



HAL
open science

Le Brexit et son impact sur l'industrie pharmaceutique : données d'octobre 2016 à décembre 2017

Hajar Youssoufi

► **To cite this version:**

Hajar Youssoufi. Le Brexit et son impact sur l'industrie pharmaceutique : données d'octobre 2016 à décembre 2017. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02150862

HAL Id: dumas-02150862

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02150862>

Submitted on 7 Jun 2019

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

Pour le

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Vendredi 13 Juillet 2018

Par Hajar YOUSOUFI

Née le 06 mai 1993 à Casablanca

LE BREXIT ET SON IMPACT SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Données d'Octobre 2016 à Décembre 2017

Thèse n°

JURY

Président : Catherine MULLIE-DEMAILLY, *Maître de Conférence en Epidémiologie et Santé Publique et Enseignant Chercheur.*

Membres : Monsieur Pascal SONNET, *Professeur de Chimie Thérapeutique et Enseignant Chercheur - Directeur de thèse.*

Monsieur Benoît JACQ, *Président Alcé Management et Professeur associé à l'IAE Amiens – Stratégie, Innovation, Propriété Intellectuelle, Entreprenariat.*

« L'UFR de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

Remerciements

A Monsieur Pascal Sonnet, Professeur de Chimie Thérapeutique et Enseignant Chercheur

Unité AGIR (AGent Infectieux, Résistance et chimiothérapie)

UFR de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

« Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément la direction de ma thèse et d'accorder de l'attention à ce travail. Vous m'avez donné la chance d'intégrer la filière « Industrie ». Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, votre écoute et vos conseils, aussi bien dans le cadre de cette thèse que lors de vos enseignements. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon estime. »

A Madame Catherine Mullié-Demilly, Maître de Conférence en Epidémiologie et Santé Publique et Enseignant Chercheur

Unité AGIR (AGent Infectieux, Résistance et chimiothérapie)

UFR de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

« Je tiens à vous remercier d'avoir accepté la présidence de ma thèse. Vous m'avez donné également la chance d'intégrer la filière « Industrie ». J'ai pu apprécier la clarté et la rigueur dans vos enseignements au cours de mes études. Qu'il me soit permis de vous exprimer ma reconnaissance et mon profond respect. »

A Monsieur Benoît Jacq, Président Alcé Management et Professeur associé à l'IAE Amiens – Stratégie, Innovation, Propriété Intellectuelle, Entrepreneuriat

Institut d'Administration des Entreprises – UPJV Amiens.

« Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Permettez-moi de vous témoigner aujourd'hui ma sincère reconnaissance envers la qualité de vos interventions à la faculté de Pharmacie et à l'IAE d'Amiens. »

A Alain Roelandt,

« Je te remercie d'avoir accepté de relire l'intégralité de ma thèse.

Un grand merci pour ta présence, tes conseils, ton soutien, tes encouragements et pour cette belle amitié que tu m'as offert durant ces trois dernières années. »

A mes parents,

« Les mots sont insuffisants pour vous exprimer toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon amour. Un très grand merci pour votre soutien et confiance. Vous étiez et vous serez toujours cette épaule sur laquelle je m'appuie. »

