires pharmaceutiques ont une influence étendue sur ce système : ils choisissent les voies (sauf obligation contraire), les États concernés, et les périodes de lancement en fonction de leurs objectifs commerciaux. Cette dimension stratégique explique une partie des limites de l'harmonisation. Même lorsque les exigences scientifiques sont communes, les entreprises peuvent décider de retarder ou de limiter la commercialisation dans certains marchés jugés moins attractifs.

En effet, cette harmonisation reste incomplète lorsqu'il s'agit de l'accès effectif des patients. L'AMM crée un droit de commercialisation pour les entreprises, mais elle ne garantit pas le lancement effectif du médicament, ni son remboursement, et par conséquent sa disponibilité concrète dans les pays où l'AMM a été accordée. La distinction entre accès réglementaire au marché et accès effectif au traitement est donc un point central.

L'analyse conduit à une conclusion nuancée : les procédures européennes ont largement harmonisé les conditions réglementaires d'accès au marché, de plus, certains mécanismes particuliers tels que l'AMM conditionnelle, l'évaluation accélérée, ainsi que des dispositifs d'accompagnement comme PRIME, permettent de favoriser un accès plus rapide à des traitements innovants pour les patients au sein de l'UE, toutefois, ces procédures et les autorisations qui en découlent ne suffisent pas, à elles seules, à garantir une égalité d'accès des patients aux médicaments.

Les données comparatives relatives à la disponibilité des médicaments innovants confirment cette dissociation, notamment le Patients W.A.I.T Indicator. Le statut institutionnel d'un Etat ne permet pas, à lui seul, de prédire le niveau réel d'accès aux médicaments. La Suisse, bien qu'elle soit située hors de l'UE et de l'EEE, présente une disponibilité globale très élevée, et se situe devant l'Angleterre, l'Écosse, la moyenne de l'UE et des Etats AELE-EEE tels que la Norvège et l'Islande. L'Angleterre se situe également au-dessus de la moyenne des pays de l'UE ainsi que la Norvège et l'Islande malgré sa rupture avec l'UE.

Ces données ne signifient pas que l'intégration réglementaire européenne serait dépourvue d'effet sur l'accès. Au contraire, l'étude de Grünwald et Stargardt montre que l'harmonisation du cadre d'autorisation peut réduire les délais de lancement et favoriser un accès plus rapide aux médicaments. En revanche, elles montrent que cet effet positif ne suffit

pas à garantir une disponibilité homogène des médicaments dans l'ensemble des pays concernés.

Les cas de la Suisse et du UK ont mis en évidence la valeur du réseau européen des médicaments avec ses outils harmonisés et l'attractivité que représente un tel marché. Toutefois, la stratégie de ces deux pays ne repose pas sur une autonomie réglementaire isolée, mais sur des mécanismes de reliance et de coopération internationale. Le cas du Brexit illustre la difficulté pour une autorité nationale, même expérimentée, de compenser rapidement la perte d'un système institutionnel aussi harmonisé que celui de l'UE. La différence essentielle entre la Suisse et le UK tient à la temporalité et probablement à la maturité des mécanismes, la Suisse ayant rejoint plus tôt des mécanismes de coopération internationale, là où le UK a dû recomposer rapidement son architecture après le Brexit.

La comparaison avec les États AELE membres de l'EEE complète ce constat. Ces États bénéficient d'une intégration approfondie au cadre réglementaire européen sans être membres de l'Union européenne. Cependant, ce modèle ne garantit pas nécessairement une meilleure disponibilité des médicaments pour les patients. Les données de disponibilité montrent ainsi que : l'intégration au cadre européen ; l'autonomie réglementaire ; l'accès effectif, ne concordent pas parfaitement.

En définitive, l'harmonisation des procédures d'AMM constitue un paramètre important, mais non suffisant de l'accès aux traitements. Elle favorise l'accès réglementaire au marché en réduisant les duplications, en rapprochant les standards scientifiques et en améliorant la prévisibilité pour les industriels. Mais l'accès patient effectif dépend d'un second niveau de décision, largement national et post-AMM, relatif au prix, au remboursement, à l'évaluation médico-économique, à l'organisation des systèmes de santé et aux stratégies de lancement des entreprises.

