



HAL
open science

Brexit : quels impacts réglementaires pour le médicament en Europe ?

Youness Ameur

► **To cite this version:**

Youness Ameur. Brexit : quels impacts réglementaires pour le médicament en Europe ?. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01730168

HAL Id: dumas-01730168

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01730168v1>

Submitted on 13 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 09 Mars 2018

PAR

M Youness AMEUR

Né le 01 juin 1992 à Fréjus

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

BREXIT : quels impacts réglementaires pour le médicament en Europe ?

JURY :

Président : Docteur Alain NICOLAY, Maitre de Conférences en Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie de Marseille.

Directrice : Docteur Véronique ANDRIEU, Maitre de Conférences en Pharmacie Galénique Industrielle, Faculté de Pharmacie de Marseille.

Membres : Docteur Anne LAURENT, Evaluator Coordonnateur de Projet, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
Docteur Adrien INOUBLI, Représentant de la France au CMDh, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL <i>Chef de</i>
<i>Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES,
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme
Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-
Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-
Praticien hospitalier Mme Nicole
FRANCOIS, Pharmacien-Praticien
hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-
Praticien hospitalier Mme Christine
PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien
hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre
2015

Remerciements

A Monsieur le Docteur Alain Nicolay

Qui a porté un grand intérêt à mes travaux et qui me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury.

A Madame le Docteur Véronique Andrieu

Qui a accepté d'être la directrice de cette thèse. Merci d'avoir encadré ce travail de thèse et d'avoir été aussi disponible pour moi, votre aide et vos conseils m'ont été très précieux.

A Madame le Docteur Anne Laurent

Un énorme merci Anne pour m'avoir aidé à trouver ce sujet et pour votre encadrement. Par ailleurs, vous m'avez formé et transmis votre savoir dans le domaine de la réglementation du médicament avec pédagogie et bienveillance, je vous en serai éternellement reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Adrien Inoubli

Merci pour votre aide et votre encadrement. Vos conseils et corrections m'auront permis d'avoir une réflexion approfondie sur mes travaux. Votre logique implacable et votre raisonnement m'ont beaucoup apporté sur ma manière de rédiger cette thèse.

A mes collègues de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM)

Merci à l'ensemble de mes collègues de l'ANSM pour m'avoir supporté et encouragé pendant ces travaux. Merci à Virginie Bacquet qui a su m'aguiller et m'aider à mettre en place ce projet. Un merci particulier à Gwenaëlle Even, Laure Tiquet, Marie Tardieu, Marika Doucet et Alan Sanh pour leurs conseils et leurs relectures, votre aide précieuse m'aura permis de réaliser cette thèse.

A mes ami(e)s

Merci à l'ensemble de mes ami(e)s que j'ai rencontré au cours de mes études de pharmacie. Que ce soit à Marseille, Londres, Lille et Paris vous m'aurez fait comprendre le sens du mot « amitié ». Ce travail étant l'aboutissement de mes études, je voulais vous dire à quel point je suis fier d'avoir partagés ces moments et ces épreuves avec vous.

A ma famille

Un grand merci à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes parents, mon frère et mes sœurs. Vous m'avez offert un cadre familial exceptionnel et encourageant me permettant de m'épanouir. Si j'en suis là aujourd'hui c'est avant tout grâce à vous.

Liste des abréviations

Abréviations	Correspondances
AELE	Association Européenne de Libre-échange
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BCE	Banque Centrale Européenne
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
BREXIT	Procédure de retrait du Royaume- Uni de l'Union européenne
CAT	Comité des thérapies innovantes
CEE	Communauté Economique Européenne
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CJUE	Cour de justice de l'Union européenne
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées
CMS	Etat membre concerné
COMP	Comité des médicaments orphelins
CSP	Code de la Santé Publique
DCP	Procédure Décentralisée
DP	Direction Produits
ECP	Evaluateur Coordonnateur de Projets
EPAR	Rapport européen public d'évaluation
EEE	Espace Economique Européen
EBA	Autorité Bancaire Européenne
EM	Etat Membre
EMA	Agence Européenne des Médicaments

FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
HMA	Chefs des agences des médicaments
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
MTI	Médicament de thérapie innovante
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMS	Organisation Mondiale de la santé
PDCO	Comité pédiatrique
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques d'un Produit
RMS	Etat membre de référence
UE	Union européenne

Liste des figures

- Figure 1** : Carte des élargissements de l'Union européenne, de 6 à 28 Etats membres ... 18
- Figure 2** : Le bulletin du référendum du Royaume-Uni sur l'Union européenne 31
- Figure 3** : *Calendrier du BREXIT* 34
- Figure 4** : *Procédure de transfert des Agences européennes basées au Royaume-Uni*.... 87
- Figure 5** : *Villes candidates pour accueillir l'EMA et l'EBA* 89

Prologue

Cette thèse vise à explorer l'impact du BREXIT sur la réglementation du médicament dans le reste de l'Union européenne. Cependant il aurait été intéressant de voir les conséquences du BREXIT sur le Royaume-Uni lui-même avec les impacts sur sa réglementation et le secteur de l'industrie pharmaceutique du pays. Ce point de vue est suffisamment vaste pour faire l'objet d'une thèse dédiée.

D'autre part, cette thèse ne traite que de la réglementation liée au médicament humain et ne fait donc pas mention de la réglementation des médicaments vétérinaires, des dispositifs médicaux ou des plantes.

La recherche de données bibliographique concernant le BREXIT et son impact sur la réglementation du médicament en Europe s'est faite du 31 avril au 31 Décembre 2017.

Cette recherche de données s'est effectuée principalement sur :

- des documents officiels de l'UE, de l'EMA et du CMDh,
- des directives, règlements et traités européens,
- des discours et conférences de presses,
- des articles de presse.

Sommaire

Remerciements	8
Liste des abréviations	9
Liste des figures	11
Prologue	12
Introduction	14
I. L'Union européenne, une union qui prévoit la sortie d'un État membre	16
1) L'Union européenne.....	16
2) Le Processus de sortie d'un Etat membre et le cas du BREXIT	30
3) Des scénarios envisageables pour le partenariat Royaume-Uni/ UE : les partenariats existants	35
II. L'Europe du médicament : le système réglementaire du médicament en Europe	46
1) Traités, Directives et Textes européens réglementant l'Europe du Médicament.....	46
2) L'Europe du médicament et ses institutions	54
3) Les différentes procédures d'autorisations de mise sur le marché européen	72
4) Conséquences de l'Europe du médicament : une harmonisation réglementaire	81
III. Quelles sont les conséquences possibles de la sortie du Royaume-Uni sur l'Europe du médicament ?.....	83
1) Rôle du Royaume-Uni dans le processus réglementaire européen	83
2) Une conséquence certaine du BREXIT : le déménagement de l'EMA	87
3) Les conséquences envisagées dans le cas d'un « hard BREXIT ».....	92
4) Les conséquences possibles selon différents scénarios envisageables.....	105
IV. Conclusion.....	116
V. Bibliographie :	117

Introduction

Les premiers considérants de la Directive 2001/83 (1) disposent que :

« Toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique.

Toutefois ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de médicaments au sein de la Communauté.

Les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des médicaments au sein de la Communauté et elles ont de ce fait une incidence directe sur le fonctionnement du marché intérieur.

Il importe par suite d'éliminer ces entraves et pour atteindre cet objectif un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire. »

Ainsi, l'un des domaines d'intégration les plus abouti de l'Union européenne est la réglementation du médicament qui permet de réglementer le secteur pharmaceutique en Europe.

Or, le 23 juin 2016, les Britanniques ont décidé par référendum de quitter l'Union européenne (UE) ; cet événement a été surnommé le BREXIT. Ce référendum, organisé par le Premier Ministre David Cameron, posait la question du maintien du Royaume-Uni dans l'UE et 51,9% des voix étaient en faveur d'une sortie du Royaume-Uni de l'UE.

Le 29 mars 2017, la Première Ministre du Royaume-Uni Theresa May, qui a succédé à David Cameron, a officiellement enclenché le processus de séparation entre le Royaume-Uni et l'UE dans le cadre de l'article 50 du traité sur l'Union européenne.

Ainsi, pour la première fois dans l'histoire de l'Union européenne, un pays a décidé de la quitter. Cette sortie s'accompagne d'un niveau élevé d'incertitudes sur la nature des futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union européenne.

En particulier, le BREXIT va avoir un impact sur la réglementation du médicament et le secteur de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, tant l'Union européenne que le Royaume-Uni devront s'adapter.

Le système réglementaire européen mis en place vise à protéger la santé publique et animale dans les 28 Etats membres de l'UE, en veillant à ce que tous les médicaments disponibles sur le marché de l'Union européenne soient sûrs, efficaces et de haute qualité. Ce système coordonne les ressources des Etats Membres et organise les relations entre les différents Etats, notamment par la mise en place d'un processus d'évaluation et de suivi du médicament.

Le Royaume-Uni est très largement engagé dans ce système réglementaire avec notamment une implication conséquente dans les procédures d'évaluation relatives aux AMM et la présence de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à Londres. Son retrait représente donc un défi pour l'ensemble de l'Europe.

D'après négociations se poursuivent entre Londres et Bruxelles afin de définir un accord fixant les modalités de retrait du Royaume-Uni et par conséquent les futures relations entre les deux parties. Ces négociations portent sur de nombreux domaines dont le système réglementaire du médicament dans l'Union européenne.

Concernant la réglementation du médicament en Europe, des questions se posent notamment concernant la répartition de la charge de travail jusqu'ici assumée par le Royaume-Uni sur les autres Etats membres. Plus largement, les acteurs tentent de prévoir les possibles conséquences réglementaires du BREXIT.

Après avoir décrit le processus de sortie d'un Etat membre de l'Union européenne et le système réglementaire du médicament en Europe, cette thèse examine les possibles conséquences du BREXIT sur le réseau réglementaire européen.

I. L'Union européenne, une union qui prévoit la sortie d'un État membre

1) L'Union européenne

L'Union européenne est une association politique et économique d'États européens (2). Elle compte actuellement 28 États membres et regroupe une population de 511 805 088 habitants (3).

L'UE a été créée par le Traité sur l'Union européenne (TUE) (4) signé à Maastricht le 7 février 1992 et entré en vigueur le 1er novembre 1993.

Historiquement, l'idée d'une association d'États européens a émergé après la seconde guerre mondiale et portait essentiellement sur le commerce et l'économie. Cette idée d'association d'États européens est notamment le fruit de la volonté des « pères fondateurs » de l'UE (5). Parmi eux, Jean Monnet, homme politique et conseiller économique français, Robert Schuman, ministre français des Affaires étrangères de 1948 à 1952 et Konrad Adenauer, premier chancelier de la République fédérale d'Allemagne de 1949 à 1963.

En 1951, six États (la France, l'Italie, la Belgique, le Luxembourg, la République Fédérale d'Allemagne et les Pays-Bas) créent la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA). Cette première entité européenne est avant tout une coopération économique mais est présentée par Robert Schuman comme un moyen de maintenir la paix en Europe.

En 1957, les six États de la CECA renforcent leur coopération économique en instaurant, par le Traité de Rome, la Communauté économique européenne (CEE).

En 1963 et en 1967, le général de Gaulle s'est opposé à deux reprises à l'adhésion du Royaume-Uni à la CEE (6). Le 14 janvier 1963 (7), lors d'une conférence de presse, il se déclare défavorable à l'adhésion du Royaume-Uni à la CEE, évoquant l'incompatibilité entre les intérêts économiques continentaux et du Royaume-Uni, et redoutant la proximité de ce pays

avec les Etats-Unis : « il apparaîtrait une Communauté Atlantique colossale sous dépendance et direction américaine, et qui aurait tôt fait d'absorber la Communauté de l'Europe ».

Le 27 novembre 1967 (8), le général de Gaulle renouvelle son opposition à l'adhésion du Royaume-Uni à la CEE.

Le Royaume-Uni adhérera finalement en 1973 à la CEE, en même temps que le Danemark et l'Irlande.

Les 17 et 28 février 1986, en prévision de futures adhésions et dans le but d'augmenter les domaines de coopération de la CEE, l'Acte Unique Européen est signé (9). Ce traité prévoit des réformes institutionnelles et institutionnalise la coopération politique des États membres de la CEE, au-delà de la seule coopération économique.

L'Union européenne, dans les pas de la CEE, est instituée lors de l'entrée en vigueur du traité de Maastricht en 1993, en tant qu'union politique mais aussi en tant qu'union économique et monétaire.

Une union politique est définie comme une association volontaire d'Etats dans le domaine politique qui se traduit dans l'UE par différents aspects comme des traités qui reconnaissent des valeurs communes, une citoyenneté européenne et des symboles comme le drapeau européen ou l'hymne européen.

Une union monétaire « repose sur la coordination des politiques économiques et budgétaires, la conduite d'une politique monétaire commune et l'emploi d'une monnaie unique » (10). Elle peut être définie comme un groupe d'états ayant adopté une monnaie unique et qui forme une zone de libre-échange grâce à l'ouverture de leurs marchés économiques.

L'union monétaire, à laquelle le Royaume-Uni ne participe pas, s'est matérialisée par la mise en place en 1999 d'une monnaie unique, l'euro, commune à un ensemble d'Etats européens qui constituent la zone euro.

Ainsi, la construction de l'Union européenne s'est faite progressivement par la ratification de traités et l'adhésion successive d'Etats européens (voir Figure 1). Au sein des associations

successives, la coopération entre Etats, initialement économique, s'est étendue à une coopération politique et touche à de nombreux domaines dont le médicament.

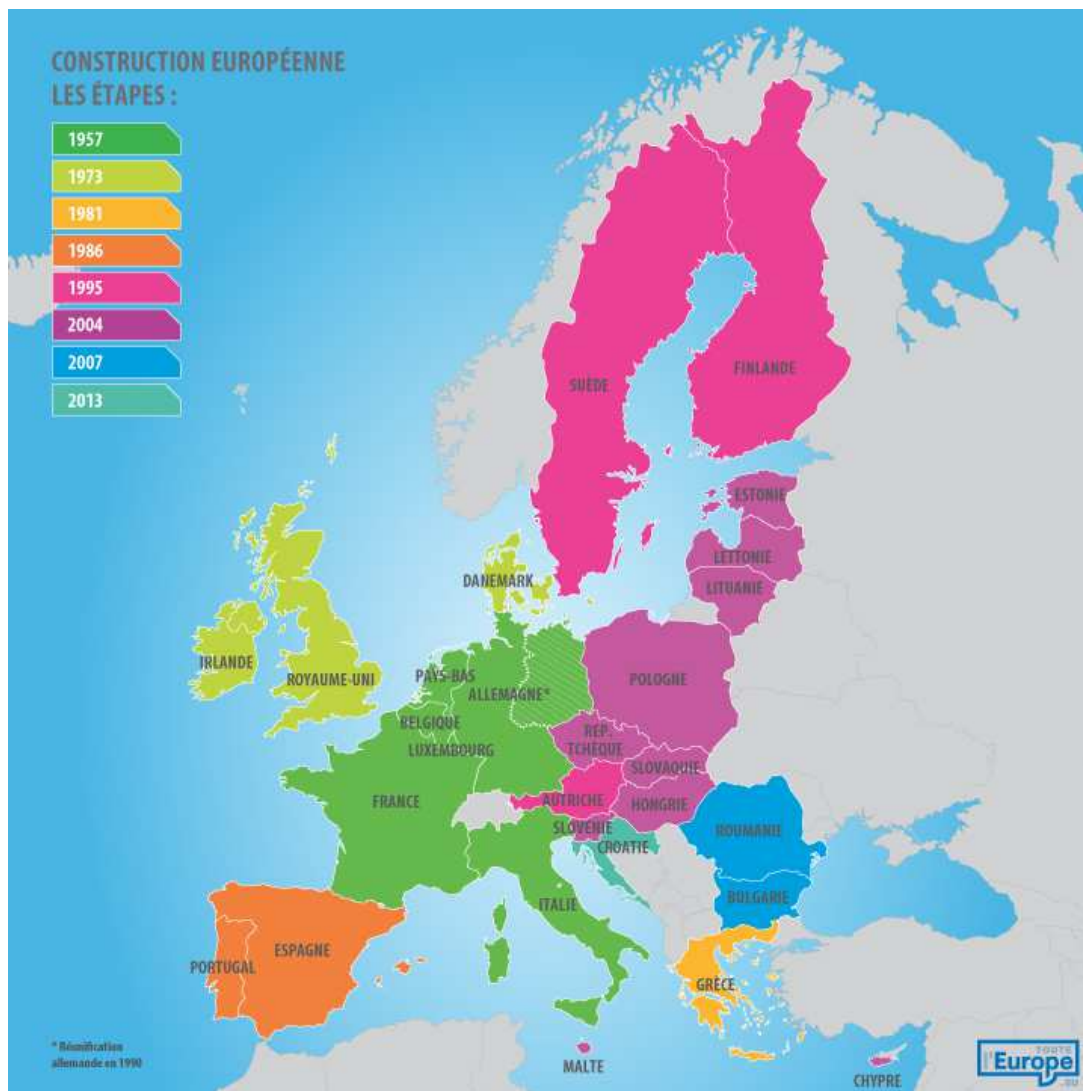


Figure 1. Carte des élargissements de l'Union européenne, de 6 à 28 Etats membres – Source : Toute l'Europe - ec.europa.eu/enlargement/

Le système institutionnel de l'UE

Le système institutionnel de l'UE est original et unique au monde. Il est composé de 7 institutions politiques, économiques et judiciaires :

- Le Conseil européen
- Le Conseil de l'Union européenne (ou " le Conseil ")
- La Commission européenne
- Le Parlement européen
- La Cour de Justice de l'Union européenne
- La Cour des Comptes européenne
- La Banque centrale européenne (BCE)

Chacune des institutions européennes est définie par des compétences et une organisation propres ; les traités de l'Union européenne définissent également les modalités de leur coopération.

La description de ces sept institutions de l'UE qui suit est extraite du site internet officiel de l'UE : https://europa.eu/european-union/index_fr (11)

❖ Le Conseil européen

Créé en 1974 (assemblée informelle), 1992 (statut officiel), 2009 (institution officielle de l'UE), son siège est à Bruxelles.

Le Conseil européen réunit les dirigeants des pays membres de l'UE afin de définir les priorités politiques de l'UE. Il représente le plus haut niveau de coopération politique entre les pays de l'UE.

Que fait le Conseil européen?

- Il décide des grandes orientations et priorités politiques de l'UE, mais n'adopte pas d'actes législatifs.
- Il traite les questions complexes ou sensibles qui ne peuvent être résolues à un niveau inférieur de coopération intergouvernementale.

- Il définit la politique étrangère et de sécurité commune, en tenant compte des intérêts stratégiques de l'UE et des implications en matière de défense.
- Il désigne et nomme les candidats à certaines hautes fonctions de l'UE, comme la présidence de la BCE et de la Commission.

Le Conseil européen est composé des chefs d'État ou de gouvernement de tous les pays de l'UE, du président de la Commission européenne et de la haute représentante de l'Union pour les affaires étrangères et la politique de sécurité.

Le Conseil européen se réunit normalement 4 fois par an sous la forme de sommet.

❖ *Le Conseil de l'Union européenne (ou " le Conseil ")*

Créé en 1958 (en tant que «Conseil des Communautés européennes»), son siège est basé à Bruxelles.

Les ministres nationaux de chaque pays de l'UE se rencontrent au sein du Conseil afin d'examiner, de modifier et d'adopter des lois et de coordonner les politiques. Ils sont habilités à engager l'action de leur gouvernement sur les points convenus lors des réunions.

Il constitue, avec le Parlement européen, le principal organe de décision de l'UE.

Que fait le Conseil?

- Il négocie et adopte la législation de l'UE avec le Parlement européen, sur la base des propositions présentées par la Commission européenne.
- Il coordonne les politiques des pays de l'UE.
- Il développe la politique étrangère et de sécurité de l'UE, en s'appuyant sur les lignes directrices du Conseil européen.
- Il conclut des accords entre l'UE et d'autres pays ou organisations internationales.
- Il adopte le budget annuel de l'UE avec le Parlement européen.

Le Conseil de l'UE ne compte aucun membre fixe. Il se réunit en 10 formations différentes, en fonction du sujet traité. Chaque pays envoie un ministre chargé du domaine politique correspondant à la formation.

Tous les débats et votes sont publics et les décisions sont généralement prises à la majorité qualifiée : c'est à dire 55 % des pays (soit 16 sur 28), représentant au moins 65 % de la population totale de l'UE.

Il faut au moins 4 pays (représentant au moins 35 % de la population totale de l'UE) pour bloquer une décision. Exception: les sujets sensibles tels que la politique étrangère et la fiscalité nécessitent un vote à l'unanimité (vote favorable de tous les pays).

❖ *Commission européenne*

Créée en 1958, son siège est basé à Bruxelles.

La Commission européenne est la branche exécutive de l'Union européenne.

Politiquement indépendante, elle est chargée d'élaborer des propositions législatives et met en œuvre les décisions du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne.

Que fait la Commission?

- Elle propose de nouveaux textes de loi.

La Commission est la seule institution européenne qui présente des textes législatifs pour adoption par le Parlement et le Conseil. Ces textes poursuivent différents objectifs:

- protéger les intérêts de l'UE et des citoyens européens dans des domaines qui ne peuvent être traités efficacement à l'échelon national;
 - établir des dispositions techniques sur la base de consultations d'experts et de citoyens.
-
- Elle gère les politiques de l'UE et alloue les financements européens.
 - La Commission fixe les priorités budgétaires de l'UE, en collaboration avec le Conseil et le Parlement.