Table des matières

Avant-propos	1
I. Introduction	5
1. Qu'est-ce que l'industrie pharmaceutique ?.....	5
2. Place de l'industrie pharmaceutique britannique dans l'économie européenne : diagnostic.....	6
3. Impact du Brexit : les interrogations soulevées.....	6
II. Les conséquences apparentes du Brexit sur l'industrie pharmaceutique : diagnostic et état des lieux (Période d'octobre 2016 à décembre 2017)	10
1. L'avenir post-Brexit de la recherche et du développement, quid de la main d'œuvre étrangère ?	10
2. Exemple de la biotechnologie pharmaceutique	15
2.1 Diagnostic	15
2.2 Pronostic.....	18
2.2.1 La maîtrise du flux migratoire.....	18
2.2.2 La réduction des ressources financières octroyées à la biotechnologie pharmaceutique	19
2.2.3 La perte du statut « full provider » du Royaume-Uni concernant les réglementations européennes touchant le domaine de la R&D	20
3. Les essais cliniques britanniques : force de l'UE ?	20
4. Le Brexit est-il dangereux pour l'économie britannique ?.....	24
4.1 La dévaluation de la livre sterling : chance ou calamité ?.....	25
4.2 Le Brexit : catalyseur du marché des fusions acquisitions.....	31
5. La perte de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).....	31
5.1 La perte du statut « full provider » du Royaume-Uni	31
5.2 La relocalisation du siège de l'EMA	33
5.3 Les enjeux économiques	36
5.4 L'Agence Européenne du Médicament et les Autorités Nationales de santé : vers une redistribution de la charge de travail post-Brexit.....	36
5.5 La capitale néerlandaise : nouvelle adresse de l'EMA.....	38
6. L'impact du Brexit sur la Propriété Industrielle.....	40
6.1 La Propriété Intellectuelle et la Propriété Industrielle : rappel	41
6.2 Considérations générales	41
6.3 Le brevet européen et le brevet européen à effet unitaire : quels impacts ?	42
6.4 Le Brexit et la théorie de l'épuisement des droits.....	45
6.5 Les marques	46
7. La réaction de l'industrie pharmaceutique britannique face au Brexit	47

III. Vers la préparation du projet de sortie : mesure des impacts réels sur l'industrie du médicament.....	51
1. Les enjeux politiques	51
1.1 Les différents scénarii de sortie	52
1.1.1 Le « Soft Brexit »	52
1.1.2 Le « Hard Brexit »	52
1.1.3 Le « Statu Quo »	53
1.2 Les orientations apparentes	54
1.2.1 Discours du 17.01.2017 du premier ministre britannique Theresa May à Lancaster House.....	54
1.2.1.1 Les eurosceptiques accusent l'Union	55
1.2.1.2 Quels objectifs derrière le Brexit ?.....	55
1.2.1.3 Comment le Royaume-Uni souhaite-t-il orchestrer sa sortie ?.....	55
1.2.1.4 Internationalisme, Souveraineté et Prospérité : comment y parvenir ?	56
1.2.2 Notification de l'activation de l'article 50 du traité de Lisbonne : lettre de Theresa May à Donald Tusk.....	62
1.2.3 Brexit activé : place aux négociateurs	62
2. Brexit : Quelle incidence sur la réglementation pharmaceutique ?	65
2.1 L'accès au marché.....	65
2.1.1.1 Les médicaments à usage humains	65
a) Les Autorisations de Mise sur le Marché au cœur du Brexit.....	65
b) Les médicaments orphelins.....	67
2.1.1.2 Les Dispositifs Médicaux (DM) et les Dispositifs de Diagnostic Médical In Vitro (DMDIV).....	72
2.2 La surveillance du marché.....	74
2.2.1 Le Brexit et la Pharmacovigilance.....	74
2.2.2 La surveillance de la fabrication et de la libération des lots des médicaments.....	78
2.2.3 La Directive des Médicaments falsifiés.....	86
IV. Conclusion	91
V. Références, bibliographie & webographie	96

Liste des tableaux

Tableau 1	Les différentes composantes de la Propriété Industrielle	Page 34
Tableau 2	Les différents enjeux des scénarii identifiés.	Page 45
Tableau 3	Les enjeux pharmaceutiques potentiels du scénario du Hard Brexit	Page 65
Tableau 4	Quelques exemples de contrefaçons identifiées depuis 2004	Page 67
Tableau 5	Les médicaments demeurent parmi les principaux produits exportés par le Royaume-Uni en 2016	Page 71