La réponse à la problématique est donc nécessairement nuancée. L'Union européenne harmonise fortement l'autorisation de mise sur le marché, et cette harmonisation peut faciliter l'accès réglementaire aux médicaments et augmenter l'attractivité pour les entreprises pharmaceutiques, voire réduire certains délais de lancement. Cependant, elle n'harmonise pas pleinement l'accès effectif des patients aux traitements. Les modèles suisse et britannique montrent qu'un État hors UE peut préserver des performances réglementaires satisfaisantes en s'appuyant sur des mécanismes internationaux de reliance et de coopération, avec un investissement important dans ses capacités d'évaluation dans le cas de Swiss-

medic, mais sans pour autant supprimer les obstacles post-AMM liés aux politiques nationales de santé publique, aux décisions de prix et de remboursement, ainsi qu'aux stratégies commerciales et de lancement des entreprises pharmaceutiques.

Bibliographie

- [1] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001, p. 67-128. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32001L0083>
- [2] 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. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004, p. 1-33. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>
- [3] EFPIA, Patients W.A.I.T. Indicator 2025 – Published May 2026 (IQVIA data).
<https://www.efpia.eu/media/mnfdwzax/efpia-patients-wait-indicator-2025.pdf>
- [4] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Apply for a licence to market a medicine in the UK. Disponible sur : <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-a-licence-to-market-a-medicine-in-the-uk>
- [5] Site officiel de l'UE, différence entre directive et règlement https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/law/types-legislation_fr
- [6] Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004, p. 34-57. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32004L0027>
- [7] Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Journal officiel n° L 214 du 24/08/1993, p. 1-21. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31993R2309>
- [8] Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Journal officiel n° L 18 du 22/01/2000, p. 1-5. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32000R0141>
- [9] Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Journal officiel n° L 378 du 27/12/2006, p. 1-19. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32006R1901>
- [10] Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante. Journal officiel n° L 324 du 10/12/2007, p. 121-137. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32007R1394>

- [11]** European Medicines Agency. "About us - What we do". Site officiel de l'EMA. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
- [12]** European Medicines Agency. "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)". Site officiel de l'EMA. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- [13]** European Medicines Agency. "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)". Site officiel de l'EMA. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
- [14]** Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament orphelin. Journal officiel n° L 103 du 28/04/2000, p. 5-8. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32000R0847>
- [15]** Rôle du comité pédiatrique de l'UE
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
- [16]** Rôle du comité des thérapies innovantes (CAT) dans les 7 comités de l'EMA
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
- [17]** CMDh Best Practise Guide for Decentralised and Mutual Recognition Procedures CMDh/068/1996, Rev.14 <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma.html> → https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_068_1996_Rev.14_2022_04_clean_-_CMDh_BPG_for_DCP_and_MRP.pdf
- [18]** European Medicines Agency. "Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)". Site officiel de l'EMA. Disponible sur : https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Activities/CMDh_044_2006_Rev.5_10_2021_-_CMDh_Rules_of_Procedure.pdf
- [19]** Commission européenne. "Autorisation de mise sur le marché des médicaments". Site officiel de la Commission européenne. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register_fr (section Union Register of medicinal products for human use : Alphabetical research)
- [20]** European Medicine Agency : Pre-authorisation guidance : Section 5.1 Procedure – 5.1.1. "How long does it take for my application to be evaluated ?"
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
- [21]** Site de la commission européenne : EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en →

https://health.ec.europa.eu/document/download/ea2ef9c1-1076-4d5e-b286-e84f9c88b679_en?filename=vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

[22] Règlement (CE) n° 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Journal officiel n° L 92 du 30/03/2006, p. 6-9. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32006R0507>

[23] European Medicines Agency. "PRIME: priority medicines". Site officiel de l'EMA. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>

[24] Rolling review et mesures d'urgences liées à la crise Covid-19
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation> →
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-and-evaluation-procedures-covid-19-treatments-and-vaccines-obsolete_en.pdf

[25] The EU Pharmaceutical Reform :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-eu-health-policy-pharmaceutical-reform-lilia-luchianov-dg-sante-ec_en.pdf →
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-8758-2023-INIT/en/pdf>

[26] EMA : Guideline sur le statut légal des médicaments autorisés par voie centralisée :
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents> →
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-legal-status-supply-patient-centrally-authorized-medicinal-products_en.pdf

[27] Médicaments en accès précoce : HAS, tout ce qu'il faut savoir https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274374/fr/medicament-en-acces-precocce-ce-qu-il-faut-savoir

[28] Union européenne. Règlement (UE) 2024/568 relatif aux redevances et frais dus à l'EMA. Journal officiel de l'Union européenne. 2024. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj>