- Elle établit les budgets annuels, qui doivent être approuvés par le Parlement et le Conseil.
- Elle contrôle la façon dont les fonds sont utilisés, sous la surveillance de la Cour des comptes.
- Elle veille au respect du droit européen. Avec la Cour de justice, la Commission veille à l'application correcte de la législation européenne dans tous les États membres de l'UE.
- Elle représente l'UE dans le monde.

La direction politique est assurée par une équipe de 28 commissaires européens (un par pays), dirigée par le président de la Commission, qui décide de l'attribution des responsabilités.

❖ *Parlement européen*

Créé en 1952 en tant qu'Assemblée commune de la Communauté européenne du charbon et de l'acier, puis devient en 1962 le Parlement européen.

Le Parlement européen est l'organe législatif de l'Union européenne. Il est élu tous les cinq ans au suffrage universel direct. Il a plusieurs rôles :

- Rôle législatif
 - Il adopte la législation de l'Union conjointement avec le Conseil de l'Union européenne, sur la base de propositions de la Commission européenne
 - Il se prononce sur les accords internationaux
 - Il se prononce sur les élargissements
 - Il examine le programme de travail de la Commission et l'invite à présenter des propositions législatives
- Rôle de surveillance
 - Il exerce un contrôle démocratique sur toutes les institutions de l'Union

- Il élit le président de la Commission et approuve la Commission en tant que collège. Il peut voter une motion de censure, obligeant la Commission à démissionner
 - Il «octroie la décharge», c'est-à-dire qu'il approuve la façon dont le budget de l'Union a été dépensé
 - Il examine les pétitions des citoyens et lance des enquêtes
 - Il débat de la politique monétaire avec la Banque centrale européenne
 - Il pose des questions à la Commission et au Conseil
 - Il remplit des missions d'observation électorale
- Rôle budgétaire
 - Il établit le budget de l'Union, conjointement avec le Conseil
 - Il approuve le budget à long terme de l'Union (le «cadre financier pluriannuel»)

Le nombre de députés européens dont dispose chaque État membre est plus ou moins proportionnel à sa population, mais il suit le principe de la proportionnalité dégressive: aucun pays ne peut avoir moins de 6 ou plus de 96 députés et le nombre total ne peut dépasser 751 (750 plus le président). Les députés sont regroupés selon leur affiliation politique, et non par nationalité.

Le travail du Parlement comporte deux grandes étapes:

- Les travaux des **commissions**, qui préparent la législation.

Le Parlement compte vingt commissions et deux sous-commissions, qui traitent chacune d'un domaine particulier. Les commissions examinent les propositions législatives, et les députés et groupes politiques peuvent présenter des amendements ou proposer de rejeter une proposition. Ces questions sont également débattues au sein des groupes politiques.
- Les **sessions plénières**, lors desquelles la législation est adoptée.

C'est à ce moment que tous les députés européens se réunissent dans l'hémicycle pour procéder au vote final sur les propositions législatives et d'amendements. Les

sessions plénières se déroulent normalement à Strasbourg quatre jours par mois, mais des sessions supplémentaires ont parfois lieu à Bruxelles.

❖ *Cour de justice de l'Union européenne (CJUE)*

Créée en 1952 et basée à Luxembourg.

La Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) a pour objectif d'interpréter la législation européenne afin d'en garantir l'application uniforme dans tous les états membres de l'UE et statue sur les différends juridiques opposant les gouvernements des États membres et les institutions de l'UE.

Que fait la Cour de justice?

La CJUE rend des arrêts dans les affaires qui lui sont soumises. Son activité consiste notamment à:

- interpréter la législation de l'UE (décisions préjudicielles): les juridictions nationales doivent veiller à la bonne application de la législation de l'UE, mais il arrive qu'elles l'interprètent différemment. Si une juridiction a un doute à propos de l'interprétation ou de la validité d'un acte législatif européen, elle peut demander des éclaircissements à la Cour. Cette procédure peut également servir à déterminer si une loi ou une pratique nationale est compatible avec la législation de l'UE;
- veiller à la bonne application de la législation de l'UE (recours en manquement): cette procédure est appliquée lorsqu'un État membre ne respecte pas la législation de l'UE. Elle peut être engagée par la Commission européenne ou un autre État membre. Si le manquement est constaté, le pays en cause doit immédiatement y mettre fin, faute de quoi il risque de faire l'objet d'un second recours et de payer une amende;
- annuler des actes législatifs européens (recours en annulation): s'ils estiment qu'un acte législatif européen enfreint les traités de l'UE ou viole des droits fondamentaux, le Conseil

de l'UE, la Commission européenne ou, dans certains cas, le Parlement européen peuvent demander à la Cour de l'annuler.

- Un particulier peut également demander à la Cour d'annuler un acte qui le concerne directement;
- garantir une action de l'UE (recours en carence): le Parlement, le Conseil et la Commission doivent prendre certaines décisions dans certaines circonstances. S'ils ne le font pas, les États membres, les autres institutions européennes ou (dans certains cas) des particuliers ou des entreprises peuvent saisir la Cour;
- sanctionner les institutions de l'UE (actions en dommages et intérêts): toute personne ou entreprise dont les intérêts ont été lésés à la suite de l'action ou de l'inaction de l'UE ou de son personnel peut saisir la Cour.

La CJUE comprend deux juridictions : la **Cour de justice**, qui traite les demandes de décision préjudicielle adressées par les juridictions nationales, ainsi que certains recours en annulation et pourvois et le **Tribunal**, qui statue sur les recours en annulation introduits par des particuliers, des entreprises et, dans certains cas, les États membres. Les affaires traitées concernent principalement le droit de la concurrence, les aides d'État, le commerce, l'agriculture et les marques commerciales.

❖ *Cour des comptes européenne*

Créée en 1977 et basée à Luxembourg.

Elle veille à la collecte et la bonne utilisation des fonds de l'UE et contribue à l'amélioration de la gestion des finances de l'UE. Elle contrôle notamment le budget l'UE mais aussi les personnes et les organisations qui gèrent les finances de l'UE.

❖ *Banque centrale européenne (BCE)*

Créée en 1998 et basée à Francfort.

La Banque centrale européenne (BCE) gère l'euro et élabore et met en œuvre la politique économique et monétaire de l'UE. Son principal objectif consiste à assurer la stabilité des prix et à soutenir ainsi la croissance économique et la création d'emplois.

La structure institutionnelle de l'Union européenne est à la fois **supranationale** et **intergouvernementale**. Supranational peut se définir comme « une autorité placée au-dessus des gouvernements de chaque pays ou au-dessus d'un groupe de pays » (12) ; inter gouvernementale qualifie ce « qui concerne plusieurs gouvernements » (13).

En effet, l'UE exerce des pouvoirs effectifs notamment législatifs et juridiques qui influencent et potentiellement contraignent les autorités nationales. Ces pouvoirs sont notamment fondés sur des valeurs et des intérêts communs reconnus par l'ensemble des États membres de l'UE.

Toutefois, l'UE est aussi une association d'États européens qui restent souverains. Un État souverain est un État « qui possède le pouvoir suprême impliquant l'exclusivité de la compétence sur le territoire national (*souveraineté interne*) et sur le plan international, l'indépendance vis-à-vis des puissances étrangères (limitée par les conventions ou par le droit international) ainsi que la plénitude des compétences internationales (*souveraineté externe*) » (14). En France, selon l'article 3 de la Constitution du 4 octobre 1958, « la souveraineté nationale appartient au peuple qui l'exerce par ses représentants et par la voie du référendum » (15).

Les notions de marché intérieur et d'union douanière

S'agissant de la libre circulation des marchandises, deux notions apparaissent particulièrement importantes pour comprendre le fonctionnement de l'Union européenne : le marché intérieur et l'union douanière.

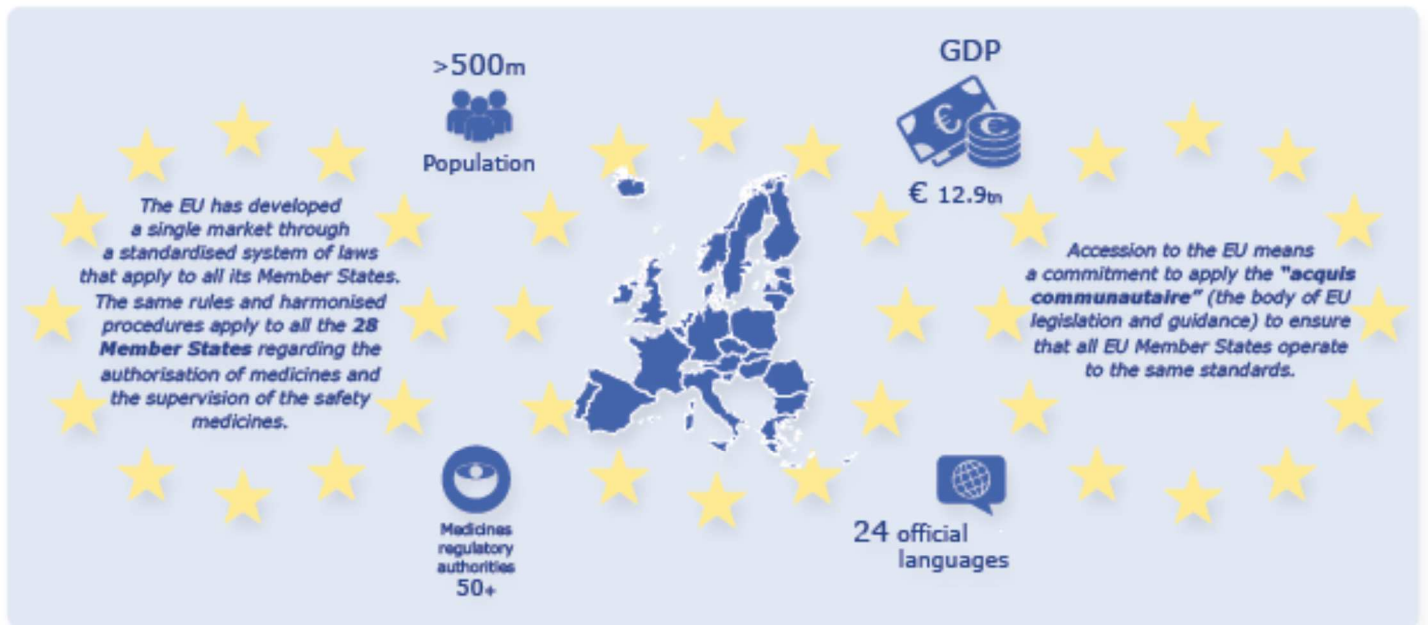
L'article 3 du Traité sur l'Union européenne dispose que : « L'Union établit un **marché intérieur**. Elle œuvre pour le développement durable de l'Europe fondé sur une croissance économique équilibrée et sur la stabilité des prix, une économie sociale de marché hautement compétitive, qui tend au plein emploi et au progrès social, et un niveau élevé de protection et d'amélioration de la qualité de l'environnement. Elle promeut le progrès scientifique et technique. » (4). Le marché intérieur ou marché unique garantit la libre circulation des personnes, des biens, des services et des capitaux et est basé sur le principe de reconnaissance mutuelle.

Le site internet de l'Union européenne définit l'union douanière (16) comme une « zone commerciale unique où toutes les marchandises circulent librement. ». C'est un système où les droits de douane sont appliqués de façon uniforme sur les importations en provenance de pays extérieurs à l'UE. Un produit provenant d'un pays en dehors de l'UE devra s'acquitter de droits de douanes à l'entrée sur le territoire de l'UE, mais, par la suite, il ne sera plus soumis à aucun autre droit ni contrôle. Par exemple, un téléphone fabriqué en Chine sera frappé de droits de douanes à son entrée sur le territoire de l'UE mais ensuite il pourra circuler librement parmi les pays membres de l'UE sans être de nouveau frappé par des droits de douane.

Les droits de douane n'existent pas entre les différents Etats membres de l'Union européenne.

Voici une illustration (17) qui décrit les points clés et les caractéristiques de UE.

The European Union – key facts



EU Member States: 28



The European Economic Area (EEA) is formed of the 28 EU Member States plus:



2) Le Processus de sortie d'un Etat membre et le cas du BREXIT

Chronologie politique du BREXIT

Le référendum sur le BREXIT est la conséquence d'une succession d'événements politiques ayant eu lieu au Royaume-Uni.

Après une percée électorale du parti UKIP (UK Independence Party), qualifié par certains observateurs de parti " eurosceptique", le premier ministre David Cameron annonce dans un discours (18) du 23 Janvier 2013 la tenue d'un référendum sur le maintien du Royaume-Uni dans l'UE.

Il précise dans ce discours : « Dans son programme électoral en 2015, le Parti conservateur demandera au peuple britannique un mandat pour négocier un nouvel accord avec nos partenaires européens. Ce sera une relation centrée sur le marché unique. Quand nous aurons négocié ce nouvel accord, nous proposerons au peuple britannique un référendum avec un choix très simple : dedans ou dehors. Rester dans l'Union européenne selon ces nouveaux termes ou en sortir ».

David Cameron souhaite donc renégocier le partenariat entre son pays et l'UE avant de demander par référendum aux Britanniques s'ils souhaitent rester dans l'Union européenne.

Le 10 Novembre 2015, dans une lettre adressée à Donald Tusk (19), président du Conseil européen, David Cameron propose un ensemble de réformes sur le partenariat entre le Royaume-Uni et l'UE concernant la gouvernance économique, la souveraineté, la compétitivité et l'immigration.

Suite à un cycle de négociations, les 28 dirigeants de l'UE s'accordent le 19 Février 2016 sur un compromis "renouvelant le pacte" du Royaume-Uni avec l'Europe. Un accord que le Premier ministre, David Cameron, juge suffisant pour recommander le maintien de son pays dans l'Union européenne lors du prochain référendum.

La campagne du référendum voit émerger deux camps principaux : le camp du « Remain », favorable au maintien du Royaume-Uni dans l'UE, et le camp du « Leave » souhaitant la sortie de l'UE.

Le référendum sur l'appartenance du Royaume-Uni à l'Union européenne est organisé le 23 juin 2016. La question posée par référendum est : « Le Royaume-Uni doit-il rester membre de l'Union européenne ou quitter l'Union européenne ? » (Voir figure 2).

Referendum on the United Kingdom's membership of the European Union	OFFICIAL MARK
Vote only once by putting a cross <input checked="" type="checkbox"/> in the box next to your choice	
Should the United Kingdom remain a member of the European Union or leave the European Union?	
Remain a member of the European Union	<input type="checkbox"/>
Leave the European Union	<input type="checkbox"/>

Figure 2. Le bulletin du référendum du Royaume-Uni sur l'Union européenne. Source : UK electoral commission

Selon les résultats officiels (20), le camp du « Leave » l'emporte avec 51,9 % des voix, contre 48,1 % pour le « Remain ». Les citoyens du Royaume-Uni ont donc voté en faveur de la sortie de leur pays de l'Union européenne.

Suite aux résultats du Référendum, David Cameron annonce dans sa démission dans un discours le 24 juin 2016 mais précise qu'il assurera la transition jusqu'à la désignation d'un nouveau leader pour le Parti conservateur.

Le 11 juillet 2016, Theresa May est désignée chef du Parti conservateur.

Le 13 juillet 2016, David Cameron présente sa démission à la Reine.

Le même jour, Theresa May est reçue par la Reine et est nommée première ministre du Royaume-Uni.

Le 16 Janvier 2017, la nouvelle première ministre du Royaume-Uni confirme dans un discours (21) sa volonté de sortie du Royaume-Uni de l'UE et du marché unique : « Nous poursuivrons un accord de libre-échange audacieux et ambitieux avec l'Union européenne (...) Mais je veux être claire. Ce que je propose ne peut pas signifier une appartenance au marché unique ».

Dans son discours, Theresa May souhaite une rupture claire avec l'UE, que la presse qualifie de « hard BREXIT ». Cependant, elle ajoute vouloir négocier un accord de libre-échange « audacieux et ambitieux » avec l'Union.

L'avenir du partenariat entre le Royaume-Uni et l'UE dépend désormais de l'issue des négociations entre les parties (voir I.3).

Une sortie de l'UE prévue par les textes

Suite au référendum sur le BREXIT, la sortie du Royaume-Uni de l'UE suivra le processus prévu à l'article 50 du traité sur l'Union européenne (22). Cet article décrit les modalités et les étapes nécessaires au retrait d'un Etat membre de l'UE.

La première étape de sortie d'un Etat membre de l'UE est la notification de l'Etat membre de son intention de se retirer de l'UE au conseil européen : « Tout État membre peut décider, conformément à ses règles constitutionnelles, de se retirer de l'Union. (...) 2. L'État membre qui décide de se retirer notifie son intention au Conseil européen. »

➔ Le 28 mars 2017 Theresa May signe la lettre d'activation de l'article 50 du traité sur l'Union européenne en vertu duquel un Etat membre peut décider de sortir de l'UE. Elle notifie ainsi officiellement la volonté du Royaume-Uni à sortir de l'UE.

La deuxième étape est la période de négociation entre l'Union européenne et l'État membre souhaitant la quitter. Cette étape a pour but d'établir les modalités de retrait de l'État membre et d'aborder les futures relations avec l'UE. L'article 50 dispose que : « À la lumière des orientations du Conseil européen, l'Union négocie et conclut avec cet Etat un accord fixant les modalités de son retrait, en tenant compte du cadre de ses relations futures avec l'Union. ».

➔ Le 19 juin 2017, l'émissaire du Royaume-Uni pour le BREXIT, David Davis, et son homologue européen, Michel Barnier, lancent à Bruxelles les négociations officielles. Les négociations sont toujours en cours entre le Royaume-Uni et l'Union européenne pour définir les modalités du retrait et du futur partenariat entre les deux parties.

L'«accord de retrait» est conclu au nom de l'Union par le Conseil, à la majorité qualifiée, après approbation du Parlement européen.

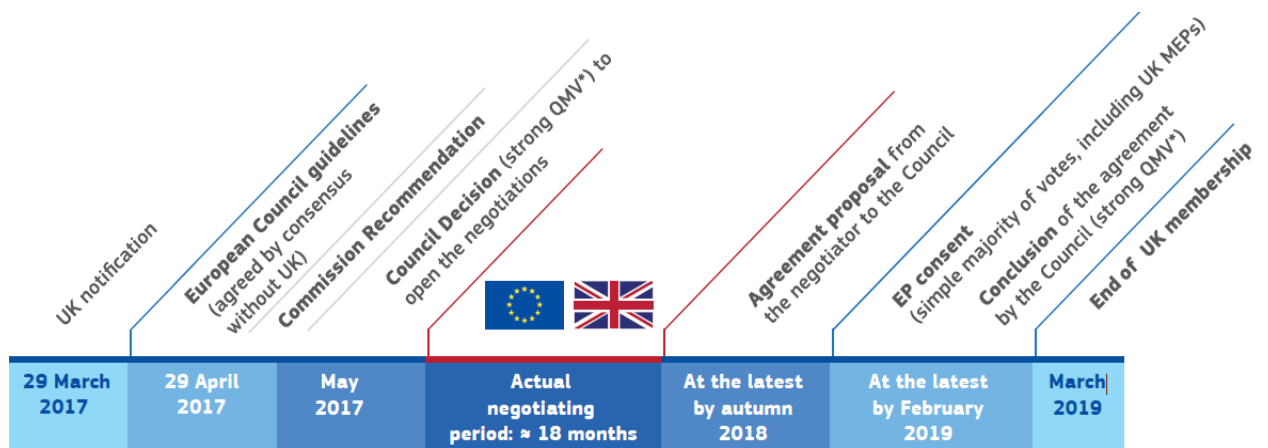
Enfin, la législation européenne cesse d'être appliquée à l'Etat membre qui se retire de l'UE : « Les traités cessent d'être applicables à l'État concerné à partir de la date d'entrée en vigueur de l'accord de retrait ou, à défaut, deux ans après la notification visée au paragraphe 2, sauf si

le Conseil européen, en accord avec l'État membre concerné, décide à l'unanimité de proroger ce délai. »

→ Dans le cas du Royaume-Uni, la date de sortie de l'Union européenne est fixée au 29 mars 2019, soit 2 ans après le déclenchement de l'article 50 du traité de Lisbonne.

Néanmoins, la sortie du Royaume-Uni de l'UE n'est pas nécessairement définitive: « Suite au retrait de l'Union, l'Etat membre peut demander à adhérer à nouveau à l'UE et sa demande sera soumise à la procédure visée à l'article 49 du traité sur l'Union européenne ».

Le Royaume-Uni devrait donc recommencer le processus d'adhésion s'il souhaitait un jour réintégrer l'UE.



* **Strong QMV** = 72% of the 27 Member States, i.e. 20 Member States representing 65 % of the EU 27 population.

Figure 3. Calendrier du BREXIT – Source : Europa.eu

3) Des scénarios envisageables pour le partenariat Royaume-Uni/ UE : les partenariats existants

Le Royaume-Uni négocie actuellement les modalités de son retrait avec le reste de l'Union européenne.

Les commentateurs du BREXIT parlent souvent de deux scénarios de retrait possible : « Hard » Brexit, scénario où le Royaume-Uni renoncera probablement à un accès total au marché unique et à l'union douanière avec l'UE et « Soft » Brexit, scénario où les relations entre le Royaume-Uni et l'UE resteraient aussi proches que possible des arrangements existants (23).

Entre ces deux situations, que Mme Theresa May dit refuser, existent des compromis panachant les caractéristiques des modèles existant pour les pays européens non-membres de l'UE, qui ont un « accès » au marché unique sans en être « membres ».