Liste des figures

Figure 1	Brexit : la carte des résultats de suffrage par circonscription.	Page 1
Figure 2	Les étapes du processus de retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne.	Page 4
Figure 3	Les dépenses du Royaume-Uni en matière de recherche et de développement par produit, tous les secteurs confondus, données de 2014.	Page 10
Figure 4	Le Royaume-Uni : deuxième pays à l'échelle de l'Union Européenne ciblé par les euro-financements.	Page 12
Figure 5	La recherche britannique et l'Union Européenne. Le rôle de l'UE dans la subvention de la recherche.	Page 12
Figure 6	L'industrie pharmaceutique tire une part importante de ses revenus du marché étasunien. Décalage des ventes entre l'Europe et les Etats Unis, année fiscale 2015.	Page 16
Figure 7	Le classement des cinq premiers pays de l'UE en matière d'essais cliniques commandités par l'industrie du médicament.	Page 21
Figure 8	Le nombre des essais cliniques menés par pays avec ou sans la collaboration européenne entre 2004 et 2016.	Page 22
Figure 9	Le nombre des essais cliniques conduits par état membre avec ou sans la collaboration européenne.	Page 23
Figure 10	La valeur de la livre sterling est à la baisse depuis l'annonce des résultats du référendum du 23 juin 2016.	Page 25
Figure 11	Le rebond de l'économie britannique stimulé par la dévaluation de la livre sterling.	Page 26
Figure 12	Accroissement des exportations de l'industrie pharmaceutique britannique face à la dévaluation monétaire de la livre sterling.	Page 27
Figure 13	La différence de l'influence de la chute de la livre sterling sur les revenus des firmes pharmaceutiques reportant leur activité en dollars américain et en euros.	Page 27
Figure 14	Le Royaume-Uni repousse l'arrivée du Sovaldi sur le marché britannique des médicaments.	Page 30

Figure 15	Le marché britannique du médicament : pronostic des ventes : 2015 – 2020.	Page 31
Figure 16	Les différentes étapes du choix de la nouvelle ville hôte de l'EMA.	Page 41
Figure 17	Calendrier pour la sortie britannique de l'Union Européenne.	Page 66
Figure 18	Une progression modérée a été observée en 2016 pour les entreprises pharmaceutiques s'engageant dans l'amélioration de l'accès aux médicaments.	Page 73
Figure 19	Une augmentation du nombre des entreprises s'engageant dans une politique tarifaire plus équitable a été observée en 2016 en comparaison avec l'année 2014.	Page 74
Figure 20	Les rapporteurs et co-rapporteurs désignés du Comité de l'évaluation des risques de pharmacovigilance par pays – année 2016.	Page 80
Figure 21	La structure de l'identifiant unique selon la Directive 2011/62/UE	Page 88
Figure 22	L'apposition du dispositif d'inviolabilité : nouvelle obligation réglementaire	Page 88
Figure 23	Les différentes possibilités de fabrication d'un étui en accord avec la directive 2011/62/UE.	Page 89
Figure 24	Le « Mean Normalised Citation Score » (MNCS) des travaux publiés dans le domaine de la recherche médicale.	Page 92
Figure 25	Le nombre des essais cliniques conduits par pays avec ou sans la collaboration d'un autre état membre de l'UE	Page 93
Figure 26	Le « Mean Normalised Citation Score » (MCNS) pour les travaux et les publications de la recherche médicale. Score des publications incluant ou non la collaboration entre l'Europe des 26 et le Royaume-Uni. La ligne horizontale indique la moyenne mondiale.	Page 94

Liste des abréviations et des acronymes

ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOC	Appellation d'Origine Contrôlée
AZ	AstraZeneca
BBSRC	Biotechnological and Biological Sciences Research Council
BIA	BioIndustry Association
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CDF	Cancer Drugs Fund
CE	Commission Européenne
CEE	Conseil des Communautés Européennes
CEEA	Communauté Européenne de l'Energie Atomique
CIP	Code Identifiant de Présentation
CJUE	Cour de Justice de l'Union Européenne
CMA	Autorité de la Concurrence et des Marchés
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CMS	Concerned Member State
DM	Dispositif Médical
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and healthcare
EEE	Espace Economique Européen
Efpia	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Medicines Agency
EUI	Economist Intelligence Unit
EU-QPPV	European Union - Qualified Person for Pharmacovigilance
FDA	Food and Drug Administration
GDP	Gross Domestic Product

GSK	GlaxoSmithKline
Inserm	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IGP	Indication Géographique Protégée
IGPIA	Indication Géographique pour les Produits industriels et Artisanaux
IRP	International Reference Pricing
JRC	Joint Research Center
JUB	Jurisdiction Unifiée du Brevet
LME	Liste modèle des Médicaments Essentiels
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MIA	Manufacturing and Importation Autorisation
MNCS	Mean Normalised Citation Score
MRA	Mutual Recognition agreements
MRC	Medical Research Council
NESTA	National Endowment for Science, Technology and Arts
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OEB	Office Européen des Brevets
OMC	Organisation Mondiale de Commerce
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Office National des Statistiques
PIB	Produit Intérieur Brut
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
QPPV	Qualified Person for PharmacoVigilance
R&D	Recherche et Développement
RDMC	Règlement sur les Dessins & Modèles Communautaires