[29] Union européenne. Directive 89/105/CEE (« Directive Transparence »). Journal officiel des Communautés européennes. 1989;L 40:8-11. [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1989/105/oj/eng>

[30] European Medicines Agency. 2022 annual report of the European Medicines Agency. Amsterdam: EMA; 2023 Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2023-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

[31] CMDh/HMA. CMDh statistics 2023 – Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations, Referrals and Paediatric Worksharing procedures. London: CMDh/HMA; 2023. [Internet]. Disponible sur :

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2023_CMDh_Statistics.pdf

[32] CMDh Best Practice Guide for authorisation of NonPrescription Medicines in the Decentralised and Mutual Recognition Procedures :

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_250_2012_Rev.2_2022_04_clean_-_BPG_for_NPM_in_DCP_MRP.pdf

[33] EMA : Guideline sur le statut légal des médicaments autorisés par voie centralisée :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents> →

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-legal-status-supply-patient-centrally-authorized-medicinal-products_en.pdf

[34] Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4899342/>

[35] Office Européen des brevets <https://www.epo.org/en/searching-for-patents/helpful-resources/patent-knowledge-news/protection-beyond-20-years-data-spcs>

[36] Deal on comprehensive reform of EU pharmaceutical legislation

<https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20251209IPR32110/deal-on-comprehensive-reform-of-eu-pharmaceutical-legislation>

[37] Communiqué du Conseil de l'Union européenne : “Paquet pharmaceutique” – Le Conseil et le Parlement parviennent à un accord sur de nouvelles règles pour un secteur pharmaceutique de l'UE plus juste et plus compétitif :

<https://www.consilium.europa.eu/fr/press/press-releases/2025/12/11/pharma-package-council-and-parliament-reach-a-deal-on-new-rules-for-a-fairer-and-more-competitive-eu-pharmaceutical-sector/>

[38] Average number of days for centralised procedure – Positive opinions

<https://www.ema.europa.eu/assets/en/annual-report/2023/human-medicines.html>

[39] European Medicines Agency, Annual Report 2023.

<https://www.ema.europa.eu/assets/en/annual-report/2023/human-medicines.html>

[40] EMA : Support to SMEs <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/support-smes> →

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf

[41] Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065>

[42] Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31975L0319>

[43] Commission européenne, Rapport sur l'expérience acquise en matière d'application des procédures d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain établies dans le règlement (CE) n° 726/2004 et la directive 2001/83/CE, COM(2021) 497 final, 31 août 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52021DC0497>

[44] Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32003L0063>

[45] European Medicines Agency / HMA, Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU, version 6.01, 2025. <https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/> → <https://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/Harmonised%20guidance%20eCTD%20-%20version%206.0.1.pdf>

[46] EFPIA, Global ICH eCTD Adoption White Paper, 2021. <https://www.efpia.eu/> → https://www.efpia.eu/media/636610/ectd-white-paper_final-20-dec-21.pdf

[47] European Medicines Agency, Product information requirements – QRD templates for human medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/product-information-qrd-templates-human>

[48] Commission européenne, EudraLex – Volume 3: Scientific guidelines for medicinal products for human use. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-3_en

[49] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <https://www.ich.org/>

[50] EMA : Scientific guidelines : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines> → https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/status-emea-scientific-guidelines-and-european-pharmacopoeia-monographs-and-chapters-regulatory-framework-applicable-medicinal-products_en.pdf

- [51] EMA : Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products :
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>
- [52] Scientific guidelines : paediatrics <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/scientific-guidelines-paediatrics>
- [53] European Medicines Agency, Biosimilar medicines: Overview.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
- [54] eSubmission : https://esubmission.ema.europa.eu/esubmission_previous_news.html
- [55] European Commission, Study supporting the evaluation of the EU pharmaceutical legislation, 2020. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en
- [56] Škrnjug et al., “Mutual recognition in the European system: A blueprint for increasing access to medicines?”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2019 (disponible en Open access) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31071381/>
- [57] EMA : Authorisation procedures – The centralised procedure :
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/authorisation-procedures-centralised-procedure_en
- [58] Commission Communication 2006/C 133/05, Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC.
<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/58f997a2-241d-4364-a4a5-14824ad8e20c/language-en>
- [59] CMDh – Disagreement In Procedures – Referral to CMDh
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDhReferrals_Art29/CMDh_103_2005_Rev14_04_2022_clean_-_Referral_to_CMDh.pdf
- [60] Ebberts HC, Langedijk J, Bouvy JC, et al. An analysis of marketing authorisation applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015. PMC4564446. (Open access)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4564446/>
- [61] EMA : Questions and answers : Article 29(4) referral procedures :
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/questions-answers-article-294-referral-procedures>