Dans un article, la Fondation Robert Schuman (24) résumait la situation qui a suivi le référendum de la façon suivante : « D'un côté, au Royaume-Uni, une partie importante de l'échiquier politique (y compris au sein du parti conservateur) et de la sphère économico-financière souhaite continuer à bénéficier de l'accès au marché intérieur. De l'autre côté, le Conseil européen réuni à 27 a indiqué que l'accès au marché unique passe obligatoirement par l'acceptation de chacune des quatre libertés. Ceci pose deux difficultés pour les partisans du " leave " au Royaume-Uni : l'acceptation de la liberté de circulation des personnes leur est problématique compte-tenu de l'importance de l'immigration dans la campagne et, d'autre part, l'acceptation des règles du marché intérieur sans participer à la décision réduirait encore plus le contrôle démocratique des décisions européennes par les Britanniques, effaçant la souveraineté qu'ils espéraient retrouver. »

La suite de cette partie vise à présenter les partenariats existants entre des pays tiers et l'Union européenne afin d'éclairer les scénarios envisageable pour le futur partenariat Royaume-Uni/ UE.

A la fin de chaque exemple, un SWOT (Strengths (forces), Weaknesses (faiblesses), Opportunities (opportunités), Threats (menaces)) résume le scénario, selon le point de vue de l'UE. Le SWOT est une méthode d'analyse stratégique utilisée pour faire un état des lieux d'une situation. Cette méthode permet de visualiser les avantages et inconvénients des différents scénarios.

« Hard Brexit » ou « Clean Brexit »

C'est le scénario qu'envisageait Theresa May dans son discours du 16 Janvier 2017 (21).

Ce scénario représenterait une sortie du marché unique européen et de l'union douanière par le Royaume-Uni. Le partenariat entre le Royaume-Uni et l'UE ne serait alors plus régi que par les règles de base de l'Organisation mondiale du commerce (OMC).

L'OMC est une organisation internationale qui s'occupe des règles régissant le commerce entre les pays. Au cœur de l'Organisation, se trouvent les Accords de l'OMC, négociés et signés par la majeure partie des puissances commerciales du monde et ratifiés par leurs parlements (25).

Les accords de l'OMC régissent les marchandises, les services et la propriété intellectuelle. Ils énoncent les principes de la libéralisation et les exceptions autorisées (26).

Le Royaume-Uni, comme les autres Etats membres de l'UE, est membre de l'OMC. Sa sortie de l'Union européenne ne remettrait pas en cause sa participation à l'OMC. Les liens réglementaires entre Londres et l'UE seraient alors du même ordre que ceux qui lient le Royaume-Uni aux autres membres de l'OMC.

Les règles du marché unique ne s'appliqueraient donc plus au Royaume-Uni. Il n'y aurait plus de libre circulation des biens, des services, des capitaux et des personnes.

Un visa et/ou un permis de travail seraient à nouveau nécessaire pour que les citoyens de l'UE pénètrent sur le sol du Royaume-Uni. Un "hard Brexit" s'accompagnerait également d'un rétablissement des frontières douanières, dont les conséquences pourraient être particulièrement lourdes pour celles situées entre la République d'Irlande et l'Irlande du Nord.

La juridiction du Royaume-Uni serait soustraite au contrôle de la Cour européenne de Justice et le Royaume-Uni regagnerait un plus grand contrôle de son cadre juridique.

Des droits de douane pourraient être rétablis pour la circulation des biens entre ce pays et l'UE et le Royaume-Uni ne participerait plus au budget européen.

En résumé :

Tableau 1- SWOT - scénario: "Hard Brexit"- Point de vue de l'UE

<p style="text-align: center;">Forces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Respect du choix démocratique du Royaume-Uni.	<p style="text-align: center;">Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none">○ Perte de l'accès au Marché Britannique○ Perte de financement pour le Budget Européen○ Complexification des échanges avec le Royaume-Uni○ Perte d'influence
<p style="text-align: center;">Opportunités</p>	<p style="text-align: center;">Menaces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Dégradation des relations en le Royaume-Uni et l'UE○ Frontière entre la République d'Irlande et l'Irlande du Nord.

L'espace économique européen (EEE)

Une autre possibilité qui s'offre au Royaume-Uni serait de rejoindre l'Espace économique européen (EEE), obtenant ainsi le même statut que la Norvège (27)(28), l'Islande et le Liechtenstein.

L'objectif de l'Espace économique européen (EEE) est d'étendre le marché intérieur de la Communauté européenne à des pays de l'Association européenne de libre-échange (AELE) qui ne veulent pas ou ne sont pas prêts à entrer dans l'Union européenne (UE).

L'AELE est une organisation intergouvernementale créée en 1960 qui a pour objectif de créer une zone de libre-échange pour les pays d'Europe non membres de la Communauté économique européenne (CEE) et de contrebalancer celle-ci en regroupant les pays qui ne souhaitent pas entrer dans la CEE. Toutefois, nombre de membres de l'AELE ont petit à petit rejoint la CEE (par exemple, le Royaume-Uni en 1973, la Suède en 1995, etc.).

Par la suite, trois pays de l'AELE (l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège) et l'Union européenne (UE) ont constitué l'Espace économique européen (EEE) en 1994, étendant ainsi les attributions de l'AELE.

L'EEE vise à lever les obstacles à la libre circulation des marchandises pour créer un espace analogue à celui existant au sein de l'Union européenne.

A ce titre, il inclut :

- les quatre grandes libertés fondamentales : libre circulation des personnes, des marchandises, des services et des capitaux (29) ;
- des politiques communautaires dites politiques « horizontales » avec notamment la politique de concurrence.

- Des coopérations dans d'autres secteurs importants tels que la recherche et le développement, l'éducation, la politique sociale, l'environnement, la protection des consommateurs, le tourisme et la culture.

En revanche, cet accord présente certaines limites :

- Le libre-échange est limité : il ne couvre pas certains secteurs comme l'agriculture et la pêche.
- L'extension du marché intérieur n'est pas complète : la libre circulation des personnes ne vaut que pour les travailleurs salariés (alors qu'elle est totale pour tous dans l'Union européenne) ; les contrôles aux frontières entre l'UE et les trois pays AELE subsistent ; aucun rapprochement des fiscalités n'est prévu.
- L'EEE n'est pas une union douanière (pas de tarif extérieur commun) ; il n'a pas non plus de politique commerciale commune vis-à-vis du reste du monde.

L'EEE exclut les autres éléments de l'intégration européenne qui sont : l'union économique et monétaire, la politique extérieure et de sécurité commune, la coopération en matière de justice et d'affaires intérieures.

« Cette option aurait l'avantage de la simplicité », estime Jean-Claude Piris dans une note de la Fondation Robert Schuman (30). L'EEE permet un accès au marché intérieur européen, tout en conservant une souveraineté en matière de politique étrangère, de justice, d'agriculture et de pêche.

Certains partisans du BREXIT ont longtemps penché pour cette solution car elle permet une plus grande souveraineté, mais ils s'en sont ensuite éloignés car elle ne leur permettrait pas de reprendre le contrôle des flux migratoires européens vers le Royaume-Uni, enjeu clef de la campagne.

De plus, les autres membres de l'EEE doivent se conformer aux règles du marché unique pour y avoir accès sans avoir de vrai pouvoir d'intervention pour les influencer (les pays de l'EEE ne sont que consultés), et ils doivent également contribuer au budget européen.

Cette solution semble donc peu probable (31) :

- Elle ne répond pas à la question de l'immigration soulevée lors de la campagne sur le BREXIT, cela n'empêcherait pas les Européens d'émigrer vers le Royaume-Uni. Pour David Cameron, ce serait là « *la pire des solutions* » pour le Royaume-Uni. Il avait alors souligné que l'immigration est plus importante en Norvège qu'au Royaume-Uni si on la rapporte à la population.
- Cette option nécessite le consensus de tous les Etats membres de l'Union européenne ainsi que des membres de l'EEE. Or la Norvège a fait savoir qu'elle était défavorable à l'adhésion du Royaume-Uni à l'EEE car « cela déplacerait le point d'équilibre [de l'EEE], ce qui n'est pas nécessairement dans les intérêts de la Norvège ».
- Faire partie de l'EEE ne dispense pas l'Etat de participer au budget européen. En 2014, la contribution de la Norvège au budget-programme de l'UE s'élevait à 306 millions d'euros.

En résumé (32) :

Tableau 2- SWOT - scénario : Espace Economique Européen - Point de vue de l'UE

<p style="text-align: center;">Forces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Maintien de l'accès au marché britannique○ Participation britannique au budget européen	<p style="text-align: center;">Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none">○ Retour potentiel des droits de douanes avec le Royaume-Uni○ Perte d'influence de l'UE
<p style="text-align: center;">Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none">○ Echanges privilégiés avec le Royaume- Uni +++	<p style="text-align: center;">Menaces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Nécessite l'accord des membres de l'EEE

Des traités bilatéraux

L'option suisse a également été défendue par certains partisans du BREXIT pendant la campagne. La Confédération helvétique est membre de l'Association européenne de libre-échange (AELE). Mais l'accord entre l'Union européenne et l'AELE est devenu obsolète, car la Suisse a noué plus d'une centaine de traités bilatéraux avec l'UE. C'est plutôt cet ensemble d'accords ou d'arrangements bilatéraux conclus au fil des ans entre la Suisse et l'Europe qui régulent aujourd'hui les relations en ces deux entités (33).

Ces accords bilatéraux sont nombreux, complexes et ont une portée limitée (34). Reproduire de tels accords entre Londres et Bruxelles prendrait de longues années et pourrait ne pas satisfaire les partisans du BREXIT pour plusieurs raisons :

- La Suisse est aussi contrainte d'accepter une certaine liberté de circulation des travailleurs.
- La Suisse n'a pas accès au marché européen comme un pays membre de l'UE ou de l'EEE, cela veut dire que les médicaments suisses doivent être exportés et des droits de douanes s'y appliquent.

En résumé :

Tableau 3- SWOT - scénario - Traités bilatéraux - Point de vue de l'UE

<p style="text-align: center;">Forces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Accords à la carte et secteur dépendants○ Préserve un accord privilégié avec le Royaume-Uni	<p style="text-align: center;">Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none">○ Perte de l'accès au marché britannique○ Retour potentiel des droits de douanes avec le Royaume-Uni○ Perte de financement au budget Européen○ Limitation de la circulation de personnes
<p style="text-align: center;">Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none">○ Partenariat privilégié avec l'UE ++	<p style="text-align: center;">Menaces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Complexe et long à mettre en place +○ Frontière entre la République d'Irlande et l'Irlande du Nord.

Un accord de libre-échange

Une fois sortie de l'UE, rien n'empêcherait le Royaume-Uni de nouer un vaste accord de libre-échange bilatéral avec Bruxelles sur le modèle de ce qui a été signé en 2014 avec le Canada. Il élimine la plupart des barrières douanières entre l'UE et le Canada, et libéralise les appels d'offres. Toutefois, certains produits agricoles jugés sensibles ne sont pas concernés et l'accord exclut, crucialement pour le Royaume-Uni, la plupart des services, en particuliers financiers.

Toutefois, il a fallu sept ans pour le négocier et il n'est pas encore ratifié. De plus, le modèle canadien apparaît peu approprié car les liens commerciaux, humains et historiques entre le Canada et l'Europe sont bien moins serrés qu'entre le Royaume-Uni et l'UE. « Il ne pourrait servir que de modèle sur lequel le Royaume-Uni pourrait travailler, mais ce n'est certainement pas un graal pour les relations avec l'UE après le BREXIT », prévenait ainsi Vincenzo Scarpetta, du think tank Open Europe (31).

Pour David Cameron, le Royaume-Uni ne pourra jamais obtenir un accord aussi avantageux que celui qui l'associe à l'Europe aujourd'hui. « Il n'existe actuellement aucun accord de libre-échange ou d'association avec l'UE dont la portée serait aussi vaste que celle que souhaiterait et nécessiterait le Royaume-Uni », juge également Jean-Claude Piris, de la Fondation Robert Schuman (30).

En résumé :

Tableau 4- SWOT - scénario : Accord de libre-échange - Point de vue de l'UE

<p style="text-align: center;">Forces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Accords à la carte et secteur dépendants	<p style="text-align: center;">Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none">○ Perte de l'accès au marché britannique○ Retour potentiel des droits de douanes avec le Royaume-Uni○ Perte de financement au budget Européen○ Limitation de la circulation de personnes
<p style="text-align: center;">Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none">○ Partenariat privilégié avec l'UE +	<p style="text-align: center;">Menaces</p> <ul style="list-style-type: none">○ Complexe et long à mettre en place ++○ Frontière entre la République d'Irlande et l'Irlande du Nord.

II. L'Europe du médicament : le système réglementaire du médicament en Europe

La sortie du Royaume-Uni de l'UE a des impacts dans de nombreux secteurs dont celui du médicament. Cette thèse vise spécifiquement à explorer l'impact du BREXIT sur la réglementation du médicament en Europe.

« L'Europe du médicament » ou le réseau réglementaire européen du médicament pourrait se définir comme un cadre communautaire de la réglementation du médicament et des produits de santé. Ce cadre permet de structurer l'évaluation et le suivi de la sécurité du médicament, notamment par le développement d'un réseau de pharmacovigilance européen.

1) Traités, Directives et Textes européens réglementant l'Europe du Médicament

Ce sont les différents textes réglementaires et juridiques qui ont permis la construction de l'Europe du médicament. Cette partie vise à présenter succinctement les principaux et n'est pas exhaustive.

A travers ces textes, on peut également percevoir les efforts politiques et juridiques des Etats membres, leur recherche de coordination et le souhait d'inciter au développement de nouvelles offres thérapeutiques. Ainsi, ces textes ont notamment été écrits dans un souci :

- d'accès thérapeutique pour tous y compris les maladies orphelines et la population pédiatrique,
- d'autorisation de médicaments sûrs, efficaces et de qualité, avant la mise sur le marché mais aussi au-delà par le développement d'un réseau de pharmacovigilance européen,
- d'innovation thérapeutique via notamment l'incitation au développement de médicaments de thérapie innovante.

❖ *Les différents Traités européens*

Le traité instituant la communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA), signé le 18 avril 1951, visait notamment à créer une interdépendance entre les Etats membres dans les domaines du charbon et de l'acier. Ce traité a été signé par la France, l'Italie, la Belgique, les Pays-Bas, l'Allemagne et le Luxembourg. L'un de ses objectifs initiaux était d'apaiser les tensions entre les pays notamment en jetant les bases d'une coordination européenne.

Le 25 mars 1957, les six pays de la CECA signent à Rome un traité instituant la Communauté économique européenne (CEE). Le traité de Rome (35) élargit le champ de la coopération et relance la construction européenne dans le domaine économique. La CEE a pour mission de promouvoir un développement harmonieux des activités économiques dans l'ensemble de la Communauté, une expansion continue et équilibrée, une stabilité accrue, un relèvement accéléré du niveau de vie, et des relations plus étroites entre les Etats qu'elle réunit. Cette mission est notamment soutenue par l'établissement d'un marché commun et le rapprochement progressif des politiques économiques des Etats membres (36).

Avec le traité de Maastricht (37) en 1992 et la création de l'Union européenne émerge une Europe politique, qui favorise et crée de nouvelles formes de coopération entre les Etats membres dans des domaines variés tels que la politique étrangère, la sécurité, la justice, les affaires intérieures et dans le domaine de la santé. Cette impulsion est notamment issue de crises sanitaires majeures au sein de l'Union européenne, telles que le SIDA ou encore l'Encéphalopathie spongiforme bovine (« vache folle »), qui ont mis en évidence un besoin de coopération renforcée entre les Etats, en particulier dans le domaine de la santé publique (38).

En 1997, 2001 et 2007 les traités d'Amsterdam, de Nice et de Lisbonne ont réformé les institutions de l'Union européenne afin notamment d'accompagner l'adhésion de nouveaux membres. Toutefois, dans le domaine de la santé, ces traités ont également acté un élargissement progressif des compétences de l'UE au-delà des maladies et des grands fléaux dans un objectif général d'amélioration de la santé.

❖ *Directives européennes*

La Directive 2001/83/CE (1) est fondamentale pour l'Europe du médicament car elle institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Ce code rassemble toutes les dispositions et règles en vigueur pour la vente, la production, l'étiquetage, la classification, la distribution et la publicité de médicaments à usage humain dans l'UE.

Cette directive a permis de codifier et consolider dans un texte unique la législation communautaire relative aux médicaments à usage humain et de rapprocher les dispositions législatives, réglementaires et administratives nationales.

Les médicaments à usage humain doivent satisfaire à des procédures d'autorisation visant à démontrer qu'ils répondent à des normes élevées en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Cette directive décrit notamment les critères et les différentes procédures possibles pour l'obtention d'une AMM en Europe. Cette AMM est indispensable et doit être préalable à la vente de tous médicaments en Europe et peut émaner soit d'une autorité nationale, soit de l'Agence européenne des médicaments.

Afin d'obtenir cette autorisation, les fabricants sont tenus de fournir un ensemble d'informations thérapeutiques détaillées sur leurs produits, y compris sur leurs éventuels effets secondaires par le biais notamment d'essais préclinique, clinique et de la littérature scientifique. Cette autorisation peut être refusée si le rapport bénéfice/risque d'un médicament n'est pas jugé favorable ou si son effet thérapeutique est insuffisamment justifié.

Les autorités nationales doivent tout mettre en œuvre pour clore la procédure d'autorisation dans les 210 jours suivant la présentation d'une demande valable. L'autorisation est valable pour une durée de 5 ans et renouvelable. On y décrit par la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet à des médicaments déjà autorisés dans un pays de l'UE d'être commercialisés dans un autre.

La législation détaille les informations, telles que les précautions de conservation, la date de péremption et le numéro du lot, qui doivent figurer sur l'emballage extérieur. Les médicaments sont classés selon qu'ils sont soumis ou non à prescription médicale.

La directive aborde aussi des sujets variés tels que la publicité, la pharmacovigilance des médicaments, les produits homéopathiques et les médicaments dérivés du sang.

La publicité pour des médicaments destinés au grand public est soumise à des contrôles rigoureux. Les informations relatives à ces médicaments doivent être objectives, loyales, ne pas en exagérer les propriétés ni être trompeuses.

Des systèmes de pharmacovigilance nationaux ont été mis en place afin de récolter des informations, notamment sur les effets indésirables pour l'homme, potentiellement utiles pour la surveillance des médicaments.

Des dispositions spécifiques sont applicables aux produits homéopathiques. Ces derniers peuvent être soumis à une procédure d'enregistrement simplifiée s'ils sont administrés par voie orale ou externe. Concernant le sang total, le plasma et certains médicaments tels que ceux préparés en pharmacie ou destinés aux essais de recherche et de développement, La législation n'est pas applicable.

La Commission européenne a également publié des lignes directrices en matière de bonnes pratiques applicables à la fabrication et à la distribution des médicaments.

❖ *Règlements européens*

Plusieurs règlements vont venir modifiés et affiner régulièrement les Directives 2001/83/CE et 2004/27/CE citées précédemment. Pour rappel, les règlements européens sont des actes juridiques de portée générale qui, contrairement aux directives, sont directement et entièrement obligatoires dans tous les Etats membres de l'UE. Les règlements sont obligatoires dans tous leurs éléments, pour les destinataires qu'elles désignent alors qu'une directive vise plutôt à harmoniser la législation dans tous les Etats membres.

➤ *Règlement (CE) n° 726 / 2004*

Ou règlement 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.

Ce règlement avait pour but d'améliorer le fonctionnement des procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans la Communauté et de modifier certains aspects administratifs de l'Agence européenne du médicament.

Suite à l'adoption de ce règlement :

- Le nom de l'ancienne Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (en anglais : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ; EMEA) est simplifié en « Agence européenne des médicaments » (EMA).
- Mise en place de plusieurs comités au sein de l'EMA tels que le CHMP, le CVMP, le COMP et le HMPC qui assureront la responsabilité exclusive de la préparation des avis de l'EMA.
- Renforcement des comités scientifiques, leur champ d'activité est élargi et leur mode de fonctionnement est modernisé.

- Implémentation de la procédure centralisée pour l'octroi d'AMM à l'échelle européenne. Au début cette procédure a été créée suite au développement des biotechnologies et des médicaments de haute technologie qui nécessitaient une expertise spécifique et peu répandue. Une évaluation, une autorisation et une surveillance communautaire s'est donc révélée nécessaire.
- Optimisation des dispositifs administratifs et assistance pour les petites et moyennes entreprises afin de favoriser le développement de nouvelles thérapeutiques et d'entreprises.
- Mise en place d'activités communautaires de pharmacovigilance afin d'assurer la sécurité et la surveillance des médicaments autorisés en Europe.

➤ **Règlement (CE) n°1901/2006**

Relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

Il faut savoir que le développement d'un médicament est un investissement très coûteux pour une entreprise et aux vues des risques engendrés par le développement d'un médicament pédiatrique et du faible marché qu'il représente, l'industrie pharmaceutique est peu encline à découvrir et développer de nouveaux médicaments chez l'enfant.

Résultat, la population pédiatrique souffre d'une offre thérapeutique insuffisante et de nombreux médicaments actuellement utilisés en pédiatrie n'ont pas été étudiés et autorisés à cet effet.

Pour faire face à ce problème, l'Europe a promulgué ce règlement afin de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie.