RMC	Règlement sur les Marques Communautaires
RMS	Reference Member State
TFUE	Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne
TMC	Travel Management Companies
TSB	Technology Strategy Board
UDI	Unique Device Identifier
UE	Union Européenne
UK	United Kingdom
UKIPO	United Kingdom Intellectual Property Office
UKTI	United Kingdom Investment and Trade
UK-QPPV	United Kingdom - Qualified Person for Pharmacovigilance
WDA	Wholesale Distribution Authorisation
XEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary

« Au point de vue politique, il n'y a qu'un seul principe, la souveraineté de l'homme sur lui-même. Cette souveraineté de moi sur moi s'appelle Liberté. »

Victor Hugo (1802-1885)

Ecrivain, poète, romancier, dramaturge

Avant-propos

Le 23 juin 2016, le gouvernement britannique de David Cameron, a organisé un référendum afin de décider des futures relations qu'entreprendrait le Royaume-Uni avec l'Union Européenne (UE). Ce référendum connu mondialement sous le nom de "Brexit", une contraction des termes anglais (British Exit), désigne donc la sortie du Royaume-Uni de l'Union Européenne. Le jour du référendum, les citoyens britanniques devaient se prononcer sur leur souhait de rester membre de l'Union Européenne ou bien de ne plus en faire partie.

Considéré comme le plus important des référendums dans l'histoire du Royaume-Uni, le Brexit a révélé une tendance, voire une volonté britannique de quitter l'Union-Européenne. 52% de la population britannique avait voté pour une sortie de l'Union (Brexit campaigners) contre 48% qui, au contraire, avait souhaité de maintenir la position du Royaume-Uni au sein de l'Union Européenne (Bremain campaigners).¹

Le monde se réveilla ainsi sous le choc d'une décision surprenante des électeurs britanniques après communication des résultats du suffrage. Bien que ce référendum n'ait qu'une valeur consultative, ces répercussions ont été lourdement ressenties par le monde entier. En quelques heures seulement, après l'annonce des résultats référendaires, la valeur de la livre sterling a chuté à un niveau jamais connu depuis 1985, secouant ainsi la City et les bourses allemande et française.

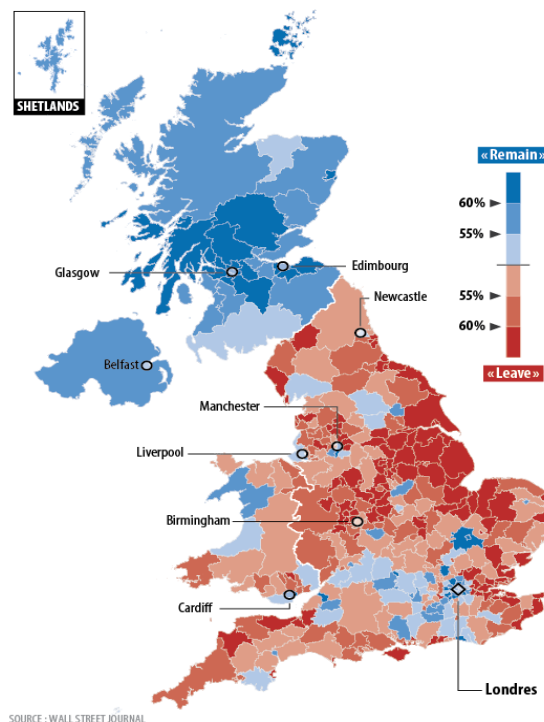


Figure 1: Brexit : la carte des résultats de suffrage par circonscription.

Le Royaume-Uni ainsi que le bloc européen vont donc devoir commencer une longue série de négociations pour décider des futures relations politiques, économiques et sociales qui lieront les deux entités après la sortie effective du Royaume-Uni de l'Union Européenne. Ces négociations complexes pourraient potentiellement durer plusieurs années. En attendant, le Royaume-Uni demeure membre de l'Union Européenne. Les lois ainsi que les valeurs sur lesquelles l'Union Européenne a été fondée continueront toujours à être appliquées, notamment en matière de la libre circulation des biens, des capitaux, des services et des personnes.