[62] EudraLex Volume 2A, Chapter 3 – Union Referral Procedures

https://health.ec.europa.eu/document/download/52f339da-bfba-4c0e-b794-9ea76acb5703_en?filename=vol2a_chap3_en.pdf

[63] European Medicines Agency, Referral procedures.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines#types-of-referral-63105>

[64] Heads of Medicines Agencies / CMDh, Statistics on MRP/DCP procedures.

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/statistics.html>

[65] EMA : Legal Framework : Pharmacovigilance <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview/legal-framework-pharmacovigilance>

[66] Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32010L0084>

[67] Règlement (UE) n° 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, le règlement (CE) n° 726/2004.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32010R1235>

[68] Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 et la directive 2001/83/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32012R0520>

[uri=CELEX:32012R0520](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32012R0520)

[69] European Medicines Agency, EudraVigilance: System for managing and analysing information on suspected adverse reactions. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>

[70] European Medicines Agency, Periodic safety update reports: questions and answers (PSUR Single Assessment).

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs>

[71] Règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de

médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32008R1234>

[72] Règlement délégué (UE) 2024/1701 de la Commission du 11 mars 2024 modifiant le règlement (CE) n° 1234/2008 en ce qui concerne l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32024R1701>

[73] EMA : Guidance on the application of the revised variations framework : <https://www.ema.europa.eu/en/guidance-application-revised-variations-framework>

[74] EMA : Worksharing : Questions and answers <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/variations-including-extensions-marketing-authorisations/worksharing-questions-answers>

[75] CMDh : Variation procedure :Chapter 7 Rev35 <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html> → [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev.35_2025_12_clean - Chapter 7 - BPG on Worksharing.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_297_2013_Rev.35_2025_12_clean_-_Chapter_7_-_BPG_on_Worksharing.pdf)

[76] EMA : Extension of marketing authorisations : questions and answers <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/variations-including-extensions-marketing-authorisations/extensions-marketing-authorisations-questions-answers>

[77] Grünwald F, Stargardt T. "Harmonizing regulatory market approval of products with high safety requirements: Evidence from the European pharmaceutical market." *Health Economics*. 2024;33(7):1546-1564. doi:10.1002/hec.4819. PubMed: (Open Access) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38491770/>

[78] Büssgen M, Stargardt T. Changes in launch delay and availability of pharmaceuticals in 30 European markets over the past two decades. *BMC Health Serv Res*. 2022 Nov 30;22(1):1457. doi: 10.1186/s12913-022-08866-7. PMID: 36451186; PMCID: PMC9714155. (Open Access) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9714155/>

[79] Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (version consolidée), article 168, paragraphe 7. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:12012E168>

[80] European Medicines Agency, Questions and answers: Article 30 referral procedures. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/questions-answers-article-30-referral-procedures>

- [81] Heads of Medicines Agencies / CMDh, Article 30 referrals – list of products proposed for harmonisation. <https://www.hma.eu/referral-art-30-and-31non-pharmacovigilance.html>
- [82] European Medicines Agency, Saroten Article 30 referral, EMEA-H-A-30-1430. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/referral/saroten-article-30-referral-annex-ii_fr.pdf
- [83] European Medicines Agency, Meronem Article 30 referral. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/meronem>
- [84] Opalska A, Kwa M, Leufkens H, Gardarsdottir H. Enabling appropriate use of antibiotics: review of European Union procedures of harmonising product information, 2007 to 2020. Euro Surveill. 2020 Nov;25(45) (Open Access) <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7667629/>
- [85] European Medicines Agency / CMDh, Best practice guidance on the common principle for collaboration between CMDh/RMS and EMA on generics and hybrids, EMA/234449/2012, 4 décembre 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents> → <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents/data-exclusivity-generics-biosimilars-regulatory-procedural-guidance> → https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/best-practice-guidance-common-principle-collaboration-between-cmdh-reference-member-states-and-european-medicines-agency-generics-and-hybrids_en.pdf
- [86] Reform of EU pharmaceutical legislation https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en
- [87] European Council : Pharma Package : <https://www.consilium.europa.eu/en/policies/pharma-pack/> - <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2025/06/04/pharma-package-council-agrees-its-position-on-new-rules-for-a-fairer-and-more-competitive-eu-pharmaceutical-sector/> : Mandate for negotiations (Regulation)
- [88] EFPIA, Root Causes of Unavailability and Delay 2024. <https://www.efpia.eu/media/xsmfuf4h/root-causes-of-unavailability-and-delay-efpia-cra-2024.pdf>