Ce règlement vise aussi à améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Ces objectifs doivent être atteints sans soumettre la

population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

Par conséquent, la mise en place d'un système associant obligations, récompenses et incitations s'est révélée nécessaire pour atteindre ces objectifs. Parmi les nouveautés, on retrouve :

- La mise en place d'un comité pédiatrique au sein de l'EMA qui disposera du savoir-faire et des compétences nécessaires pour développer et évaluer tous les aspects des médicaments destinés aux populations pédiatriques.
- Introduction d'un Plan d'investigation pédiatrique (PIP) sur lequel repose le développement et l'autorisation de médicaments pédiatriques. Ce PIP a été introduit dans le cadre juridique afin de s'assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments, en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes.
- Conseils scientifiques fournis gratuitement par l'EMA au promoteur pour favoriser un dialogue précoce et augmenter les chances de développement de médicaments pédiatriques.
- Adaptation des mécanismes de pharmacovigilance pour répondre aux défis que pose la collecte de données sur la sécurité auprès de la population pédiatrique, y compris de données sur les éventuels effets à long terme.
- Une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection instauré par le règlement (CEE) no 1768/92 sera attribuée en cas de respect des mesures figurant dans le PIP approuvée, d'autorisation du produit dans tous les Etats membres si des données pertinentes sur les résultats des études sont incluses dans les informations relatives au produit.

➤ *Règlement (CE) n° 1394/2007*

Suite au progrès scientifiques en biotechnologie cellulaire et moléculaire, des thérapies innovantes ont été mises au point telles que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire.

Pour faire face à ces nouvelles technologies et harmoniser la législation en Europe, la réglementation européenne a dû évoluer et s'adapter, d'où la mise au point du règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la Directive 2001/83/CE (1) ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.

Le règlement précise la définition des produits de thérapie innovante. Lorsqu'ils répondent à la définition du médicament, on les considère comme des médicaments biologiques au sens de l'annexe I de la Directive 2001/83/CE (1).

Pour rappel, la définition du médicament est définie dans l'article L5111-1 du code de la santé publique comme il suit : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Néanmoins, pour les produits thérapeutiques complexes, une définition juridique plus précise a été apportée. Les médicaments de thérapie génique et cellulaire somatique ont été définis plus précisément à l'annexe I de la Directive 2001/83/CE (1).

L'objet de ce texte est de réglementer les médicaments de thérapie innovante qui sont destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres et qui sont préparés ou fabriqués industriellement. Cela dans le but d'un accès aux thérapeutiques les plus innovantes tout en préservant la sécurité et les fondamentaux éthiques que comportent de tels médicaments.

2) L'Europe du médicament et ses institutions

La mise en place de l'Europe du médicament (39)

Le 26 janvier 1995, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) était officiellement inaugurée à Londres, au Royaume-Uni.

La mise en place de cette structure et de deux procédures européennes d'enregistrement des médicaments marquait la réglementation des produits pharmaceutiques en Europe. Les enregistrements par la Commission européenne, suite aux avis de l'EMA, de traitements contre le sida notamment illustraient l'action de l'Europe dans le domaine du médicament et de la santé.

L'Europe du médicament est le produit de la libre circulation des biens ; sa réglementation est la conséquence des accidents et révolutions thérapeutiques du XX^{ème} siècle (40). De plus, les évolutions thérapeutiques ont incité à une évolution de la réglementation du médicament, renforçant l'intérêt de mettre face à face des expertises diverses issues de cultures et de systèmes de santé différents.

Au-delà des aspects réglementaires, il existe aussi une dimension politique de cette « Europe du médicament » qui s'exprime dans les domaines de la santé publique mais aussi dans le domaine économique (41).

La construction de l'Europe du médicament

L'histoire du processus réglementaire européen a débuté il y a plus de 50 ans et s'est construite au travers de différents événements et étapes qui ont marqué l'histoire du médicament. Ces différentes étapes ont montré l'importance et la nécessité d'une réglementation concernant le médicament en général, et en particulier la recherche clinique et le processus d'autorisation et de mise sur le marché. Cet historique a abouti à la mise au point d'une réglementation du médicament qui vise à assurer une offre de produits de santé sûre, efficace et de qualité sur l'ensemble du territoire européen. Cette réglementation du médicament repose sur plusieurs piliers, qui comprennent notamment les principes éthiques de la recherche clinique,

indispensable au développement de nouveaux médicaments, ou les standards de preuve de l'efficacité d'un médicament, à la base de la définition de la balance bénéfice/risque.

1964 : Déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki (42) est une source importante de la réglementation du médicament car elle a posé les bases des principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains.

En effet, après la mise à jour des pratiques scientifiques mises en œuvre durant la seconde guerre mondiale, notamment en termes de recherche clinique, l'Europe et le monde décident de s'engager sur des principes éthiques afin d'éviter des dérives futures.

La Déclaration d'Helsinki a été rédigée par l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde et fut adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande) ; ce document a depuis été révisé plusieurs fois.

Parmi ces principes :

- Le médecin a le devoir de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.
- Il doit recueillir le consentement libre et éclairé du volontaire qui se prête à la recherche clinique ou de son représentant légal si le volontaire est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement.
- La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus.
- Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.
- Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent.
- Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante.

1965 : le cas fondateur du thalidomide (43) :

La première indication du thalidomide mentionnée dans une autorisation de mise sur le marché a été le traitement de l'épilepsie. Toutefois, l'expérience clinique a rapidement montré qu'il n'était pas efficace comme antiépileptique, mais qu'il avait des propriétés sédatives. Le thalidomide a également été utilisé dans d'autres indications, en particulier les nausées-vomissements de la grossesse. Il était alors considéré comme peu susceptible d'avoir des effets néfastes, sur la base d'études toxicologiques chez le rat qui montraient une très faible toxicité aiguë.

En 1961, deux médecins, l'un australien, l'autre allemand, ont donné l'alerte sur un lien possible entre l'augmentation de l'incidence de malformations des membres chez les nouveau-nés (phocomélie) et l'exposition à du thalidomide durant la grossesse. Ce lien a ensuite été confirmé par des études épidémiologiques.

Dès la confirmation de ce risque, le médicament a été rapidement retiré du marché dans l'ensemble des pays. Toutefois, ce précédent a renforcé la nécessité d'une autorisation basée sur les preuves et a spécifiquement conduit au renforcement des exigences d'études de tératogénèse avant l'octroi d'une AMM pour un nouveau médicament. D'autre part, elle a attiré l'attention du monde médical et des autorités sanitaires de divers pays sur les risques potentiels liés aux médicaments et a conduit à la création, à la fin des années 1960, des premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance.

Historique de la coordination de l'Europe du médicament (44)

- **1975** : Premières étapes d'une position commune européenne pour une autorisation de mise sur le marché à travers une procédure rassemblant plusieurs Etats membre et un comité commun.
- **1983** : Les Etats membres se mettent d'accord sur une façon uniforme de résumer les caractéristiques clés d'un produit autorisé.
- **1987** : La procédure de concertation est introduite : avant l'autorisation de produits innovants, les autorités nationales peuvent demander une opinion à un comité au niveau européen.
- **1989** : Des règles européennes supplémentaires sont adoptées pour l'autorisation de vaccins et de médicaments dérivés du sang. Les premiers « guidelines » (notes explicatives) sur les bonnes pratiques de fabrication sont publiés pour améliorer la qualité des médicaments à travers l'Union européenne.
- **1990** : Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) est créé et fournit une plateforme de coopération internationale. Par la suite, les normes ICH seront établies et permettront une harmonisation des données et des règlements afin de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants.
- **1993** : accord sur une procédure centralisée au niveau européen pour l'autorisation de médicaments à usage humain et animal, et la reconnaissance mutuelle d'autorisations nationales est facilitée.
- **1995** : Création de l'agence européenne des médicaments et pour la première fois une AMM obtenue par la procédure centralisée est accordée par la commission européenne.

Les différentes institutions européennes du médicament

L'Europe du médicament est composée de différentes institutions dont les principales seront décrites afin de mieux appréhender le fonctionnement de la réglementation du médicament en Europe. Leur description est extraite de sources officielles (voir références bibliographiques).

❖ *La Commission européenne*

La Commission européenne (45) est l'organe exécutif de l'Union européenne. Elle est politiquement indépendante des Etats membres et est dotée de pouvoirs importants. Elle représente et défend les intérêts de l'Union dans son ensemble et présente des propositions législatives. Elle veille à la bonne application des politiques, exécute le budget de l'UE et décide de l'orientation politique et stratégique de l'Union.

Depuis le 1er novembre 2004, la Commission européenne compte un commissaire par Etat membre, soit actuellement 28 commissaires désignés par les Etats membres de l'Union européenne en accord avec le Parlement européen. Mais la Commission, c'est aussi une institution qui compte environ 32 546 fonctionnaires et autres agents.

La Commission remplit quatre fonctions distinctes (46) :

« Élaborer de nouveaux textes législatifs et réglementaires, qui sont soumis au Conseil et au Parlement pour y être débattus et adoptés;

Assurer la gestion quotidienne de toutes les politiques et activités de l'Union (c'est-à-dire aussi bien l'agriculture et la sécurité alimentaire que la protection des consommateurs confrontés à des entreprises peu scrupuleuses);

Veiller à ce que les textes législatifs adoptés par le Conseil et le Parlement européen soient appliqués correctement et équitablement par tous les Etats membres (en collaboration avec la Cour de justice);

Représenter l'Union européenne sur la scène internationale, par exemple en négociant des accords entre l'UE et d'autres pays. »

Aujourd'hui, l'Union traite de nombreux domaines qui ont une incidence directe sur la vie quotidienne des résidents des Etats membres, comme les droits des citoyens, la protection de la liberté, de la sécurité et de la justice, la création d'emplois, le développement régional, la protection de l'environnement et la santé publique. Les activités de la Commission reflètent ces évolutions.

Concernant le médicament, la Commission a un rôle important puisqu'elle est l'autorité compétente dans le cadre des procédures centralisées, après avis des comités scientifiques de l'EMA, et en cas de désaccord entre les autorités nationales compétentes des Etats membres.

❖ *L'Agence européenne des médicaments*

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence de l'Union européenne. Elle a des responsabilités dans les domaines de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la surveillance de la sécurité des médicaments destinés à être commercialisés sur le marché européen.

Cette agence a été créée en 1995 et se situe actuellement à Londres.

La mission de l'Agence européenne des médicaments (EMA) est de favoriser l'excellence scientifique dans l'évaluation et la supervision des médicaments, au bénéfice de la santé publique et animale dans l'Union européenne (UE).

Elle a quatre missions principales :

➤ *Faciliter le développement et l'accès aux médicaments :*

L'EMA joue un rôle essentiel dans le soutien du développement médical au bénéfice des patients en utilisant un large éventail de mécanismes réglementaires pour atteindre ces objectifs :

- Soutien à l'accès anticipé;
- Conseil scientifique et assistance protocolaire;

- Procédures pédiatriques;
- Soutien scientifique pour les médicaments de thérapie de pointe;
- Désignation orpheline de médicaments contre les maladies rares;
- Des lignes directrices scientifiques sur les exigences en matière de contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments;
- « *The Innovation Task Force* », un forum pour un dialogue précoce avec les candidats.

L'EMA joue également un rôle dans le soutien de la recherche et de l'innovation dans le secteur pharmaceutique.

➤ ***Evaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché notamment concernant les procédures centralisées et les arbitrages.***

- Les comités scientifiques de l'EMA fournissent des recommandations indépendantes sur les médicaments à usage humain et vétérinaire, sur la base d'une évaluation scientifique complète des données.
- Les évaluations de l'Agence concernent les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées dans le cadre de la procédure centralisée et constituent la base de l'autorisation des médicaments en Europe.
- Ils soutiennent également des décisions importantes concernant les médicaments commercialisés en Europe, référés à l'EMA par des procédures de renvoi. L'EMA coordonne les inspections liées à l'évaluation des demandes d'autorisation de commercialisation ou des questions soumises à ses comités.

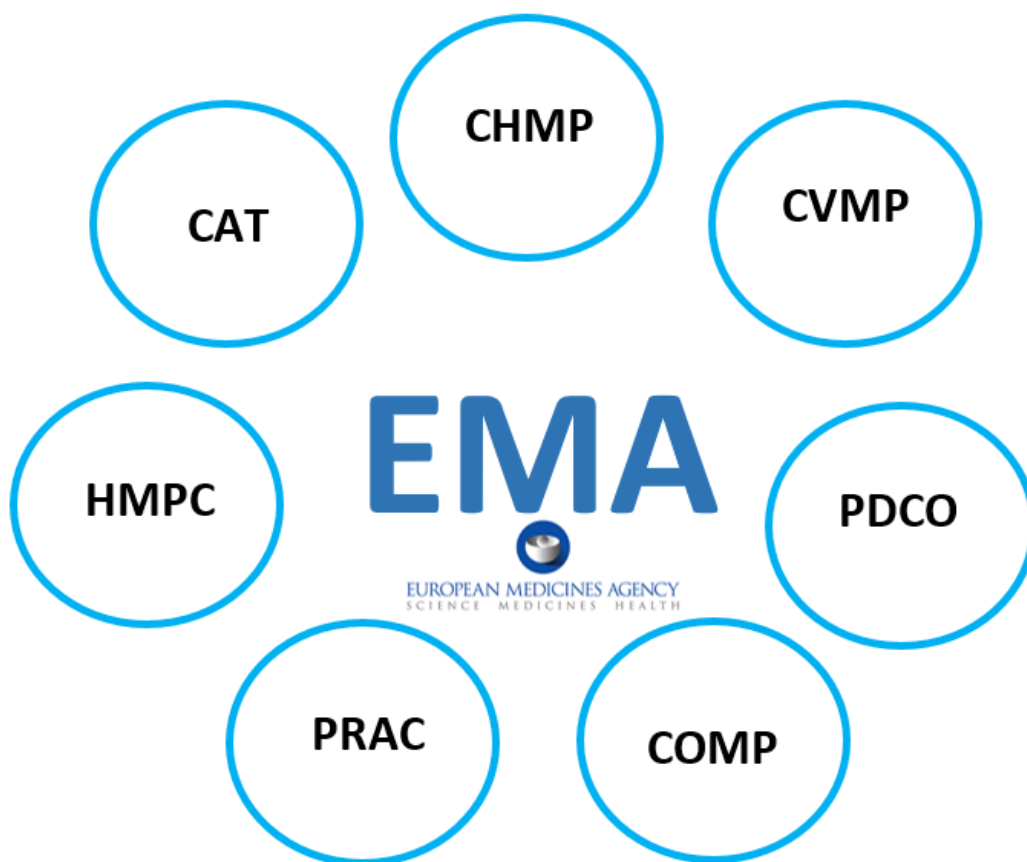
➤ ***Surveiller la sécurité des médicaments à travers leur cycle de vie :***

L'EMA surveille et supervise en permanence la sécurité des médicaments qui ont été autorisés dans l'UE, afin de s'assurer que leurs bénéfices l'emportent sur leurs risques. L'Agence travaille sur ce sujet par :

- L'élaboration de lignes directrices et l'établissement de normes;
- La coordination du suivi et du respect par les sociétés pharmaceutiques de leurs obligations en matière de pharmacovigilance;
- Sa contribution à des activités de pharmacovigilance internationales avec des autorités extérieures à l'UE;
- Son information auprès du public sur la sécurité des médicaments et sa coopération avec des parties externes, en particulier les représentants des patients et les professionnels de la santé.

- *Fournir des informations et recommandations indépendantes aux patients et professionnels de santé*

L'Agence publie des informations sur les médicaments et leurs utilisations approuvées. Cela comprend les versions publiques des rapports d'évaluation scientifique (EPAR) et des résumés. **Elle est constituée de 7 comités scientifiques:**



- CHMP : Le comité des médicaments à usage humain :

Le CHMP a remplacé l'ancien Comité des médicaments brevetés (CPMP) en mai 2004.

Le CHMP joue un rôle essentiel dans l'autorisation des médicaments à usage humain dans l'Union européenne, puisque c'est lui qui évalue et donne son avis à la Commission européenne pour l'octroi d'une AMM soumise par procédure centralisée. Dans la procédure centralisée, le CHMP est responsable de :

- Effectuer l'évaluation initiale des demandes d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE ;
- Évaluer les modifications («variations») ou extensions à une autorisation de mise sur le marché existante ;
- Recommander à la Commission européenne de modifier l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou sa suspension ou son retrait du marché ;
- Le CHMP évalue également les médicaments autorisés au niveau national référés à l'EMA pour un poste harmonisé dans l'ensemble de l'UE.

En outre, le CHMP et ses groupes de travail contribuent au développement de la réglementation des médicaments, en :

- Fournissant des conseils scientifiques aux entreprises qui recherchent et développent de nouveaux médicaments ;
- Préparant des lignes directrices scientifiques et des directives réglementaires pour aider les entreprises pharmaceutiques à préparer des demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments humains ;
- Coopérant avec des partenaires internationaux sur l'harmonisation des exigences réglementaires.

- **PDCO : Le comité pédiatrique**

Le PDCO a été établi en conformité avec le **règlement pédiatrique**, qui est entré en vigueur en 2007, pour améliorer la santé des enfants en Europe en facilitant le développement et la disponibilité des médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans.

Le rôle principal du PDCO est d'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatrique (PIP), qui déterminent les études que les entreprises doivent effectuer chez les enfants lors de l'élaboration d'un médicament.

Les autres rôles du comité:

- Evaluer des données générées conformément aux PIP convenus;
- En adoptant des avis sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament destiné à être utilisé dans la population pédiatrique, à la demande du CHMP ou d'une autorité de réglementation des médicaments dans un Etat membre de l'UE. Le PDCO peut donner son avis si les données ont été générées conformément à un PIP convenu;
- Conseiller les Etats membres sur le contenu et le format des données à collecter à l'aide d'enquêtes sur l'utilisation des médicaments chez les enfants;
- Conseiller et soutenir le développement du Réseau européen de recherche pédiatrique à l'EMA ;
- Fournir des conseils sur des questions concernant les médicaments pédiatriques, à la demande du Directeur exécutif de l'Agence ou de la Commission européenne;
- Établir et mettre régulièrement à jour un inventaire des besoins en médecine pédiatrique;
- En informant l'Agence et la Commission européenne sur la façon de communiquer les dispositions disponibles pour mener des recherches sur les médicaments pédiatriques.

Cependant le PDCO n'est pas responsable des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments destinés à être utilisés chez les enfants, qui relève du CHMP.

- **COMP : le comité des médicaments orphelins**

Le COMP a été créé en 2000, conformément au **règlement (CE) n ° 141 / 2000**.

Le COMP est responsable de l'évaluation des applications pour la désignation orpheline. Cette désignation consiste à élaborer des médicaments pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies rares qui sont mortelles ou très sérieuses. Dans l'UE, une maladie est définie comme rare si elle affecte moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'UE. La Commission européenne décide s'il convient d'accorder une désignation orpheline pour le médicament en fonction de l'avis du COMP.

Une désignation orpheline permet à une entreprise pharmaceutique de bénéficier d'incitations de l'UE, telles que des frais réduits et une protection contre la concurrence.

Le COMP conseille également et aide la Commission européenne sur les questions liées aux médicaments orphelins, y compris par l'élaboration et l'établissement de lignes directrices détaillées, d'une politique à l'échelle de l'UE et tout cela en liaison internationale.

- **PRAC : Le comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance**

Le PRAC a été établi conformément à la législation sur la pharmacovigilance qui est entrée en vigueur en 2012 pour aider à renforcer le suivi de la sécurité des médicaments en Europe.

Le PRAC est responsable de l'évaluation de tous les aspects de la gestion des risques des médicaments humains, y compris:

- La détection, l'évaluation, la minimisation et la communication du risque d'effets indésirables, tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament;
- La conception et l'évaluation des études de sécurité post-autorisation;
- L'audit de pharmacovigilance.

Le PRAC fournit des recommandations sur les questions sur la pharmacovigilance et les systèmes de gestion des risques, y compris le suivi de leur efficacité, au CHMP et au CMDh.

- **CAT : Le comité des thérapies avancées**

Il a été établi conformément au **règlement (CE) n ° 1394/2007** sur les médicaments de thérapie innovante (ATMP) en tant que comité pluridisciplinaire, réunissant certains des meilleurs experts disponibles en Europe.

La principale responsabilité du comité est de préparer un projet d'avis sur chaque demande ATMP soumise à l'EMA, avant que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) adopte un avis final sur l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné.

À la demande du Directeur exécutif d'EMA ou de la Commission européenne, le CAT peut également émettre un avis sur toute question scientifique relative aux ATMP.

Le CAT :

- Participe à la certification de données de qualité et non cliniques pour les petites et moyennes entreprises qui développent des ATMP;
- Participe à la fourniture de recommandations scientifiques sur la classification des ATMP;
- Contribue aux avis scientifiques, en coopération avec le groupe de travail sur les conseils scientifiques (SAWP);
- Participe à toute procédure fournissant des conseils sur la conduite du suivi de l'efficacité, de la pharmacovigilance ou des systèmes de gestion des risques pour les ATMP;
- Conseille le CHMP sur tout médicament qui peut nécessiter une expertise dans les ATMP pour l'évaluation de sa qualité, sa sécurité ou son efficacité;
- Aide scientifiquement à élaborer tout document relatif aux objectifs du règlement sur les ATMP;
- Fournit une expertise scientifique et des conseils pour toute initiative communautaire liée au développement de médicaments et de thérapies novateurs qui nécessitent de l'expertise sur les ATMP;
- Soutient les programmes de travail des groupes de travail du CHMP.

Le plan de travail du CAT comprend l'élaboration de documents d'orientation, la contribution aux projets de comités transversaux, le travail sur la simplification des procédures et les exigences pour les ATMP, la formation des évaluateurs et l'organisation d'ateliers scientifiques.