Vécus par les militants du « Brexain » comme une grande déception, les résultats du suffrage plongent ces derniers dans un profond désarroi. Ce scrutin a poussé certains membres du gouvernement britannique à la démission, laissant à leurs successeurs le lourd fardeau de conduire le Royaume-Uni vers un avenir plus prospère, plus stable, dans un environnement économique et politique assez contraignant et marqué par l'incertitude. Le premier ministre britannique, David Cameron, annonça le lendemain des résultats du suffrage son intention de démissionner. C'est son successeur Theresa May, membre du parti conservateur qui reprendra le flambeau le 13 juillet 2016.

Il en est de même pour Lord Jonathan Hill, commissaire européen à la stabilité financière, aux services financiers et à l'Union du marché des capitaux qui démissionna le 25 juin 2016, à la lumière des résultats du suffrage. Lord Hill fut remplacé par Valdis Dombrovskis, homme d'état et ex-premier ministre letton.

Ainsi, représenté par le président de la Commission Européenne Jean-Claude Juncker, le bloc européen s'est prononcé sur sa volonté de respecter les résultats du référendum et a fait part à la Communauté Européenne ainsi qu'au peuple britannique de son souhait de commencer le plus rapidement possible les négociations avec le Royaume-Uni.

Le gouvernement britannique va donc devoir activer l'article 50 du traité de l'UE (connu également sous le nom du traité de Lisbonne), un article qui encadre les modalités de retrait d'un état membre de l'Union Européenne. Le premier ministre britannique, Theresa May, a annoncé une probable activation de l'article 50 avant le printemps 2017.

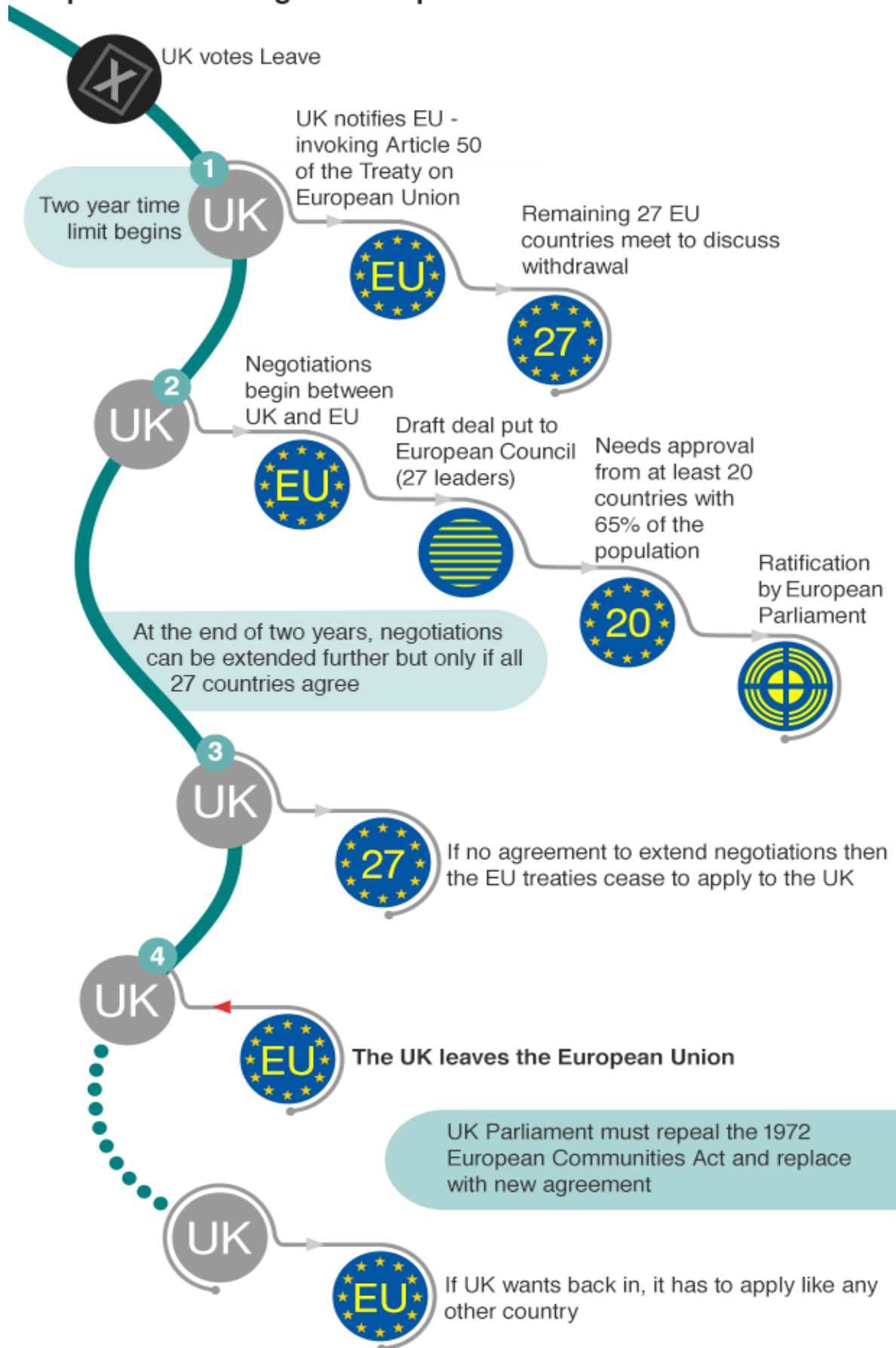
Les 27 états membres de l'Union Européenne doivent donc se réunir à l'issue de l'activation de l'article 50 du traité de Lisbonne et décider mutuellement des nouveaux accords qui lieraient le bloc européen au Royaume-Uni. Une fois l'article 50 activé, un délai minimal de 2 ans est requis avant d'entamer réellement les négociations avec l'UE. A cette étape du processus, le Royaume-Uni présentera un avant-projet de loi aux 27 chefs d'états du Conseil Européen qui s'engageront dans des discussions visant à modifier les traités européens existants relatifs aux relations euro-britanniques. Afin de pouvoir ratifier l'avant-projet et les propositions du