- [89] Kanavos, P., Fontrier, AM., Gill, J. *et al.* Does external reference pricing deliver what it promises? Evidence on its impact at national level. *Eur J Health Econ* 21, 129–151 (2020). (Open access) <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-019-01116-4>
- [90] Reference Pricing as a Deterrent to Entry: Evidence from the European Pharmaceutical Market (Access Restricted : Abstract only) : <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/mic.20210053>
- [91] Règlement (UE) 2021/2282 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2021 concernant l'évaluation des technologies de la santé. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32021R2282>
- [92] Commission européenne, Implementation of the Health Technology Assessment Regulation – Joint Clinical Assessments. https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/implementation-regulation-health-technology-assessment/joint-clinical-assessments_en
- [93] European Medicines Agency, Brexit: the United Kingdom's withdrawal from the European Union. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema/brexit-united-kingdoms-withdrawal-european-union>
- [94] European Commission / EMA, Notice to stakeholders – Withdrawal of the United Kingdom and EU rules in the field of medicinal products for human use and veterinary medicinal products, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/notice-stakeholders-withdrawal-united-kingdom-eu-rules-medicinal-products-human-use-veterinary_en.pdf
- [95] Trade and Cooperation Agreement between the European Union and the United Kingdom, entered into force 1 January 2021. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:22021A0430\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:22021A0430(01))
- [96] UK Government, Windsor Framework explainer – Agreement on the supply of medicines in Northern Ireland explained. <https://www.gov.uk/government/publications/windsor-framework-explainer/windsor-framework-agreement-on-the-supply-of-medicines-in-northern-ireland-explained>
- [97] MHRA, Converting centrally authorised products (CAPs) to UK marketing authorisations (MAs): grandfathering and managing lifecycle changes. <https://www.gov.uk/guidance/converting-centrally-authorized-products-caps-to-uk-marketing-authorisations-mas-grandfathering-and-managing-lifecycle-changes>

[98] UK Parliament, House of Commons, Business, Energy and Industrial Strategy Committee, The impact of Brexit on the pharmaceutical sector, 2018.

<https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmbeis/382/38207.htm>

[99] European Medicines Agency, Redistribution of UK's portfolio of centrally authorised products. <https://www.ema.europa.eu/en/news/redistribution-uks-portfolio-centrally-authorized-products>

[100] UK Withdrawal from the EU on 31 january 2020 :
<https://www.ema.europa.eu/en/news/uk-withdrawal-eu-31-january-2020>

[101] MHRA, pharmacovigilance following agreement of the Windsor Framework
<https://www.gov.uk/government/publications/pharmacovigilance-following-agreement-of-the-windsor-framework/pharmacovigilance-following-agreement-of-the-windsor-framework>

[102] Gov.UK – Variations to marketing authorisations (MAs) :
<https://www.gov.uk/guidance/variations-to-marketing-authorisations-mas>

[103] WebArchive (Le lien mène désormais à l'IRP) : UK - Guidance - Mutual Recognition and Decentralised Reliance Procedure (MRDCRP) :
<https://web.archive.org/web/20210109114607/https://www.gov.uk/guidance/decentralised-and-mutual-recognition-reliance-procedure-for-marketing-authorisations>

[104] Gov.UK – Guidance – International Recognition Procedure :
<https://www.gov.uk/government/publications/international-recognition-procedure/international-recognition-procedure>

[105] Gov.UK – Rolling Review for marketing authorisation applications :
<https://www.gov.uk/guidance/rolling-review-for-marketing-authorisation-applications>

[106] Gov.UK – ILAP : <https://www.gov.uk/government/publications/innovative-licensing-and-access-pathway-ilap>

[107] MHRA, Types of application and legal basis (Human Medicines Regulations 2012).
<https://www.gov.uk/guidance/types-of-application-legal-basis>

[108] MHRA, European Commission (EC) Decision Reliance Procedure.
<https://www.gov.uk/guidance/european-commission-ec-decision-reliance-procedure>
(Guidance retirée) → <https://www.gov.uk/government/news/european-commission-decision-reliance-procedure-ecdrp-extension> (Communiqué d'extension)