❖ *Les Agence Nationales, l'exemple français*

Chaque Etat membre est co-responsable de la sécurité des médicaments et autres produits de santé sur son territoire national. L'autorité nationale compétente prend fréquemment la forme administrative d'une agence, comme le **BfArM** (*Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) pour l'Allemagne, l'**AFMPS** (*Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé*) pour la Belgique, l'**AEMPS** (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) pour l'Espagne ou bien la **MHRA** (*The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) pour le Royaume-Uni.

En France, l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français placé sous la tutelle du Ministère de la Santé. Son rôle est d'assurer la sécurité des médicaments et des produits de santé grâce à un large champ d'application et de compétences. Elle évalue et surveille notamment le rapport bénéfice / risque des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, de l'évaluation initiale jusqu'à la pharmacovigilance, en passant, si besoin, par des réévaluations intermédiaires en fonction de l'évolution des connaissances. L'ANSM vise un accès rapide à l'innovation, une information des professionnels de santé et des patients et assure une transparence sur ses décisions. Ses compétences étendues amènent à des contrôles sur sites et de la publicité et touchent la promotion de la recherche académique.

Elle assure également des missions d'information auprès du grand public et des professionnels de santé et propose son expertise juridique et réglementaire. Elle a donc aussi une mission de service public.

Elle a été créée par la loi du 21 novembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Fruit d'une succession de mesures visant à améliorer la sécurité sanitaire, l'ANSM succède le 1^{er} mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui remplaçait l'Agence du médicament.

L'Agence, de par ses missions, entretient des liens étroits avec les autres institutions de santé nationales (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Haute Autorité de Santé, ...) et internationales (European Medicines Agency (EMA) et autorités nationales compétentes des autres pays via les Chefs d'Agences des Médicaments (Head of Medicines Agencies, HMA).

Son champ d'application est tout aussi large que ses missions et englobe principalement les :

- **Médicaments** : Sous toutes formes depuis les produits homéopathiques ou à base de plantes jusqu'aux médicaments dérivés du sang en passant par les stupéfiants et les vaccins et tout au long du cycle de vie du médicament depuis les matières premières jusqu'au médicament fini.
- **Produits biologiques** : Depuis les produits sanguins labiles et matières biologiques humaines (organes, tissus, cellules) à visées thérapeutiques en passant par les micro-organismes et toxines.
- **Dispositifs médicaux** : A toutes visées, d'analyse, de diagnostic ou thérapeutiques.
- **Produits biocides, cosmétiques et de tatouage.**

❖ *Le CMDh*

Le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée des médicaments humains a été institutionnalisé par **l'Article 27 de la Directive 2004/27/CE** du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE adoptée à l'issue de la Révision de la législation pharmaceutique communautaire. Ses activités ont débuté en 2005 et la première réunion du CMDh a eu lieu le 14 novembre 2005 à l'EMA. Il dépend des HMA.

Ses objectifs sont de :

- Faciliter le déroulement des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée en déployant tous les efforts pour obtenir un accord entre les Etats membres et éviter la mise en œuvre des procédures d'arbitrage par le CHMP. En cas de désaccord : application de la procédure de saisine du CMDh en 60 jours.
- Harmoniser l'interprétation de la réglementation entre les Etats membres, de rédiger et mettre à jour des recommandations et de fournir un avis sur les questions réglementaires.
- Assurer des exigences communes dans la gestion des procédures
- Assurer l'harmonisation des RCP/Notices des médicaments.
- Participer à la gestion du risque en émettant des recommandations, collaborant avec le CHMP, le PRAC et d'autres groupes de travail à l'EMA et en formant un forum de discussion avec l'EMA sur des sujets transversaux.

Dans **la Directive Pharmacovigilance 2010/84/UE** de nouvelles missions sont confiées au CMDh. Ce groupe de travail est chargé de remplir les tâches suivantes :

- examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux Etats membres ou plus, selon les procédures prévues au chapitre 4;
- examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les Etats membres, conformément aux articles 107 quater, 107 sexies, 107 octies, 107 duodécies et 107 octodécies;

- examiner toute question relative aux modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées par les Etats membres, conformément à l'article 35, paragraphe 1.

Le groupe de coordination se compose d'un représentant par Etat membre nommé pour une période de trois ans renouvelable. Les Etats membres peuvent désigner un suppléant et les membres du groupe de coordination peuvent se faire accompagner par des experts.

❖ *Les HMA*

Les Chefs d'Agences des Médicaments (Head of Medicines Agencies, HMA) est le réseau des responsables des autorités nationales compétentes, dont les organisations sont responsables de la réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Espace économique européen.

Les HMA coopèrent avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission européenne dans le fonctionnement du réseau européen de réglementation des médicaments.

Les HMA sont coordonnés et supervisés par un groupe de gestion, et soutenu par plusieurs groupes de travail, couvrant des domaines de responsabilité spécifiques et par un secrétariat permanent.

Les HMA abordent les principaux problèmes stratégiques du réseau, tels que l'échange d'informations, les développements informatiques et le partage des meilleures pratiques. Il se concentre sur le développement, la coordination et la cohérence du système européen de réglementation des médicaments et assure l'utilisation efficace des ressources à travers le réseau. Cela comprend l'élaboration et la supervision d'arrangements pour le partage du travail.

Ils coordonnent la reconnaissance mutuelle (MRP) et les procédures décentralisées (DCP).

Les agences membres soutiennent le réseau en fournissant des ressources professionnelles et scientifiques de haute qualité à tous les domaines de la réglementation des médicaments, y compris les procédures centralisées, MRP, DCP et nationales.

Les HMA s'engagent à assurer le fonctionnement efficace et performant du système européen de réglementation du médicament en veillant à ce que les ressources disponibles soient

suffisantes pour soutenir le travail du réseau. S'assurer que le Réseau est conscient et répond de manière appropriée aux défis auxquels il fait face en raison de la nature toujours changeante de l'environnement dans lequel il opère.

3) Les différentes procédures d'autorisations de mise sur le marché européen

Il existe différentes procédures qui permettent l'autorisation de mise sur le marché de médicaments au niveau européen en faisant intervenir les institutions de la rubrique précédente.

❖ *La procédure centralisée*

La procédure centralisée a été instituée en 1995.

Elle est régie par le **Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004**. Ce règlement établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et institue une Agence européenne des médicaments (EMA).

Fondement juridique complété par l'avis aux demandeurs européen « Notice to Applicants » volume 2A « Procedures for marketing authorisation et volume 2C « Regulatory guidelines ».

Le système d'évaluation centralisé vise à coordonner (par l'EMA) les ressources scientifiques existantes des Etats membres.

Dans le cadre de la procédure centralisée, un laboratoire présente directement sa demande à l'EMA où elle est évaluée par le comité scientifique compétent. Après l'évaluation (qui dure jusqu'à deux cent dix jours), le comité émet une recommandation (un "avis") indiquant si le médicament doit être autorisé ou non. Cet avis est ensuite transmis à la Commission européenne qui a le dernier mot pour l'octroi des autorisations de mise sur le marché dans l'Union européenne. Après examen de l'avis, la Commission peut délivrer une autorisation de mise sur le marché de l'UE juridiquement contraignante. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée, son titulaire peut commencer à commercialiser le médicament concerné dans l'Union européenne.

Elle permet un accès direct de ces médicaments à l'ensemble du marché intérieur de l'Union européenne, sous un nom de marque, un Résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage uniques.

Ces AMM européennes ont les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités nationales compétentes.

Accès direct à l'ensemble du marché communautaire :

- 1 seule demande déposée à l'EMA
- 1 seule évaluation scientifique par le CHMP
- 1 seule AMM délivrée par la Commission européenne permettant l'accès au marché unique communautaire
- 1 même information sur le produit : même RCP, Notice et Etiquetage
- 1 seul nom commercial

Quel est le champ d'application de cette procédure centralisée ?

Elle est **obligatoire** pour les :

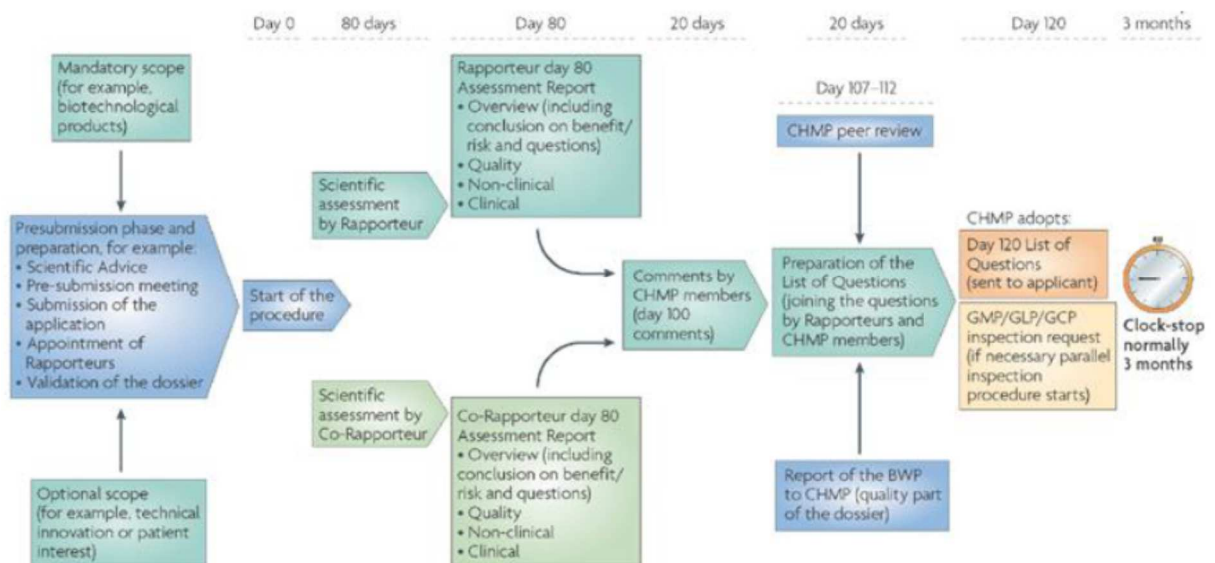
- Médicaments de thérapie innovante (advanced therapies)
- Médicaments issus des biotechnologies
- Médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée utilisés dans le traitement :
 - SIDA
 - Cancer
 - Maladie neurodégénérative
 - Diabète
- Médicaments orphelins
- Maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
- Maladies virales

Optionnel pour les :

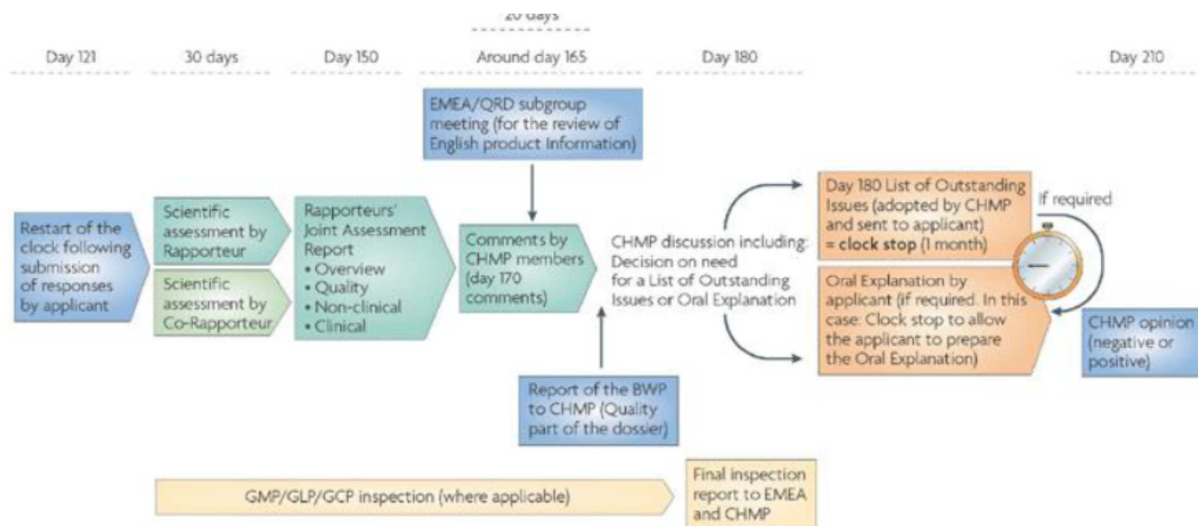
- Médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la communauté
- Médicaments constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- Médicaments présentant un intérêt au niveau communautaire pour les patients

Pour résumer, le calendrier du processus décisionnel :

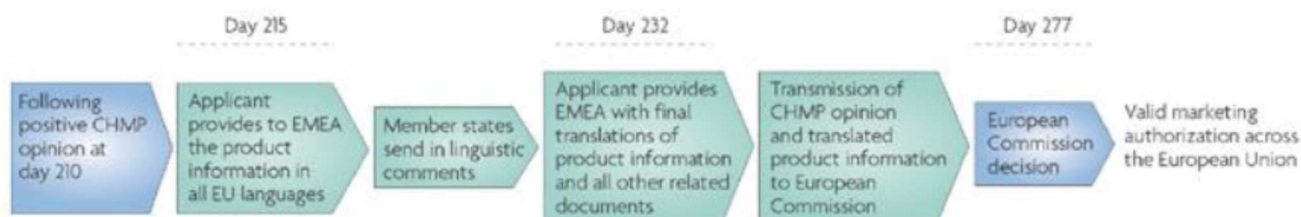
➤ 1^{er} tour d'évaluation



➤ 2ème tour d'évaluation



➤ Processus décisionnel



❖ *La procédure de reconnaissance mutuelle*

Cette procédure est définie dans l'article 28 de la Directive 2001/83/CE modifiée (1).

Elle consiste à la reconnaissance par les Etats membres concernés par la MRP (procédure de reconnaissance mutuelle), de l'AMM nationale octroyée par l'Etat membre de référence. A la différence de la procédure décentralisée, elle s'applique aux médicaments qui ont déjà reçu une AMM dans un Etat membre et que le titulaire souhaite étendre dans un ou plusieurs autres Etats membres.

Suite à l'octroi de l'AMM nationale par le RMS, le titulaire de l'AMM demande à l'Etat membre de référence, soit de préparer un rapport d'évaluation du médicament, soit, si nécessaire, de mettre à jour tout rapport d'évaluation existant.

L'Etat membre de référence prépare ou met à jour le rapport d'évaluation dans un délai de 90 jours à compter de la réception de la demande valide. Une fois réalisée : le rapport d'évaluation, le RCP approuvé ainsi que l'étiquetage et la notice sont transmis aux Etats membres concernés et au demandeur. Si accord, reconnaissance de l'AMM octroyée par le RMS. Il s'ensuit une phase d'octroi d'AMM nationale pour chaque Etat membre concerné par la reconnaissance mutuelle en 30 jours.

Pour résumé, processus en 2 étapes :

Phase nationale pré-MRP :

- **Soumission d'une demande d'AMM** dans un Etat membre (futur RMS)
=> National Procedure
- **Octroi de l'AMM nationale dans cet Etat membre** (délai : 210 jours)
- **Envoi d'une demande officielle** de démarrage d'une MRP à cet Etat membre (RMS)
=> Rédaction du Rapport d'évaluation du RMS dans les 3 mois

Phase européenne = MRP :

- Envoi de rapport du RMS à tous les CMS
- Soumission simultanée d'un dossier identique à tous les CMS
- Démarrage de la MRP
- Accord ou pas des CMS dans les 90 jours
 - Si accord=> CMS ont 30 jours pour délivrer l'AMM nationale
 - Si désaccord => Saisine au CMDh

❖ *La procédure décentralisée*

Cette procédure décentralisée a été créée suite à l'adoption en Mars 2004 de **la Directive 2004/27/CE** afin de permettre une évaluation européenne avant qu'une AMM ne soit octroyée dans un Etat membre et d'éviter ainsi les contraintes liées à une autorisation nationale préexistante.

Elle consiste à confier l'évaluation du dossier d'AMM à un Etat membre de référence qui va évaluer le dossier d'AMM pour un ensemble d'Etats membres où le titulaire de l'AMM souhaite commercialiser le médicament. Cette procédure est possible à condition que le médicament n'ait pas reçu une AMM au moment de la demande sur le marché européen.

L'Etat membre de référence élabore ses projets de documents dans un délai de **120 jours** à compter de la réception de la demande valide et les transmet aux Etats membres concernés et au demandeur. Le RMS est chargé de rédiger le(s) rapport(s) d'évaluation qui seront commentés par le(s) Etat(s) membre(s) concerné(s) selon le calendrier établi par le RMS.

Dans les **90 jours**, les Etats membres concernés approuvent le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que l'étiquetage et la notice, et en informent l'Etat membre de référence. Ce dernier constate l'accord général, clôt la procédure et en informe le demandeur.

Chaque Etat membre dans lequel une demande a été introduite adopte une décision en conformité avec le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage et la notice dans un délai de **30 jours** à compter de la constatation de l'accord.

En cas de désaccord, il y a possibilité de saisine du CMDh et si persistance de divergences, possibilité d'un arbitrage communautaire auprès du CHMP.

La procédure décentralisée dure **210 jours** avec possibilité d'un arrêt de procédure (clock-stop).

Cette procédure est une alternative intéressante à la procédure centralisée lorsque le médicament est destiné à couvrir une grande partie du marché communautaire. De plus, elle présente un délai plus court pour l'obtention d'une AMM comparée à une AMM nationale suivie d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

Pour résumer, processus en 2 phases :

Phase 1 : J0 – J120 :

- J0 : Démarrage de la procédure
 - J70 : Le RMS envoie le rapport préliminaire d'évaluation
 - J100-105 : Commentaires des Etats membres + Consultation entre RMS et autres EM
 - **Option 1 : Consensus**
 - J105 : RMS finalise et clôt la procédure : Rédaction d'un rapport final d'évaluation incluant le RCP, la notice et l'étiquetage
 - Phase nationale : **Notification de l'AMM dans les 30 jours**
 - **Option 2 : Pas de consensus** → Objections majeures
 - J105 : arrêt du calendrier (clock-stop) → Envoi au demandeur d'une demande d'information complémentaire
 - J106 : Réponse du demandeur = redémarrage du calendrier (délai de réponse : 3 mois, possibilité d'extension du délai)
 - J120 : RMS envoie le projet de rapport d'évaluation incluant une nouvelle version du RCP, la notice et l'étiquetage.
- Phase 2**

Phase 2

- Démarre à J120 (par l'envoi du DAR: Draft assessment report)
- Dure 90 jours
- Similitudes avec la période prévue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle
- Les Etats membres devront reconnaître l'AMM au cours de ces 90 jours ou saisir le Groupe de coordination : CMDh en cas d'objections majeures (risque pour la santé publique).

❖ *La procédure nationale*

Elle concerne les spécialités pharmaceutiques présentant un intérêt local ou pour lesquelles la commercialisation n'est envisagée que dans un seul Etat membre.

En France, cette procédure suit les étapes suivantes :

- **Attribution du dossier** : Recevabilité administrative et technico-réglementaire auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- **Evaluation** : Expertise interne/externe, rapports d'évaluation
- **Programmation possible pour avis** : Groupe de travail ou commissions
- **Décision** : par le Directeur Général de l'ANSM
- **Notification de la décision**

D'après l'article R. 5121-35 du code de la santé publique, le directeur général de l'ANSM se prononce dans un délai de **210 jours** à compter de la date de présentation du dossier complet.

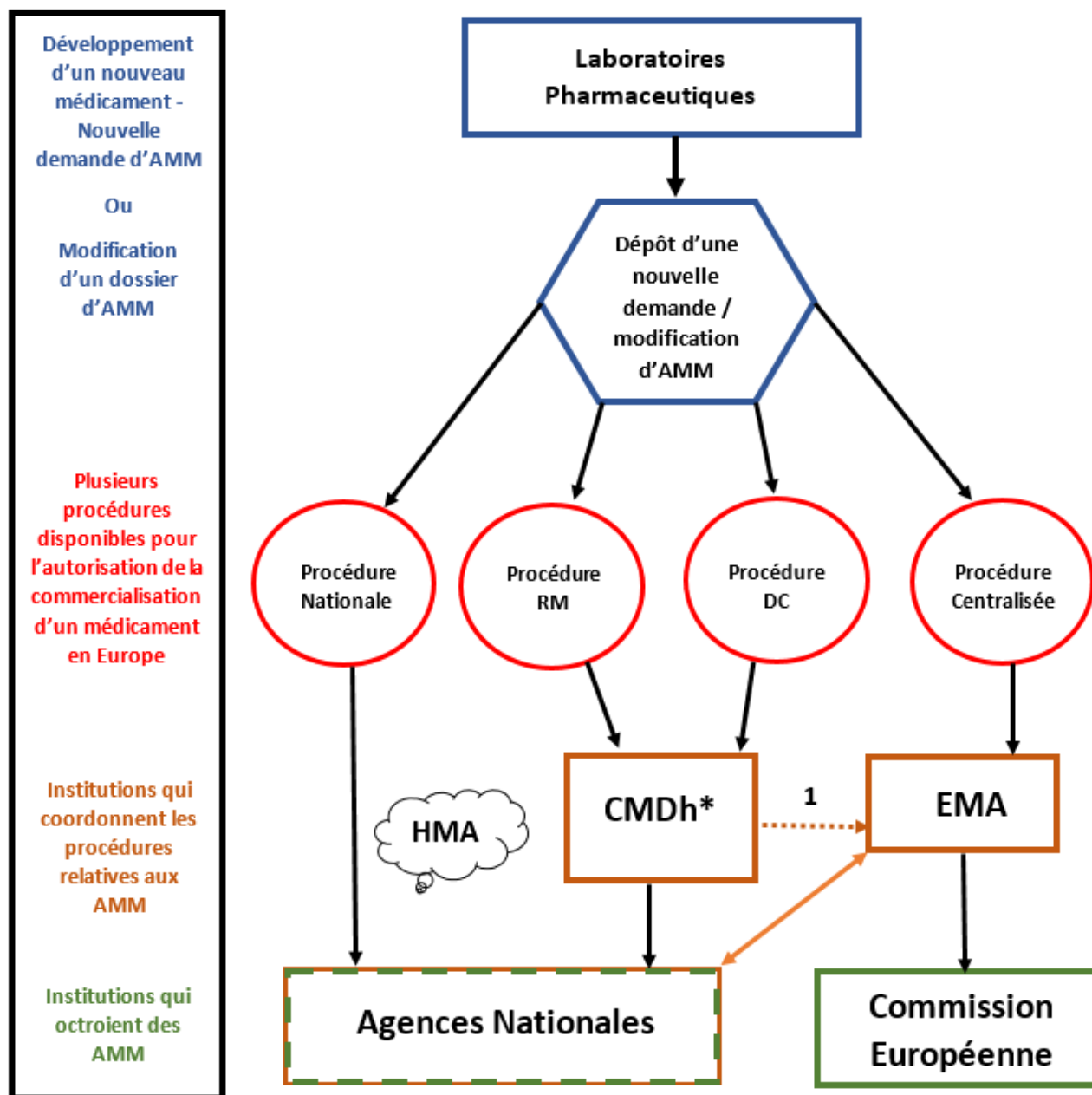
Les délais d'évaluation peuvent être suspendus jusqu'à ce que des informations complémentaires aient été fournies. Les informations complémentaires demandées seront notifiées au demandeur par le biais de mesures dites «intermédiaires» :

- Mesure d'instruction
- Projet de rejet

En cas d'avis favorable et d'octroi d'une AMM, celle-ci est délivrée pour une durée de 5 ans et elle est ensuite renouvelée sans limitation de durée sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire.