gouvernement britannique par le parlement européen, ces derniers doivent être adoptés *a minima* par 20 états membres représentant 65% de la population.

Au terme des 2 ans, les négociations entre le bloc européen et le Royaume-Uni pourront être prolongées sous réserve qu'un accord soit conclu à l'unanimité entre les 27 états membres. Si cette condition n'est pas remplie, et dans le cas de l'absence d'un accord visant à la prolongation des négociations, les traités européens cesseront d'être appliqués au Royaume-Uni ; ce dernier se retirera donc de l'Union.

Dans ce cas, le parlement britannique devra abroger l'acte d'adhésion aux Communautés Européennes (connu également sous le nom du traité de Bruxelles de 1972) qui sera remplacé par les nouveaux accords bilatéraux post-Brexit.¹

Steps to UK leaving the European Union



Source : BBC

Figure 2 : Les étapes du processus de retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne

I. Introduction

En coulisse, les entreprises s'inquiètent et s'agitent à l'issue des résultats référendaires. La confusion règne et l'incertitude affole les investisseurs. L'un des secteurs économiques phares du Royaume se trouve menacé par l'instabilité politique et économique générée par le Brexit depuis le 23 juin 2016 : il s'agit du secteur de l'industrie pharmaceutique. Opérant dans un système globalisé et ciblant un marché international, ce secteur - aux contours très particuliers - sera l'un des plus concernés par le Brexit.

Afin de mieux évaluer l'impact du retrait britannique de l'Union Européenne sur l'industrie du médicament, il faudrait d'abord définir l'industrie pharmaceutique et situer cette dernière dans l'économie britannique.

1. Qu'est-ce que l'industrie pharmaceutique ?

L'industrie pharmaceutique est un élément clé des systèmes de santé. Elle englobe de nombreux services et métiers et est représentée par des entreprises privées (que l'on appelle les laboratoires pharmaceutiques) ou publiques. Le rôle de ces entreprises privées et publiques est de découvrir, mettre au point, fabriquer et commercialiser des produits de santé au service de la santé humaine et animale. (Gennaro, 1990).