- [109] MHRA, Unfettered Access Procedure for marketing authorisations approved in Northern Ireland. <https://www.gov.uk/guidance/unfettered-access-procedure-for-marketing-authorisations-approved-in-northern-ireland>
- [110] Gov.UK – National assessment procedure for medicines : <https://www.gov.uk/guidance/national-assessment-procedure-for-medicines>
- [111] Hofer MP, Criscuolo P, Shah N, Ter Wal ALJ, Barlow J. Regulatory policy and pharmaceutical innovation in the United Kingdom after Brexit: Initial insights. Front Med (Lausanne). 2022 Dec <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9797847/>
- [112] US Food and Drug Administration, Project Orbis (Oncology Center of Excellence). <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>
- [113] Gov.UK – Project Orbis : <https://www.gov.uk/guidance/project-orbis>
- [114] MHRA, Access Consortium <https://www.gov.uk/guidance/access-consortium>
- [115] Gassanova A, Leong K, Macaulay R. PD199 Global Collaboration Post-Brexit: Do Project Orbis And The Access Consortium Improve Access In The UK Compared With Europe? Int J Technol Assess Health Care. 2025. PMC11718748. (Open Access) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11718748/>
- [116] MHRA : performance Data (Updated 22 May 2026) : <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-performance-data>
- [117] Ogunyemi AO, Uteh CO, Fairbairn R, Meader N, Craig D. International comparison of medicines approvals in the UK: a retrospective analysis. BMJ Open. 2025. (Open Access) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41248376/>
- [118] Gov.UK : UK-wide licensing for human medicines : <https://www.gov.uk/government/publications/uk-wide-licensing-for-human-medicines/uk-wide-licensing-for-human-medicines>
- [119] UK Government, Life Sciences Sector Plan, 16 July 2025. <https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-sector-plan>
- [120] MHRA, Annual Report and Accounts 2024/25, published 21 July 2025. <https://www.gov.uk/government/publications/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency-annual-report-and-accounts-2024-to-2025> → https://assets.publishing.service.gov.uk/media/687dfe6d5f0f5104b9806be9/MHRA_Impact_Report_24_25.pdf

- [121]** Commission Européenne : Protocole sur l'Irlande et l'Irlande du Nord : https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/relations-united-kingdom/eu-uk-withdrawal-agreement_fr → https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/relations-united-kingdom/eu-uk-withdrawal-agreement/windsor-framework_fr
- [122]** Règlement (UE) 2023/1182 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2023 relatif à des règles spécifiques concernant les médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché en Irlande du Nord.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32023R1182>
- [123]** MHRA, Northern Ireland MHRA Authorised Route (NIMAR).
<https://www.gov.uk/government/publications/the-northern-ireland-mhra-authorised-route-nimar/the-northern-ireland-mhra-authorised-route-nimar>
- [124]** The Human Medicines (Amendments relating to the Windsor Framework) Regulations 2024, UK Statutory Instruments. <https://www.legislation.gov.uk/uksi/2024/832>
- [125]** Commission européenne, Report on the United Kingdom's written guarantees pursuant to Article 8 of Regulation (EU) 2023/1182. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52024DC0565&qid=1771101146079>
- [126]** NICE : National Institute for Health and Care Excellence : <https://www.nice.org.uk/> → <https://www.nice.org.uk/what-nice-does/our-guidance/about-technology-appraisal-guidance>
- [127]** NICE : UK licensing and technology appraisals : <https://www.nice.org.uk/what-nice-does/our-guidance/about-technology-appraisal-guidance/uk-licensing-and-technology-appraisals>
- [128]** ABPI : Creating the conditions for investment and growth : Pharmaceutical industry investment competitiveness framework 2025 : <https://www.abpi.org.uk/media/15kbdh4h/abpi-competitiveness-framework-report-september-2025.pdf>
- [129]** Accord sur l'Espace économique européen, signé le 2 mai 1992, entré en vigueur le 1er janvier 1994. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:21994A0103\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:21994A0103(01))
- [130]** EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION : <https://www.efta.int/about-efta/faqs>
- [131]** Politique européenne de la Suisse : Vue d'ensemble des accords bilatéraux : <https://www.europa.eda.admin.ch/fr/vue-densemble-des-accords-bilateraux>
- [132]** EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION : Directive 2001/83/EC Incorporated : <https://www.efta.int/eea-lex/32001I0083>