Disposition similaire dans le cas des AMM centralisées où la Commission européenne peut décider de procéder à un renouvellement supplémentaire pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance.

❖ Schéma récapitulant les différentes procédures de mise sur le marché d'un médicament humain en Europe



* : Le CMDh coordonne les procédures MRP/DCP en collaboration avec les agences nationales des Etats membres concernées (RMS et CMS)

1 : Possibilité de Saisine du CHMP en cas de désaccord (malgré une première saisine du CMDh) entre les parties lors d'une procédure MRP/DCP

4) Conséquences de l'Europe du médicament : une harmonisation réglementaire

Les conséquences de la mise en place de l'Europe du médicament sont multiples et variées.

La force de l'Europe du médicament est d'avoir structuré une réglementation européenne qui permet une évaluation coordonnée entre les différents Etats membres. Cette évaluation coordonnée a permis de confronter différents systèmes de santé et façons de travailler.

De plus, la procédure centralisée a permis de favoriser l'accès à de nombreuses thérapies innovantes pour l'ensemble des citoyens européens.

Elle a également dynamisé le développement de médicaments orphelins et pédiatriques en mettant en place une politique qui cherche à récompenser le développement de ces médicaments.

Toutefois, en augmentant le nombre des parties prenantes, l'évaluation des procédures relatives aux AMM a également été complexifiée, ce qui est parfois reproché par certains observateurs.

De façon générale, l'Europe du médicament a contribué à plusieurs avancées :

- Sur le plan de la sécurité du médicament, le développement d'un réseau de pharmacovigilance européen représente une opportunité d'améliorer la sécurité post AMM des médicaments à l'échelle du continent. En effet en favorisant les échanges et les données de pharmacovigilance entre Etats membres, l'apport d'information est augmenté et la puissance de détection des risques est augmentée.
- Sur le plan structurel, elle contribue à harmoniser les pratiques d'évaluation entre les différents pays membres et permet d'améliorer les pratiques en confrontant diverses façons de travailler. Elle permet aussi de construire une vision commune de la réglementation du médicament.
- Sur le plan scientifique, l'institutionnalisation des expertises européennes permet de peser face aux autres autorités mondiales comme la FDA américaine.

Il existe toutefois des menaces à cette Europe du médicament. Premièrement l'instabilité de l'Europe, illustré de façon aigue par l'éventuel départ du Royaume-Uni qui a précipité l'Europe dans l'incertitude à laquelle elle va devoir s'adapter.

Les événements sanitaires sont aussi des menaces constantes qui pourraient remettre en cause l'évaluation européenne et la confiance réciproque entre les pays qui est à la base de la réglementation européenne du médicament.

III. Quelles sont les conséquences possibles de la sortie du Royaume-Uni sur l'Europe du médicament ?

1) Rôle du Royaume-Uni dans le processus réglementaire européen

Avant de décrire les conséquences du BREXIT sur l'Europe du médicament, un état des lieux du rôle actuel du Royaume-Uni dans l'Europe du médicament permet de mieux comprendre les enjeux de la sortie du Royaume-Uni sur la réglementation du médicament en Europe.

❖ *Participation au European medicines regulatory network*

Le « *European medicines regulatory network* » est le réseau réglementaire européen des médicaments et représente la principale ressource de l'EMA. L'agence européenne coordonne et soutient les interactions entre les différentes autorités nationales compétentes pour les médicaments à usage humain et vétérinaire.

Ces autorités nationales fournissent des experts pour participer aux comités scientifiques, groupes de travail et autres groupes de l'EMA. Le réseau de réglementation comprend également la Commission européenne.

En travaillant en collaboration, ce réseau vise à ce que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient autorisés dans toute l'Union européenne et que les patients, les professionnels de la santé et les citoyens reçoivent des informations adéquates et cohérentes sur les médicaments.

Les avantages du réseau et de :

- Permettre aux états membres de mettre en commun les ressources et de coordonner les travaux visant à réglementer les médicaments;
- Assurer des normes cohérentes et une expertise de qualité;
- Réduire les démarches administratives grâce à la procédure d'autorisation centralisée, qui permet un accès à l'ensemble des patients des états membres;

- Améliorer la communication en matière de sécurité des médicaments.

Les négociations sont en cours mais dans le cas d'un retrait pur et simple, le Royaume-Uni se priverait donc de l'accès à ce réseau. Le Royaume-Uni ne pourrait ainsi plus accéder aux ressources du réseau et inversement l'Union européenne ne pourrait plus compter sur l'expertise du Royaume-Uni qui y participe largement. Ainsi, un rapport(47) de l'*Office of Health Economics* précise que le Royaume-Uni a détecté le plus grand nombre de signaux de pharmacovigilance de tous les États membres depuis 2012.

❖ *Les procédures centralisées*

La coordination de l'évaluation des procédures centralisées est faite à l'échelle européenne (par l'EMA) et l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par la Commission européenne mais ce sont bien les agences nationales qui évaluent les dossiers de demandes relatives aux AMM. Or, pour de nombreuses procédures, le Royaume-Uni est responsable de l'évaluation et du suivi post-AMM.

Les conséquences sont décrites dans un guide pratique (48) pour les procédures liées au BREXIT pour les médicaments à usage humain et vétérinaire dans le cadre de la procédure centralisée qui est sortie le 24 novembre 2017 et est disponible sur le site de l'EMA. Ces conséquences sont décrites sous forme d'une liste de questions et réponses (Q&As). Différents aspects comme les titulaires d'AMM, les fabricants, les libérateurs de lots basés au Royaume-Uni sont abordés afin d'orienter les parties prenantes des conséquences du BREXIT.

❖ *Les procédures MRP/DCP*

Le Royaume-Uni est impliqué dans de nombreuses procédures de reconnaissances mutuelles ou décentralisées en tant qu'Etat membre de référence (RMS). Lors de réunions du CMDh avec les représentants européens des industriels, les industriels ont manifesté la volonté de bénéficier de visibilité pour l'avenir des procédures MRP/DCP avec le Royaume-Uni comme RMS dans le cadre du BREXIT (49).

Le Royaume-Uni est actuellement le pays de référence pour environ 6000 AMM. Or, conformément à la Directive 2001/83/ CE (1), le RMS doit être établi dans un Etat membre de l'Union. Par le biais de l'accord EEE, cette disposition s'étend à la Norvège, à l'Islande et au Liechtenstein. Pour les médicaments autorisés au niveau national via MRP / DCP, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du RMS Royaume-Uni devra donc modifier de RMS auprès d'une agence d'un Etat membre de l'Union (EEE). La procédure et les conditions préalables au changement de RMS pour un médicament autorisé à usage humain sont décrites dans le document « *CMDh procedural advice on changing the RMS* » disponible sur le site du HMA (<http://www.hma.eu/90.html>).

De plus, certaines entreprises pourraient voir leurs demandes de changement de RMS rejetées en raison de l'insuffisance des ressources disponibles dans les autres Etats membres. La capacité du réseau réglementaire européen a absorbé la charge de travail jusqu'ici assumée par le Royaume-Uni représente ainsi une incertitude majeure et probablement l'un des principaux défis du BREXIT pour ce qui relève de la réglementation des médicaments.

De façon plus secondaire, le Royaume-Uni est également CMS dans de nombreuses procédures MRP/DCP et met donc son expertise au service de l'évaluation de ces différentes procédures.

❖ *Le Royaume-Uni, un acteur essentiel de l'Europe du médicament*

Dans le rapport (47) de l'*Office of Health Economics* précédemment cité, les auteurs relèvent également qu'en termes de sécurité post-AMM :

- Le Royaume-Uni compte le plus grand nombre de centres pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques.
- Le Royaume-Uni est également le pays où le plus grand nombre d'études de sécurité post-autorisation (PASS) sont menées.

L'UE perdrait ainsi une expertise pharmaco-épidémiologique pourtant stratégique pour la Pharmacovigilance (50). De plus, les PASS, indispensable pour le suivi de la sécurité de certains médicaments, devront désormais être réalisés dans d'autres centres, possiblement moins expérimentés, représentant ainsi une perte sèche d'expertise et d'expérience pour la conduite de ces types d'études.

Le Royaume-Uni est un important fabricant et certificateur de lots de médicaments dans l'UE:

- Le Royaume-Uni accueille le deuxième plus grand nombre de sites de fabrication;
- Le Royaume-Uni possède le troisième plus grand nombre de sites impliqués dans la certification de lots dans l'UE;

L'impact de l'absence de reconnaissance mutuelle de la libération des lots serait donc important pour les deux partis puisque les lots libérés au Royaume-Uni ne seraient plus reconnus dans l'UE et inversement.

2) Une conséquence certaine du BREXIT : le déménagement de l'EMA

Nous avons vu dans la première partie que l'une des premières conséquences du BREXIT est d'avoir placé l'Europe dans une situation fragilisée où l'avenir des relations entre le Royaume-Uni et le reste de l'Europe reste incertain. Au moment de la rédaction de cette thèse, les négociations se poursuivent. A ce jour, la seule certitude est le déménagement de l'EMA

En effet, l'agence européenne des médicaments est basée à Londres, dans le quartier de Canary Wharf. Elle devra donc quitter le Royaume-Uni afin de rester dans l'Union européenne (51).

La procédure politique de transfert de l'EMA a suivi les étapes suivantes :

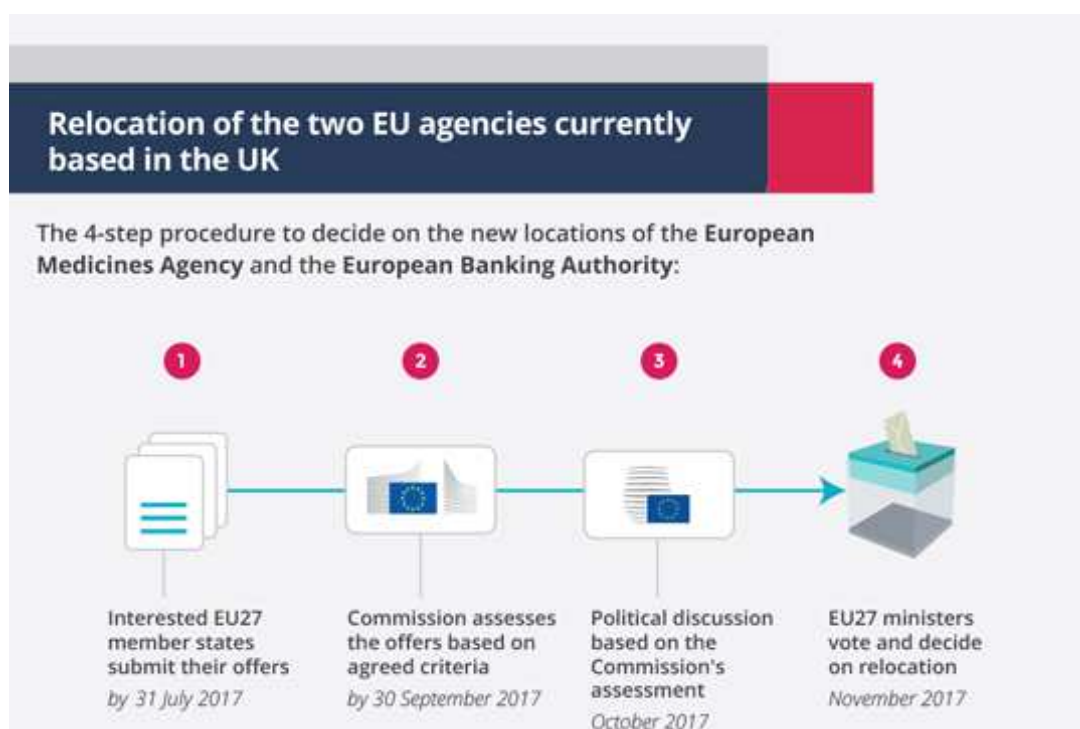


Figure 4 - Procédure de transfert des Agences européennes basées au Royaume-Uni – Source : *European Union 2017*

1. Présentation par les Etats membres de leurs offres en vue d'accueillir l'une des agences, voire les deux, le 31 juillet 2017
2. Publication d'une évaluation des offres par la Commission sur la base des critères convenus, le 30 septembre 2017
3. Tenue d'un débat politique en marge de la session du Conseil des affaires générales (article 50) du 17 octobre 2017, sur la base de l'évaluation de la Commission
4. Procédure de vote des 27 Etats membres en marge de la session du Conseil des affaires générales (article 50) du 20 novembre 2017.

❖ *Offres pour accueillir les agences : 19 villes candidates*

Les Etats membres ont fait parvenir au Conseil 27 propositions concernant 23 villes pour accueillir les agences de l'UE actuellement établies au Royaume-Uni. Il y a eu 19 offres pour accueillir l'Agence européenne des médicaments (EMA).(52)



Figure 5 - Villes candidates pour accueillir l'EMA et l'EBA – Source : Conseil de l'Union européenne

Les 19 villes à avoir candidaté pour l'accueil de l'EMA sont : Amsterdam ; Athènes ; Barcelone ; Bonn ; Bratislava ; Bruxelles ; Bucarest ; Copenhague ; Dublin ; Helsinki ; Lille ; Malte ; Milan ; Porto ; Sofia ; Stockholm ; Vienne ; Varsovie ; Zagreb.

Chaque ville candidate a préparé un dossier qu'elle a déposé afin que la Commission puisse évaluer tous les dossiers de candidatures selon des critères établis. Ces critères d'évaluation ont été définis le 22 juin par les dirigeants de l'UE à 27 et sont les suivants :

- l'assurance que l'agence sera opérationnelle à la date du retrait du Royaume-Uni de l'UE
- l'accessibilité du site d'implantation proposé
- l'existence d'établissements scolaires pour les enfants du personnel des agences
- l'accès au marché du travail et aux soins médicaux pour les conjoints et les enfants du personnel
- la continuité de l'activité
- l'équilibre géographique

❖ *Le résultat du vote : le choix politique d'Amsterdam*

La France avait présenté la candidature lilloise pour accueillir l'EMA.

Le 20 Novembre 2017, des représentants des 27 Etats membres étaient réunis pour voter et décider de la nouvelle localisation de l'EMA ; Amsterdam a été sélectionnée après un vote très serré avec Milan. Le directeur exécutif de l'EMA, Guido Rasi, avait réagi en indiquant que les "enquêtes internes ont montré qu'une grande majorité du personnel de l'EMA serait disposée à déménager avec l'Agence à Amsterdam, mais même dans ce cas, [les] activités seront impactées et [l'EMA doit] planifier cela maintenant pour éviter la création de lacunes dans les connaissances et l'expertise. "

L'Agence européenne des médicaments (EMA) devrait donc déménager à Amsterdam aux Pays-Bas, si la décision réglementaire suit le choix politique du 20 novembre 2017. L'Agence

doit déménager et être entièrement fonctionnelle à son nouveau siège le 30 mars 2019 au plus tard.

L'EMA et les Pays-Bas ont prévu d'entamer leur collaboration en établissant une structure de gouvernance conjointe pour piloter et superviser le projet de relocalisation. Au début du mois de décembre 2017, l'Agence a mis à disposition sur son site Web un tableau de suivi qui permet de suivre les progrès réalisés.

3) Les conséquences envisagées dans le cas d'un « hard BREXIT »

La sortie du Royaume-Uni soulève de nombreuses questions sur les modalités d'application de la réglementation du médicament en Europe. Pour tenter d'y répondre et de parer au scénario le plus extrême d'un hard BREXIT, les 27 membres restants de l'UE et la Commission européenne ont publié des recommandations sous la formes de questions/réponses disponibles sur les sites de l'EMA et du CMDh.(48) (53). Dans cette section, une retranscription et une traduction des questions et des réponses présentes dans les Q&A a été faite ; celles-ci ont par ailleurs été réorganisées afin d'en faciliter la lecture. Lorsque cela apparaissait utile, des informations complémentaires ont été apportées.

❖ *Le cas des titulaires d'AMM basés au Royaume-Uni*

Si le titulaire de l'AMM est basé au Royaume-Uni, il pourra commercialiser son médicament au Royaume-Uni mais il n'aura plus accès au marché européen. Il ne pourra plus commercialiser des médicaments en tant que produits européens mais devra les exporter sur le marché européen avec des droits de douanes qui s'y appliquent. Afin de préserver les avantages de l'accès libre au marché européen, et de répondre aux exigences réglementaires européennes qui exigent la présence de certaines activités sur le territoire de l'UE, de nombreux titulaires d'AMM vont devoir déménager ou créer une filiale dans un des pays membre restants de l'UE/EEE.

Le coût de ce processus de transfert est estimé à 27 millions de livres sterling (soit près de 30,8 millions d'euros avec un taux de change de 1.14) par le rapport (47) de l'*Office of Health Economics*.

En prévision du retrait du Royaume-Uni de l'Union, un titulaire d'AMM actuellement établi au Royaume-Uni devra être remplacé par un titulaire de l'AMM établi dans l'un des autres pays de l'EEE. Cette modification du titulaire nécessite une demande de transfert d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par le titulaire du Royaume-Uni actuel (le «cédant») à une entité juridique différente établie dans l'EEE. À cet égard, une preuve d'établissement du nouveau

Titulaire au sein de l'EEE (le «Cessionnaire»), délivrée conformément aux dispositions nationales, devra être fournie comme l'un des documents justificatifs du transfert.

Les délais de mise en œuvre pour le transfert doivent être convenus pendant la procédure de transfert. Des périodes de mise en œuvre supérieures à 6 mois seront acceptées, mais dans tous les cas, le transfert de l'autorisation de mise sur le marché doit être entièrement achevé et mis en œuvre par le titulaire avant le **30 mars 2019**.

Une demande de transfert devra être présentée pour chaque autorisation de mise sur le marché concernée conformément à la procédure actuellement prévue par le règlement (CE) n ° 2141/96, même dans le cas où plusieurs autorisations de mise sur le marché sont transférées d'un titulaire d'AMM du Royaume-Uni au même cessionnaire. Il n'est pas possible de regrouper plusieurs autorisations de mise sur le marché dans une même application de transfert.

Dans le cas où la procédure de transfert concerne un médicament dont le nom est construit comme [dénomination commune internationale (DCI) / nom commun + nom du titulaire], le nom du médicament peut être modifié pour refléter le nom du médicament.

Une modification de type IA sera requise et devrait être soumise avant la demande de transfert afin que le nom du nouveau produit soit reflété dans la décision de la Commission sur le transfert.

La confirmation que le changement de nom a été demandé, doit être reflétée dans la lettre d'accompagnement du transfert d'autorisation de mise sur le marché. Pour les médicaments à usage humain, l'acceptation par le groupe d'examen des noms du nouveau nom doit être finalisée.

Sinon, dans le cas où le nom du produit est construit comme [nom international commun (DCI) / nom commun + nom du TITULAIRE] mais où le Cessionnaire et le Cédant ont un accord pour que le Cessionnaire continue d'utiliser le nom du Cédant une marque (le nom du produit sera considéré comme [dénomination commune internationale (DCI) / nom commun + marque de commerce]), seule une preuve d'autorisation de marque doit être fournie au secrétariat du Name review Group (NRG), mais aucun examen officiel du nom ne sera effectué.

Pour plus de détails sur les aspects procéduraux des demandes de transfert d'autorisation de mise sur le marché, des informations sont publiées sur le site Web de l'EMA concernant respectivement les médicaments à usage humain ou à usage vétérinaire.

Il est probable que des milliers d'AMM impactées devront être transférées et que ce travail ne sera pas réparti uniformément et sera concentré dans quelques Etats membres. Il est donc naturel de se demander si les Etats impactés seront aptes à gérer ce surplus d'activité. Cette surcharge de travail est discutée nationalement et nécessite une estimation précise des procédures que les laboratoires comptent soumettre.

Les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique aimeraient se mettre d'accord sur une approche pour faciliter et minimiser les couts et ressources des modifications des annexes concernant le changement de titulaire des AMM. L'une des solutions serait de procéder à des variations « super-group » pour mettre à jour les annexes lorsque la même modification liée au BREXIT affecte plusieurs AMM. Il est possible d'utiliser des super-grouping pour les variations de type IA mais il n'est actuellement pas possible de les utiliser pour les variations de type IB ou II, ainsi que pour les transferts de titulaire d'AMM. Cependant il y aura surement des pays qui voudront offrir des procédures pour faciliter des changements multiples.

Afin d'assurer un impact minimum sur l'approvisionnement des médicaments, il est d'important de savoir comment seront gérées les modifications et quelles en seront les exigences. L'une des questions est de savoir à quel moment les annexes devront être modifiées et est-ce que les annexes devront être modifiées immédiatement après le BREXIT ? Ou bien pendant une période Post-BREXIT il pourra y avoir des médicaments sur le marché européen avec des annexes mentionnant que le titulaire de l'AMM est basé au Royaume-Uni ? La réponse dépendra des négociations que mènent Bruxelles et Londres.

Les variations liées au BREXIT peuvent être regroupées, lorsque ces regroupements ne retardent pas la mise en œuvre des changements qui doivent être mis en place au moment du retrait du Royaume-Uni de l'UE.

Des informations générales sur les règles de procédure établies pour le groupement de variations liées au BREXIT peuvent être trouvées dans le Q&A du guide post-autorisation (54) disponible sur le site de l'EMA

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000166.jsp).

Il existe des recommandations pour les titulaires d'AMM :

- Une application de partage de travaux peut être utilisée en cas de modifications identiques qui s'appliquent à plusieurs produits avec le même titulaire de licence d'AMM.
- De plus amples informations sur ces procédures sont publiées sur le site web de l'Agence concernant les médicaments à usage humain. Ils sont invités à contacter le responsable de la procédure de leur produit avant de soumettre les variations pour les médicaments à usage humain ou, pour les médicaments vétérinaires.

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

Dans tous les cas, il est fortement recommandé aux titulaires d'AMM de contacter l'EMA à l'adresse matransferquery@ema.europa.eu avant la soumission de la demande de transfert (en copiant le Gestionnaire des procédures), afin de discuter de la manière de gérer les procédures des produits à usage humain.

❖ *Impact sur les activités de fabrication basées au Royaume-Uni :*

Chaque lot de produit fini doit être certifié par une personne qualifiée dans l'EEE avant d'être mis sur le marché dans l'EEE ou exporté. La certification ne peut être effectuée que par une personne qualifiée du fabricant et / ou de l'importateur identifié dans l'AMM et situé dans l'EEE (voir EudraLex, Volume 4, Lignes directrices de l'UE sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire Annexe 16: Certification par une personne qualifiée et Lancement du lot).

Aussi le site pour le contrôle des lots (où chaque lot subit une analyse qualitative complète, une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et d'autres tests nécessaires pour assurer la qualité des produits conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché) doit être situé dans l'EEE ou dans un pays couvert par un accord de reconnaissance mutuelle. Pour les produits fabriqués en dehors de l'EEE, un site d'importation agréé dans l'EEE est également requis.

Les produits qui n'ont que la libération de lots et les sites d'essais de contrôle de la qualité du produit fini au Royaume-Uni devront modifier les sites de mise en circulation et les sites de contrôle des lots. Pour les produits qui ont d'autres sites de libérations de lots et de contrôle, le titulaire de l'AMM peut choisir de supprimer le(s) site(s) ou peut choisir de les remplacer. Pour les produits finis fabriqués au Royaume-Uni, un site d'importation (dans l'EEE) devra être introduit.

Dans de nombreux cas, un seul site peut effectuer les activités de fabrication, d'essai, d'importation et / ou de libération de lots. Dans le cas où le titulaire d'AMM décide de déplacer une partie ou la totalité de ces activités, les scénarios suivants, bien que non exhaustifs, peuvent s'appliquer.

Manufacturing process	Non-biological/non-immunological product	Biological or immunological product
Addition or replacement of site		
The UK site is only a batch release site and/or importation site for the finished product	Type IA _{IN} (B.II.b.2.c.1)	Type IA _{IN} (B.II.b.2.c.1)
The UK site is a batch release and quality control site of the finished product	Type IA _{IN} (B.II.b.2.c.2)	Type IB (B.II.b.2.c.2) if the test methods performed at the site are not biological/immunological/immunochemical methods. Otherwise, it is Type II (B.II.b.2.c.3)
The UK site is only a quality control site of the finished product	Type IA (B.II.b.2.a)	Type IB (B.II.b.2.a) if the test methods performed at the site are not biological/immunological/immunochemical methods. Otherwise, it is Type II (B.II.b.2.b)
At the same UK batch release site, primary and/or secondary packaging also takes place ¹	Type IA _{IN} (B.II.b.1a and b)	Type IA _{IN} (B.II.b.1a) – secondary packaging Type II (B.II.b.1c) – primary packaging
The UK batch release site performs manufacturing activities beyond batch release ¹	Grouping: A single type II scope B.II.b.1 - Addition of a new finished product manufacturing site: changes to the manufacturing process, batch size and in-process controls to adapt to the new manufacturing site settings. And a type IA _{IN} (B.II.b.2) to add/ replace the batch release site	Grouping: A single type II scope B.II.b.1 - Addition of a new finished product manufacturing site: changes to the manufacturing process, batch size and in-process controls to adapt to the new manufacturing site settings. And a type IA _{IN} (B.II.b.2) to add/ replace the batch release site
Deletion of a manufacturing site		
Deletion of site(s) for batch release, packaging, batch control ²	Type IA (A.7)	Type IA (A.7)

À compter de la date du retrait du Royaume-Uni de l'Union, les substances actives fabriquées au Royaume-Uni seront considérées comme des substances actives importées.

La Directive 2001/83/CE (1) dispose que les titulaires d'autorisations de fabrication sont tenus d'utiliser, comme matières premières, uniquement des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux directives détaillées sur les BPF pour les matières premières.

En outre, conformément à l'article 46ter(2) de la Directive 2001/83/CE (1), les substances actives des médicaments à usage humain ne sont importées dans l'Union (EEE) que si, entre autres, les substances actives sont accompagnées d'une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays tiers exportateur que l'usine fabriquant la substance active importée en UE est conforme aux normes de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de l'Union (EEE).

Les autorités compétentes de l'Union (EEE) doivent s'assurer que l'importation de médicaments sur leur territoire est soumise à une autorisation conformément à l'article 40, paragraphe 3, de la Directive 2001/83/CE (1). L'autorisation est accordée lorsqu'un certain nombre de conditions, telles que définies aux articles 41 et 42 de la Directive 2001/83 /CE (1), sont remplies (par exemple, disponibilité d'une personne qualifiée dans l'Union (EEE), inspection BPF).

Pour les médicaments nationaux autorisés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra donc spécifier un importateur agréé établi dans l'Union (EEE) et soumettre la variation correspondante (voir le principe de variation B.II.b.2).

En outre, conformément à l'article 51, paragraphe 1, point b), de la Directive 2001/83(1), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra spécifier un site de contrôle des lots dans l'Union (EEE) où chaque lot peut subir une analyse qualitative complète, une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et tous les autres tests ou contrôles nécessaires pour garantir la qualité des médicaments conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

Pour les médicaments nationaux autorisés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra changer l'emplacement de son site actuel de contrôle des lots basé au Royaume-Uni à un

endroit établi dans l'Union (EEE) et soumettre la variation correspondante (voir le guideline B.II.b.2)(55).

Conformément à l'article 51, paragraphe 1, de la Directive 2001/83/CE (1), la personne qualifiée du fabricant et le titulaire de l'autorisation d'importation est responsable de certifier que chaque lot de médicament destiné à être placé sur le marché de l'EEE a été fabriqué conformément aux exigences BPF de l'UE et de l'autorisation de mise sur le marché.

Le site de libération de lots doit être situé dans l'Union (EEE). Pour les médicaments autorisés au niveau national, le titulaire de l'autorisation de mise sur marché devra transférer son site actuel de libération de lots basé au Royaume-Uni à un endroit établi dans l'Union (EEE) et soumettre la variation correspondante (voir guideline B.II.b.2).

Les tests et la libération des lots ne seraient donc plus reconnus entre l'UE27 / EEE et le Royaume-Uni. Cela impliquerait d'après le rapport(47) de l'Office of Health Economics un coût de mise en œuvre pour une entreprise typique de 15,5 millions de livres sterling afin de dupliquer les installations de test et de libération des lots et de les avoir à la fois dans l'UE27 / EEE et au Royaume-Uni.

L'introduction d'un nouveau site de fabrication pour la substance active ou pour le produit fini et leurs modifications consécutives peuvent être présentées séparément en tant que variation de type II pour la substance active et le produit fini, remplaçant ainsi un grouping de variations IB (et IA) pour les changements consécutifs. Une telle approche peut être suivie pour les changements de sites de fabrication du Royaume-Uni liés au BREXIT.

Les principes pour une seule variation de type II ont déjà été établis et peuvent être trouvés dans les questions et réponses respectives de l'EMA et devraient être appliqués comme suit:

- Les modifications complexes ci-dessous pourraient être examinées dans le cadre d'une seule et même portée de type II B.II.b.1 - Ajout d'un nouveau site de fabrication de produits finis: modifications du procédé de fabrication, taille des lots et contrôles en cours de fabrication aux nouveaux paramètres du site de fabrication.

- L'introduction d'un nouveau site de fabrication pour une substance active soutenue par un ASMF devrait être soumise sous un seul champ d'application de type II B.I.a.1.b. L'introduction d'un nouveau fabricant de la substance active non prise en charge par un ASMF qui nécessite des mises à jour significatives de 3.2.S doit être soumise sous une seule variation de type II B.I.a.1.g).
- Dans le cas où l'introduction du nouveau fabricant de substances actives a un impact sur le fabricant du produit fini (par exemple, modification des spécifications de la substance active ou des méthodes analytiques associées), des variations distinctes doivent être soumises dans la catégorie B.I.b. et peuvent être regroupées si elles sont liées à l'introduction du nouveau fabricant de substances actives.

Dans le cas où il y a également un changement du site de libération de lots du Royaume-Uni, son remplacement nécessite une variation de type IA (guideline B.II.b.2).

❖ *Les procédures relatives aux AMM avec le Royaume-Uni comme RMS :*

D'après la Directive 2001/83/EC (1), le RMS doit être établi dans un Etat membre de l'union ou de l'EEE.

Pour des procédures où le Royaume-Uni est rapporteur (RMS), le travail d'évaluation du RMS devra être transféré vers un pays membre de l'Union européenne ou de l'EEE. La procédure et les conditions préalables pour changer le RMS pour autoriser un médicament à usage humain est décrit dans le document « CMDh Procedural Advice On Changing The Reference Member State ».(56)

Ce texte prévoit notamment que si un Etat membre active l'article 50, il y ait possibilité de changer d'Etat membre de référence.

La notification du changement de RMS doit être enregistrée dans la base commune européenne *Communication and Tracking System* (CTS), pour usage interne par les Etats membres et à des fins statistiques.

Lorsque le changement a été convenu avec le titulaire de l'AMM, il est de la responsabilité du titulaire de l'AMM de fournir au nouveau RMS tout élément manquant qui ne serait pas en possession du nouveau RMS. Sur demande du nouveau RMS, c'est également l'obligation du RMS précédent d'aider à fournir les informations pertinentes de la (les) procédure (s) antérieure (s). Cependant, le RMS précédent devrait envoyer de manière proactive les documents du rapport d'évaluation au nouveau RMS - si la procédure a été effectuée conformément aux dispositions de la Directive 2004/27 / CE du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83 / CE - pour leur donner l'opportunité de mettre à jour et de publier ce rapport en conséquence.

❖ *Les procédures relatives aux AMM avec le Royaume-Uni comme CMS :*

Le CMDh a confirmé que jusqu'à ce que le Royaume-Uni quitte l'UE, le Royaume-Uni participera pleinement aux procédures en tant qu'Etat membre RMS ou CMS; par conséquent, aucune date limite n'est envisagée.

Cependant, le CMDh a conseillé aux demandeurs d'éviter de choisir le Royaume-Uni comme RMS pour les procédures qui finiront après le BREXIT. En effet, tous les types de procédures impliquant le Royaume-Uni devaient être clôturés avant le 30 mars 2019.

Le CMDh a également rappelé que jusqu'au BREXIT toutes les règles et procédures actuelles s'appliquent et devraient être suivies.

❖ *Cas des médicaments orphelins :*

Une demande de transfert de la désignation orpheline doit être introduite, de préférence avant ou au plus tard parallèlement à la demande de transfert de l'autorisation de mise sur le marché, étant donné que l'avis sur le transfert de désignation orpheline doit être transféré d'autorisation de mise en marché.

Les exigences relatives aux transferts d'autorisation de mise sur le marché sont intégrées dans le règlement (CE) n ° 2141/96 et ne peuvent être simplifiées ou levées.

Afin de faciliter le traitement d'un grand volume de demandes de transfert d'un MAH basé au Royaume-Uni à la même entité juridique (Transférée) dans l'EEE, une version combinée de chaque document de support requis (sauf les informations produit et, le cas échéant, les maquettes) peut être créée couvrant tous les produits concernés. Dans ce cas, ces documents d'appui combinés doivent être soumis avec chaque demande de transfert connexe (c'est-à-dire dans les dossiers de tous les produits concernés). Une déclaration doit être incluse dans la lettre de présentation, énumérant les demandes de transfert parallèles connexes et confirmant que les documents justificatifs sont identiques, à l'exception des renseignements sur le produit et, le cas échéant, des maquettes. Lorsque les documents d'appui diffèrent d'une application à l'autre, cela doit également se refléter dans l'énoncé de la lettre d'accompagnement.

En outre, l'Agence autorise une déclaration unique signée par le cessionnaire pour couvrir les exigences des annexes 6.2 à 6.4 dans le cas où les personnes déjà nommées ne changent pas.

Dans tous les cas, il est fortement conseillé aux demandeurs de contacter EMA à l'adresse matransferquery@ema.europa.eu (en copiant le gestionnaire des procédures pour le produit) afin de discuter de leur plan de transfert de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain ou, pour les médicaments vétérinaires contacter vet.applications@ema.europa.eu.

❖ ***Impact sur les activités de Pharmacovigilance :***

En prévision du retrait du Royaume-Uni de l'Union, un sponsor de désignation de médicament orphelin actuellement établi au Royaume-Uni devra être remplacé par un sponsor établi dans l'un des autres pays de l'EEE, au plus tard à la date à laquelle le Royaume-Uni quitte l'Union.

Un tel changement de sponsor entraînera un transfert de la désignation de médicament orphelin s'il implique un changement d'entité légale. Dans le cadre des pièces justificatives, la preuve que le nouveau sponsor est établi dans l'Espace économique européen (EEE) devra être soumise. Il peut s'agir d'un certificat d'inscription au registre des personnes morales, d'un certificat de constitution ou d'une copie d'un passeport ou d'une carte d'identité dans le cas d'une personne physique. Un changement de nom et / ou d'adresse de la procédure de titulaire d'une désignation orpheline (qui ne nécessite pas de nouvel acte juridique) ne peut être utilisé que si le sponsor reste la même personne (le parrain est une personne physique et change de lieu de résidence).

La Directive donne plus de détails sur le format et le contenu des demandes de désignation de médicaments orphelins et sur le transfert des désignations d'un sponsor à un autre, la liste de contrôle pour les promoteurs demandant le transfert de la désignation de médicament orphelin, et les modèles correspondants.

Les transferts de désignations orphelines sont gratuits. Dans le cas où un transfert est demandé pour plusieurs désignations orphelines, une demande doit être soumise pour chaque désignation (c'est-à-dire une demande par désignation).

Conformément à la législation pharmaceutique de l'UE, le QPPV (personne qualifiée pour la pharmacovigilance) doit résider et exercer ses tâches dans un Etat membre de l'EEE; et le PSMF (fichier principal de pharmacovigilance) doit également être situé dans l'EEE.

Pour les médicaments à usage humain, les modifications apportées au système de pharmacovigilance, à savoir les modifications de QPPV (y compris les coordonnées) et / ou les modifications apportées au fichier principal de pharmacovigilance (PSMF) doivent être notifiées aux autorités par la base de données article 57 uniquement sans avoir besoin d'une variation. Les titulaires d'AMM ne sont donc pas tenus d'informer l'EMA des changements apportés à l'emplacement de QPPV ou de PSMF en soumettant une modification.

En cas de modification du QPPV ou de l'emplacement du PSMF, la base de données de l'article 57 devrait être immédiatement mise à jour par le titulaire de l'AMM afin de permettre une surveillance continue par les autorités compétentes.

Il n'y a pas de frais à payer pour les mises à jour dans la base de données article 57.

Pour les médicaments à usage humain, toute modification apportée au responsable des services scientifiques et à la personne responsable du rappel des lots et des défauts de qualité doit être notifiée exclusivement par écrit sur papier à en-tête par fax ou par courrier (qui peut également être envoyé par voie électronique) et ne doit être adressé qu'au support technique produit et application (PA-BUS).

Il n'y a pas de frais à payer pour ces changements.

4) Les conséquences possibles selon différents scénarios envisageables

Après avoir évoqué les conséquences envisagées dans le Q&A en cas de « Hard BREXIT », cette rubrique évoque les conséquences possibles du BREXIT sur l'Europe du médicament en tenant compte de différents autres scénarios envisageables concernant les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union européenne.

Etant donné que l'impact du Brexit dépend des négociations en cours entre le Royaume-Uni et l'UE, il est difficile de prévoir dans quelle mesure le Royaume-Uni participera à l'Europe du médicament.

Néanmoins et en l'absence de certitudes quant à la forme que prendront ces relations, cette thèse émet des hypothèses sur les possibles conséquences du BREXIT sur l'Europe du médicament en explorant d'éventuels scénarios envisageables sur le futur partenariat entre le Royaume-Uni et l'UE.

Dans cette Europe du médicament, on pourrait regrouper les apports de ce cadre réglementaire commun au sein de quatre principales catégories qui seront utilisées pour analyser les conséquences des différents scénarios :

- **Scientifique** : le cadre commun permet et favorise les échanges de connaissances nécessaires à la recherche, simplifie la production des savoirs notamment au travers des essais cliniques ;
- **Expertise européenne** : ce cadre permet également d'améliorer la qualité de l'évaluation en confrontant les expertises (revues par les pairs) et en permettant une spécialisation grâce au nombre et à la diversité des experts issus des différents pays membres ;
- **Santé publique** : le cadre commun permet, notamment au travers de normes élevées, de faciliter l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité. Spécifiquement, il favorise également l'accès à certains médicaments, comme les médicaments innovants, orphelins ou pédiatriques. Par ailleurs, l'échelle continentale, qui permet une plus grande puissance de détection des signaux de pharmacovigilance,

et le partage des ressources nationales, qui favorise leur analyse, contribuent à une plus grande sécurité des médicaments.

- **Libre échange** : l'Europe du médicament fait partie intégrante de l'union douanière et du marché intérieur. Des normes et des standards communs sont un prérequis de ce libre-échange.

Les scénarios envisageables et leurs conséquences sur l'Europe du médicament

➤ *Scénario 1 : Le Royaume-Uni intègre l'Espace économique européen.*

Dans ce premier scénario, le Royaume-Uni aurait le même statut que les membres de l'EEE concernant le médicament en Europe. Il aurait accès au marché unique et serait soumis aux quatre libertés du marché intérieur avec une libre circulation des biens, des services, des capitaux et des personnes mais il sortirait de l'union douanière.

Scientifique : Persistance d'un cadre formel entre le Royaume-Uni et l'UE qui favorise les échanges scientifiques issues de la recherche.

Expertise : La MHRA continuerait à collaborer avec les autres institutions européennes comme l'EMA, le CMDh ou les autres agences nationales dans un cadre formel. Elle maintiendrait ses activités d'évaluation de procédures relatives aux médicaments et à leur suivi à l'échelle continentale. Elle émettrait des avis concernant les décisions prises mais son avis ne serait plus que consultatif.

Santé publique : Maintien de l'accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. Par exemple, une AMM autorisée par la Commission européenne pourra continuer à être reconnue au Royaume-Uni. D'autre part, le Royaume-Uni continuerait de participer au système de pharmacovigilance européen avec notamment un maintien à l'accès à la base de données Eudravigilance. Eudravigilance est définie par le site de l'EMA comme le système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments autorisés ou à l'étude dans des essais cliniques, dans l'Espace économique européen (EEE) (57).

Libre-échange : Le principe de reconnaissance mutuelle continuerait de s'appliquer entre le Royaume-Uni et l'UE avec un maintien des normes et standards concernant : les inspections (BPF, BPC), les certificats de conformité et la libération des lots et les contrôles de qualité pour la libération officielle des lots (par exemple pour les médicaments biologiques) au nom de l'UE27 / EEE. Les différents transferts d'activités liées aux médicaments (Fabrication, contrôle, affaires réglementaires, QPPV) n'auraient plus besoin d'être effectués ou dupliqués.

Enfin, le commerce de médicaments serait peu modifié entre le Royaume-Uni et l'UE/ EEE.