[133] EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION : Reglement 726/2004 Incorporated : <https://www.efta.int/eea-lex/32004r0726#anchor-eu>

[134] EMA – Authorisation guidance – Pre-Authorisation guidance – Norway, Iceland and Liechtenstein : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> → “section 1.5 “What do I have to consider regarding my centrally authorised medicinal product in Norway, Iceland and Liechtenstein?” “ → <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:284:0065:0070:EN:PDF>

[135] EEA-Lex : Recherche “32004R0726” https://www.efta.int/eea-lex?keyword=32004R0726&items_per_page=6&sort_bef_combine=rel_DESC → <https://www.efta.int/eea-lex/32004r0726> → <https://www.efta.int/sites/default/files/documents/legal-texts/eea/other-legal-documents/adopted-joint-committee-decisions/2009%20-%20English/061-2009.pdf>

[136] EEA-Agreement : Annex II, Chapter XIII “Medicinal Products” <https://www.efta.int/sites/default/files/media/documents/legal-texts/eea/the-eea-agreement/Annexes%20to%20the%20Agreement/annex2b.pdf>

[137] Cour de justice des Communautés européennes, Avis 1/91 du 14 décembre 1991. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:61991CV0001>

[138] EEA-Institutions Two-pillar Structure : <https://www.efta.int/eea-relations-eu/eea-institutions-two-pillar-structure>

[139] EEA Joint Committee : <https://www.efta.int/eea-relations-eu/eea-institutions-two-pillar-structure/eea-joint-committee>

[140] EEA : How EU Law becomes EEA Law : <https://www.efta.int/eealaw>

[141] Décision n° 74/1999 du Comité mixte de l'EEE du 28 mai 1999 modifiant l'annexe II (réglementations techniques, normes, essais et certification) de l'Accord EEE. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:21999D1230\(72\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:21999D1230(72))

[142] EMA : Management board : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are/management-board>

[143] EMA : Eudravigilance : Elecronic reporting <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>

[144] EEA-Lex : Regulation (EU) No 1235/2010 <https://www.efta.int/eea-lex/32010r1235#anchor-eu>

[145] EEA-Lex : Regulation (EU) 2021/756 amending Regulation (EC) No 1234/2008 : <https://www.efta.int/eea-lex/32021r0756#anchor-eu>

[146] Département fédéral des affaires étrangères : DFAE :
<https://www.eda.admin.ch/fr/lassociation-europeenne-de-libre-echange-aele-et-lespace-economique-europeen-eee>

[147] EMA : Mutual Recognition agreements (MRA) – Switzerland :
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra#switzerland-12965>

- UE : [https://eur-lex.europa.eu/eli/agree_international/2002/309\(5\)/2017-12-22](https://eur-lex.europa.eu/eli/agree_international/2002/309(5)/2017-12-22)
- Suisse : <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2002/276/fr>

[148] Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT_h, RS 812.21).
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/fr>

[149] Swissmedic : Lois, ordonnances :
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplants-standardises/lois--ordonnances.html>

[150] World Health Organization, WHO-Listed Authorities (WLAs).
<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>

[151] Swissmedic, objectif 2023-2026.
https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/direktion/strategische_ziele_2023-2026.pdf.download.pdf/Strategische_Ziele_2023-2026_FR_def.pdf

[152] Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (OMéd, RS 812.212.21).
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2018/786/fr>

[153] Fedlex : Ordonnance de l'institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2006/558/fr>

[154] Swissmedic : Médicaments complémentaires et phytomédicaments – Autres procédures d'autorisation ;
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/kpa/zulassungsverfahren.html>

[155] Swissmedic : Autorisation de médicaments biosimilaires en Suisse
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/authorisations/informations/zl-biosimilars-ch.html>

[156] Swissmedic, FAQ – Article 13 LPT_h: prise en compte des examens de l'étranger.
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/documents/faq-art-13.html>

[157] Swissmedic : Autorisation à durée limitée d'administration de médicaments selon l'art. 9B, al 1, LPT : https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/essais-cliniques/befristete_bewilligungzuranwendungvonarzneimitteln.html

[158] Swissmedic, Guide complémentaire ZL104_00_002 – Procédure rapide d'autorisation (Fast-Track) : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/legal/bases-juridiques/ordonnances-administratives.html>

[159] Swissmedic, Guide complémentaire ZL101_00_013 – Procédure avec annonce préalable (PPN). <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/authorisations.html>

[160] Lara J, Kermad A, Bujar M, McAuslane N. R&D Briefing 101: New drug approvals in six major authorities 2015–2024: Trends in an evolving regulatory landscape. Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), London, July 2025.