	Scénario 1 : Espace économique européen.			
	Forces	Faiblesses	Opportunités	Menaces
Scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien échanges et coopération scientifique actuels - Poursuite participations du Royaume-Uni aux groupes de travail 		<ul style="list-style-type: none"> - Déménagement de l'EMA vers un Etat membre de l'UE - Perte d'influence du Royaume-Uni 	
Expertise	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du niveau et des ressources actuels d'expertise 	<ul style="list-style-type: none"> - Rôle consultatif du Royaume-Uni 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'influence d'autres EM - Déménagement de l'EMA vers un Etat membre de l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte d'influence du Royaume-Uni qui est un gros contributeur
Santé publique	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. - Participation au système de pharmacovigilance européen (Eudravigilance) 			
Libre échange	<ul style="list-style-type: none"> - Accès au marché britannique: libre circulation des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> - Sortie de l'union douanière : médicaments de l'UE soumis aux droits de douanes (sauf si accord) 		<ul style="list-style-type: none"> - Potentielle diminution des échanges commerciaux

➤ ***Scénario 2 : Le Royaume-Uni passe un accord de libre-échange ou des traités bilatéraux avec l'UE sans accord sur l'Europe du médicament ou « hard BREXIT ».***

Dans ce second scénario, le Royaume-Uni n'aurait plus aucun partenariat avec l'UE excepté les règles de bases de l'OMC, ou bien, il passerait des accords avec l'UE mais ceux-ci ne prévoiraient aucun accord concernant l'Europe du médicament. Le Royaume-Uni sortirait du marché intérieur et ne serait plus soumis aux quatre libertés du marché intérieur (libre circulation des biens, des services, des capitaux et des personnes) et il sortirait de l'Union Douanière.

Scientifique : Il n'y aurait plus de cadre formel entre le Royaume-Uni et le reste de l'UE concernant la coopération et les échanges de données pour la production scientifique.

Expertise : L'UE ne pourrait plus compter le Royaume-Uni comme un collaborateur et une ressource à l'expertise européenne. Le Royaume-Uni ne participerait plus aux évaluations des procédures centralisées et MRP/DCP. La MHRA pourrait toutefois tenter de commercialiser son expertise au bénéfice d'autres autorités compétente, par exemple comme consultant.

Santé publique : C'est une perte de chance d'accès à de nouveaux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins dont la recherche et la découverte se ferait au Royaume-Uni et la perte d'un collaborateur important du système de pharmacovigilance européen. De plus, la perte du cadre formel de coopération entre les deux parties complexifie les échanges, ce qui aboutit à un potentiel ralentissement et impact négatif sur la gestion de crises sanitaires.

Libre-échange : Avec la sortie du marché intérieur et de l'union douanière, il n'y aurait plus de libre circulation des médicaments qui serait régulée uniquement par les règles de l'OMC et les droits de douane s'y appliqueraient.

Il n'y aurait plus de reconnaissance mutuelle concernant les normes et standards de l'UE. Cela aurait un impact sur : les inspections (BPF, BPC), les certificats de conformité et la libération des lots et les contrôles de qualité pour la libération officielle des lots.

Les différents transferts d'activités liées aux médicaments basés au Royaume-Uni (Fabrication, contrôle, affaires réglementaires, QPPV) devraient être effectués ou dupliqués si les laboratoires veulent maintenir leur accès au marché intérieur de l'Union européenne.

Scénario 2 :				
Accord de libre-échange ou des traités bilatéraux avec l'UE sans accord sur l'Europe du médicament ou « hard BREXIT».				
	Forces	Faiblesses	Opportunités	Menaces
Scientifique		- Perte de la production scientifique britannique sans partenariat formel avec l'UE	- Déménagement de l'EMA vers un autre EM de l'UE.	Potentiel ralentissement de la recherche en Europe
Expertis		Perte de la participation du Royaume-Uni à l'évaluation, notamment des procédures centralisées, MRP/DCP	- Potentielle augmentation de l'influence de certains Etats membre de l'UE	- Perte de compétence pour l'Europe du médicament.
Santé publique		- Perte de chance d'accès à de nouveaux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins - Perte d'un collaborateur important du système de PV européen		- Potentiel ralentissement du signalement de signaux PV - Potentiel impact sur la gestion des crises sanitaires
Libre échange		- Perte d'accès au marché britannique : coopération commerciale régulée par l'OMC - Application des droits de douanes - Plus de reconnaissance mutuelle concernant les normes et standards de l'UE	- Création d'activités dans les Etats membres restants de l'UE pour maintenir l'accès au marché intérieur.	- Potentielle diminution des échanges commerciaux

➤ ***Scénario 3 : Le Royaume-Uni passe un accord de libre-échange ou des traités bilatéraux avec l'UE***

Mais une troisième hypothèse peut être envisagée, en pré- ou en post-BREXIT : un accord entre les deux partis concernant l'Europe du médicament dans le cadre d'un accord de libre-échange ou d'un traité bilatéral. Cet accord pourrait par exemple préserver la coopération scientifique, la contribution à la santé publique européenne, l'évaluation et l'expertise commune des médicaments mais la coopération commerciale et le libre-échange ne seraient plus aussi privilégiés que le marché unique. Il y aurait un accord de reconnaissance mutuelle mais le commerce serait régulé par l'accord de libre-échange ou traité bilatéral.

Scientifique : La MHRA pourrait continuer à collaborer avec les autres institutions européennes comme l'EMA, le CMDh ou les autres agences nationales dans un cadre formel et ainsi pouvoir échanger et coopérer au niveau scientifique.

Expertise : La MHRA continuerait à participer aux activités d'évaluation des procédures relatives aux médicaments et à leur suivi, mais n'aurait plus de rôle décisionnel. Le Royaume-Uni n'aurait qu'un rôle consultatif mais pourrait ainsi bénéficier de l'expertise et des avis des Etats membres de l'UE/EEE et inversement faire bénéficier au reste de l'Europe de son avis.

Santé publique : Maintien de l'accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. Le Royaume-Uni continuerait de participer au système de pharmacovigilance européen avec notamment un maintien d'accès à la base de données Eudravigilance.

Libre échange : Avec la sortie du marché intérieur et de l'union douanière, il n'y aurait plus de libre circulation des médicaments qui serait régulée par les accords du traité bilatéral ou de libre-échange. Le Royaume-Uni appliquerait des droits de douane sur les médicaments arrivant sur son territoire en provenance de l'UE et pourrait effectuer un contrôle des médicaments européens mais de manière plus assoupli par rapport à d'autres pays tiers. De plus, l'accord pourrait prévoir une reconnaissance mutuelle concernant les normes et standards de l'UE. Cela permet de préserver la situation actuelle concernant : les inspections (BPF, BPC), les certificats de conformité et la libération des lots et les contrôles de qualité pour la libération officielle des lots.

Néanmoins si les laboratoires pharmaceutiques basés au Royaume-Uni souhaitent préserver leur accès au marché intérieur et à l'union douanière de l'UE, ils devront transférer ou dupliquer leurs activités dans un pays membre de l'Union européenne.

Ce traité permettrait aussi de préserver la collaboration scientifique et l'expertise entre les deux partis dans un but de santé publique, de collaboration scientifique et d'accès à l'innovation.

Scénario 3 :				
Accord de libre-échange ou des traités bilatéraux avec l'UE avec accord sur l'Europe du médicament				
	Forces	Faiblesses	Opportunités	Menaces
Scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien échanges et coopération scientifique actuels -Poursuite participations aux groupes de travail 		<ul style="list-style-type: none"> - Déménagement de l'EMA vers un autre EM de l'UE. - Perte d'influence du Royaume-Uni 	
Expertise	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du niveau et des ressources actuels d'expertise 	<ul style="list-style-type: none"> - Rôle consultatif du Royaume-Uni 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'influence d'autres EM 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte d'influence du Royaume-Uni qui est un gros contributeur
Santé publique	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. - Participation au système de pharmacovigilance européen (Eudravigilance) 			
Libre échange	<ul style="list-style-type: none"> - Accès au marché britannique: circulation des médicaments régulée par l'accord de libre échange ou traité bilatéral 	<ul style="list-style-type: none"> - Sortie de l'union douanière : médicaments de l'UE soumis aux droits de douanes (sauf si accord) 	<ul style="list-style-type: none"> - Création d'activités dans les Etats membres restants de l'UE pour maintenir l'accès au marché intérieur et à l'union douanière. 	<ul style="list-style-type: none"> - Potentielle diminution des échanges commerciaux

Résumé des impacts sur l'Europe du médicament

Tableau - Résumé des différents scénarios envisageables et leurs conséquences sur l'Europe du médicament

	Scénario 1 : Espace Economique Européen	Scénario 2 : Partenariat sans accord sur l'Europe du médicament ou « Hard BREXIT »	Scénario 3 : Partenariat avec accord sur l'Europe du médicament
Scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien échanges et coopération scientifique actuels - Poursuite participations aux groupes de travail 	<ul style="list-style-type: none"> - Production scientifique plus nationale sans partenariat formel avec l'UE - Potentiel ralentissement de la recherche dans l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien échanges et coopération scientifique actuels - Poursuite participations aux groupes de travail
Expertise	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du niveau et des ressources actuelles d'expertise - Rôle consultatif du Royaume-Uni 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus de participation du Royaume-Uni aux ressources européennes d'expertise (notamment évaluation des procédures centralisées, MRP/DCP) - Perte de compétence pour l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien du niveau et des ressources actuelles d'expertise - Rôle consultatif du Royaume-Uni
Santé	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. - Participation au système de pharmacovigilance européen (Eudravigilance) 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de chance d'accès à de nouveaux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins - Perte d'un collaborateur important du système de pharmacovigilance européen 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux médicaments innovants, pédiatriques et orphelins. - Participation au système de pharmacovigilance européen (Eudravigilance)
Libre échange	<ul style="list-style-type: none"> - Accès au marché britannique: libre circulation des médicaments - Sortie de l'union douanière : médicaments soumis aux droits de douanes (sauf si accord) 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte d'accès au marché britannique : coopération commerciale régulée par l'OMC - Application des droits de douanes - Plus de reconnaissance mutuelle concernant les normes et standards de l'UE - Création d'activités dans les Etats membres restants de l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès au marché britannique: circulation des médicaments régulée par l'accord de libre échange ou traité bilatéral - Application des droits de douanes - Création d'activités dans les Etats membres restants de l'UE

IV. Conclusion

Le 29 mars 2019, la sortie du Royaume-Uni comme Etat membre de l'Union européenne devrait être effective.

Les conditions de retrait du Royaume-Uni et les modalités du futur partenariat avec l'Union européenne sont en cours de négociations et pour l'instant incertaines.

Après avoir décrit le processus de sortie d'un état membre de l'Union européenne et le système réglementaire du médicament en Europe, différents scénarios ont été envisagés quant à l'avenir des futures relations entre le Royaume-Uni et l'UE.

Cette thèse a essayé d'explorer les impacts potentiels sur la réglementation du médicament en Europe en tenant compte de ces différents scénarios envisageables.

Néanmoins, toutes ces hypothèses ne sont que des possibilités. A ce jour, il ne peut être complètement exclu qu'un nouveau référendum soit organisé et que les citoyens du Royaume-Uni reviennent sur leur décision de quitter l'Union européenne. Il est possible aussi que les négociations aboutissent à une rupture nette entre le Royaume-Uni et l'Union européenne.

Le rapport de l'*office of Health Economics* (47) a estimé le coût du BREXIT pour une grande société pharmaceutique américaine. Celui-ci serait, pour la première année, estimé à 64,63 millions de livres sterling, soit 73,76 millions d'euros avec un taux de change fixé à 1,14 (mise en œuvre de 54,9 millions de livres sterling, maintenance annuelle de 9,73 millions).

Dans ce contexte, et compte tenu de l'interdépendance des États du réseau réglementaire européen, préserver un partenariat fort pourrait être souhaitable pour tous.

V. Bibliographie :

1. EUROPA. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20121116>
2. Direction de l'information légale et administrative. Qu'est-ce que l'Union européenne ? - Comment se définit l'Union européenne ? Découverte des institutions - Repères - vie-publique.fr [Internet]. 2017 [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/union-europeenne/ue-citoyennete/definition/qu-est-ce-que-union-europeenne.html>
3. Eurostat. Population au 1er Janvier - UE (28 pays) [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=fr&pcode=tps00001>
4. Traité sur l'Union européenne (version consolidée) - Journal officiel n° C 326 du 26/10/2012 [Internet]. Journal officiel n° C 326 du 26/10/2012 p. 0001 - 0390; [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:12012M/TXT&from=FR>
5. EUROPA. Les pères fondateurs de l'UE | Union Européenne [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/history/founding-fathers_fr
6. Berruyer O. Les deux veto du général de Gaulle à l'Angleterre [Internet]. Les-Crises.fr. 2016 [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.les-crises.fr/les-deux-veto-du-general-de-gaulle-a-langleterre/>
7. INA.fr. Conférence de presse du 14 janvier 1963 (sur l'entrée de la Grande-Bretagne dans la CEE) - Ina.fr [Internet]. Charles de gaulle - paroles publiques. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <http://fresques.ina.fr/de-gaulle/fiche-media/Gaulle00085/conference-de-presse-du-14-janvier-1963-sur-l-entree-de-la-grande-bretagne-dans-la-cee.html>
8. INA.fr. Conférence de presse du 27 novembre 1967 [Internet]. Charles de gaulle - paroles publiques. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <http://fresques.ina.fr/de-gaulle/fiche-media/Gaulle00139/conference-de-presse-du-27-novembre-1967.html>
9. L'Acte unique européen [Internet]. [cité 8 déc 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:xy0027&from=FR>
10. EUROPA. Coopération monétaire au sein de l'UE [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 27 déc 2017]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/money/euro_fr

11. EUROPA - Site web officiel de l'Union européenne | Union Européenne [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/index_fr
12. Dictionnaire de français LAROUSSE. Définitions : supranational, supranationale, supranationaux [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/supranational_supranationale_supranationaux/75562
13. Dictionnaire de français LAROUSSE. Définitions : intergouvernemental, intergouvernementale, intergouvernementaux. [Internet]. [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intergouvernemental_intergouvernementale_intergouvernementaux/43701
14. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. SOUVERAINETÉ : Définition de SOUVERAINETÉ [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/lexicographie/souverainet%c3%a9>
15. Constitution du 4 octobre 1958 - Article 3.
16. EUROPA - Douanes - Le libre-échange en Europe [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 7 déc 2017]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/topics/customs_fr
17. Agence européenne du médicament. The European regulatory system for medicines A consistent approach to medicines regulation across the European Union.pdf - EMA/437313/2016 [Internet]. [cité 28 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf
18. Discours du Premier Ministre Cameron le 23 janvier 2013. La Croix [Internet]. 24 janv 2013 [cité 31 janv 2018]; Disponible sur: /Actualite/Monde/Discours-du-Premier-Ministre-Cameron-le-23-janvier-2013-_NG_-2013-01-24-903246
19. David Cameron. Lettre de David Cameron, premier ministre britannique, à Donald Tusk, président du conseil européen [Internet]. 2015 [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: http://data.over-blog-kiwi.com/1/52/84/82/20151204/ob_c5e4d9_cameron-tusk-10-11-2015.pdf
20. Electoral Commission. Official result of the EU Referendum [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.electoralcommission.org.uk/i-am-a/journalist/electoral-commission-media-centre/news-releases-referendums/official-result-of-the-eu-referendum-is-declared-by-electoral-commission-in-manchester>
21. Theresa May. Discours du 16 Janvier 2017 [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.francetvinfo.fr/monde/europe/la-grande-bretagne-et->

- l-ue/direct-vers-un-brexit-clair-et-net-suivez-le-discours-de-theresa-may-la-premiere-ministre-britannique_2022361.html
22. Article 50 - Traité sur l'Union européenne (version consolidée) . Version 30.3.2010.
 23. Hard Brexit, soft Brexit, quelles sont les différences ? [Internet]. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/referendum-sur-le-brexit/article/2017/01/16/hard-brexit-soft-brexit-queelles-sont-les-differences_5063641_4872498.html
 24. Fondation Robert Schuman. Après le référendum britannique, redéfinir les relations entre les deux Europe [Internet]. [cité 6 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.robert-schuman.eu/fr/questions-d-europe/0399-apres-le-referendum-britannique-redefinir-les-relations-entre-les-deux-europe>
 25. OMC | Qu'est-ce que l'OMC? [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/whatis_f.htm
 26. OMC | Comprendre l'omc - accords aperçu général [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/thewto_f/whatis_f/tif_f/agrm1_f.htm
 27. La Norvège, l'Union européenne et l'Espace économique européen [Internet]. Norgesportalen. Disponible sur: <https://www.norway.no/fr/france/services-info/la-norvege-lunion-europeenne-et-lespace-economique-europeen/>
 28. la_norvege_et_l_ue_2015.pdf [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: https://www.norway.no/contentassets/a3121ce4ed884a368474d319ffb0e3d4/la_norvege_et_l_ue_2015.pdf
 29. La norvège et l'UE - partenaires pour l'europe (Ministère des Affaires Etrangères de Norvège).pdf [Internet]. [cité 2 août 2017]. [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: https://www.norway.no/contentassets/a3121ce4ed884a368474d319ffb0e3d4/la_norvege_et_l_ue_2015.pdf
 30. La Fondation Robert Schuman [Internet]. [cité 6 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.robert-schuman.eu/fr/>
 31. Collen V. Norvège, Suisse, Canada : trois modèles pour l'après-Brexit [Internet]. lesechos.fr. 2016. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/monde/europe/0211058478251-norvege-suisse-canada-trois-modeles-pour-lapres-brexit-2009117.php#Xtor=AD-6000>
 32. Brexit : les conséquences économiques pour le Royaume-Uni [Internet]. Areion24.news. 2017 [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.areion24.news/2017/03/13/brexit-consequences-economiques-royaume-uni/>

33. Vue d'ensemble des accords bilatéraux [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.eda.admin.ch/dea/fr/home/bilaterale-abkommen/ueberblick.html>
34. The European Economic Area (EEA), Switzerland and the North | EU fact sheets | European Parliament [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: http://www.europarl.europa.eu/atyourservice/en/displayFtu.html?ftuId=FTU_6.5.3.html
35. Acte_final_traite_de_Rome.pdf [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: http://www.m-pep.org/IMG/pdf/Acte_final_traite_de_Rome.pdf
36. Les traités de Rome (1957) [Internet]. Toute l'europe.eu. Disponible sur: <http://www.touteleurope.eu/l-union-europeenne/les-traites/synthese/les-traites-de-rome-1957.html>
37. Traité de Maastricht [Internet]. 2017 [cité 27 août 2017]. Disponible sur: http://www.cvce.eu/obj/traite_sur_l_union_europeenne_maastricht_7_fevrier_1992-fr-2c2f2b85-14bb-4488-9ded-13f3cd04de05.html
38. La santé publique dans l'Europe [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <http://www.strasbourg-europe.eu/sante-publique,23810,fr.html>
39. Hauray B. L'EUROPE DU MÉDICAMENT (Politique – Expertise – Intérêts privés Gouvernances L'Europe du médicament) - SCIENCES PO les presses. (Extrait de publictaion) [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://ec56229aec51f1baff1d-185c3068e22352c56024573e929788ff.ssl.cf1.rackcdn.com/attachments/original/6/1/2/002591612.pdf>
40. Dossier, LE médicament en mal d'Europe - OCTOBRE 2006 _ PHARMACEUTIQUE [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq140_30_dossier.pdf
41. Cheynis É. Politique du médicament en Europe - La difficile constitution d'une prise de parole face à l'industrie. SA16-Cheynis.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.savoir-agir.org/IMG/pdf/SA16-Cheynis.pdf>
42. Declaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale.pdf [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://cicgrenoble.inserm.fr/Aide%20aux%20%20Etudes/QUALITE/DeclarationHelsinki%5B1%5D.pdf>
43. Prescrire - Libre Accès - Petit Manuel de Pharmacovigilance : 3.3 - Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/327/47352/0/PositionDetails.aspx>

44. EUROPA. 50 YEARS EU PHARMACEUTICAL REGULATION MILESTONES [Internet]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/health/EUpharma50>
45. Qu'est-ce que la Commission européenne ? - Quelles sont les différentes institutions européennes ? Découverte des institutions - Repères - vie-publique.fr [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/union-europeenne/fonctionnement/institutions/qu-est-ce-que-commission-europeenne.html>
46. Ce que nous faisons [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/civil_service/about/what/index_fr.htm
47. Maignen F, Berdud M, Hampson G, Lorgelly L. Public Health and Economic Implications of the United Kingdom Exiting the EU and the Single Market. 2017.
48. Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human and veterinary use within the framework of the centralised procedure. pdf - 24 November 2017 (EMA/478309/2017). [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/11/WC500239369.pdf
49. Life Science Industry Coalition - EFPIA. UNITED KINGDOM EXIT FROM THE EUROPEAN UNION “BREXIT”.
50. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 27 févr 2018];71(2):203-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716000342>
51. Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - La Commission européenne entame l'évaluation des candidatures des États membres pour accueillir le siège de l'Agence européenne des médicaments et celui de l'Autorité bancaire européenne [Internet]. [cité 25 nov 2017]. Disponible sur: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-17-2202_fr.htm?locale=FR
52. Offres reçues pour accueillir l'Agence européenne des médicaments (EMA) - Consilium [Internet]. [cité 25 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.consilium.europa.eu/fr/policies/relocation-london-agencies-brexit/ema/>
53. Heads of Medicines Agencies: BREXIT [Internet]. [cité 16 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.hma.eu/535.html>
54. European Medicines Agency - Post-authorisation - Human post-authorisation Q&A: Introduction [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000166.jsp

55. Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products . PDF.
56. CMDh PROCEDURAL ADVICE ON CHANGING THE REFERENCE MEMBER STATE - Ref.: CMDh/039/2002/Rev5 - March 2017. [Internet]. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_039_2002-Rev5-2017_03-Clean.pdf
57. European Medicines Agency. Pharmacovigilance - EudraVigilance [Internet]. [cité 9 déc 2017]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.