<https://cirsci.org/publications/cirs-rd-briefing-101-new-drug-approvals-by-six-major-authorities-2015-2024/>

[161] Swissmedic: Consortium Access : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/collaboration-internationale/collaboration-multilaterale-dans-le-cadre-d-organisations---d-in/collaboration-multilaterale-dans-le-cadre-d-organisations---d-in.html> → Mandat: Australia, Canada, Singapore, Switzerland and United Kingdom Consortium (Access Consortium) (PDF, 223 kB, 01.11.2023)

[162] Access Consortium : Working Group Summaries : <https://accessconsortium.info/working-group-summaries/>

[163] Swissmedic, Guidance Project Orbis HVM4, en vigueur depuis le 1er mars 2021. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/international-collaboration/multilateral-co-operation-with-international-organisations---ini/project-orbis.html>

[164] Zosso-Pavic M, Li Q, Atiek E, Wolfer A, Rohr UP. Effect of Project Orbis participation by the Swiss regulator on submission gaps, review times, and drug approval decisions between 2020 and 2022: a comparative analysis. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):770-778 (Accès limité à certaines données). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38754450/>

[165] Bujar M, Dalla Torre di Sanguinetto SA, Kermad A, Bolte C, McAuslane N. An Evaluation of the Swissmedic Regulatory Framework for New Active Substances. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 2023. (Open access) https://www.researchgate.net/publication/375018604_An_Evaluation_of_the_Swissmedic_Regulatory_Framework_for_New_Active_Substances

[166] ICH E2C(R2) – Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER).

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

[167] Swissmedic : Médicaments à usage humain - Surveillance du marché - Risk Management (Signal management, PSURs, RMPs/RMP summaries) :

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/risk-management--psurs--pv-planning-/faq.html>

[168] Swissmedic, Pharmacovigilance – ELViS et soumission électronique des ICSR.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance.html>

[169] Swissmedic, Benchmarking Study 2024.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/information/benchmarking-studie-2024.html>

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

Nom : Lourtoux

Prénom : Loïc

Titre de la thèse : Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments en Europe : Comparaison des voies d'accès et impact sur l'harmonisation de l'accès aux traitements, face aux défis post-Brexit et aux particularités des procédures hors UE.

Mots-clés : Autorisation de mise sur le marché ; Union européenne ; Espace économique européen ; procédure centralisée ; procédure décentralisée ; reconnaissance mutuelle ; Brexit ; Suisse ; accès aux médicaments ; réglementation pharmaceutique ; harmonisation réglementaire.

Résumé : Cette thèse décrit et analyse l'influence des procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments sur l'harmonisation réglementaire et son possible impact sur l'accès des patients aux nouveaux traitements. La thèse met en avant l'harmonisation approfondie du système européen d'AMM dans de nombreux domaines. Cette harmonisation réduit les duplications réglementaires et favorise la coordination entre autorités réglementaires des différents États membres de l'UE. L'étude du Brexit, des États AELE-EEE et de la Suisse permet de mieux situer la portée du modèle européen. Les procédures d'AMM et l'harmonisation réglementaire facilitent l'évaluation, mais ne suffisent pas à assurer un accès équivalent aux nouveaux traitements. En effet, il existe des disparités importantes dans la disponibilité des traitements au sein de l'UE elle-même, tandis que des pays hors UE tels que l'Angleterre et la Suisse restent tous deux au-dessus de la moyenne des pays de l'UE. De plus, l'obtention d'une AMM ne garantit pas nécessairement la commercialisation effective du médicament ni sa disponibilité pour les patients, ces éléments dépendant largement de déterminants post-AMM tels que les décisions en matière de prix et de remboursement, les stratégies industrielles et l'organisation nationale des systèmes de santé.

Membres du jury :

Président :

Madame le Docteur Hélène LEHMANN

Maître de Conférences des Universités en Droit et Économie pharmaceutique,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur :

Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY

Professeur des Universités en Droit et Économie pharmaceutiques,
Faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Monsieur le Docteur Rayan LOFFLER

Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

Madame le Docteur Florine NOYELLE

Docteur en pharmacie, Pharmacien en assurance qualité