L'industrie pharmaceutique s'appuie essentiellement sur la recherche et le développement des médicaments et des produits de santé dans le but de traiter ou de prévenir des affections ou des pathologies diverses. Le progrès de la science et de la technologie a catalysé la découverte et la mise au point des produits de santé plus sûrs et aux effets indésirables réduits. Spécificité et efficacité sont dans le collimateur des biologistes moléculaires, chimistes, pharmacologues et toxicologues pour augmenter la puissance et l'efficacité des médicaments.

L'industrie pharmaceutique possède la particularité de subir l'influence de plusieurs facteurs : économiques, sociaux, politiques et scientifiques. L'industrie pharmaceutique privée est en effet présente sur les marchés nationaux et multinationaux. Elle se doit donc de respecter les spécificités locales notamment les lois, directives et règlements, les politiques de remboursement et l'accès au marché.

Les textes de loi ainsi que la politique en matière pharmaceutique, les groupes de travail, les groupes de pression et des intérêts privés tel que le syndicat de l'industrie pharmaceutique sont tous des facteurs interdépendants qui influent directement sur la découverte, la mise au point, la fabrication et la commercialisation des médicaments.

Nous allons dans ce qui suit nous intéresser à l'impact politique et économique du Brexit sur l'industrie pharmaceutique au sein de l'Europe.²

2. Place de l'industrie pharmaceutique britannique dans l'économie européenne : diagnostic

Le Royaume-Uni est un acteur incontournable dans le domaine de la santé, ce dernier est considéré comme un des géants mondiaux de l'industrie du médicament. Générant des revenus annuels estimés de 60 milliards de livre sterling dont la moitié est destinée à l'export, les entreprises pharmaceutiques britanniques affichent plutôt de bons résultats. Doté de prestigieuses universités et de centres de recherche réputés mondialement, le Royaume-Uni attire les meilleurs chercheurs, scientifiques et cliniciens des quatre coins de la planète. Cette main d'œuvre diversifiée a ainsi permis à l'industrie pharmaceutique, employant près de 220.000 personnes, de bénéficier d'un brassage culturel et de créer un environnement propice à la recherche et à l'innovation.

Nous comprenons mieux pourquoi ce secteur est si primordial pour le système de santé publique britannique « National Health Service - NHS ». Sa contribution à la prospérité économique du Royaume-Uni est primordiale : classé deuxième plus grand marché après celui des Etats-Unis, le marché du médicament britannique est l'un des plus importants au monde, à tel point qu'il a été qualifié comme le joyau de la couronne de l'économie britannique par l'ex premier ministre David Cameron (*"The life science industry is truly a jewel in the crown of our economy"* David Cameron).³

Par ailleurs, la production pharmaceutique britannique génère à elle seule une valeur ajoutée brute de 13 milliards de livres sterling ce qui lui a permis de devancer les états membres de l'Union Européenne, à l'exception de l'Allemagne. De plus, l'industrie pharmaceutique britannique affiche la valeur ajoutée brute par employé la plus élevée de n'importe quel autre secteur de haute technologie.⁴

3. Impact du Brexit : les interrogations soulevées

Avec un secteur économique solide et d'intérêt national majeur, le gouvernement britannique s'apprête à affronter les conséquences économiques de son choix politique. Cette décision obligeant le Royaume-Uni à prévoir une multitude de propositions à soumettre au Parlement Européen, devrait prendre en considération l'ampleur des enjeux de l'industrie du médicament. Mais, jusqu'à quel point les militants du Brexit et les décideurs politiques protégeront-ils les intérêts de l'industrie pharmaceutique britannique et par conséquent ceux de leurs pays ?

Il est très important de rappeler que l'industrie du médicament compte parmi les industries les plus encadrées au monde. Aucune étape du circuit du médicament, de sa conception jusqu'à sa commercialisation, n'échappe à des exigences pharmaceutiques draconiennes. L'impact du Brexit sur la réglementation pharmaceutique, en matière d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et en matière d'essais cliniques, par exemple, est considérable. Quel sera donc le sort des médicaments commercialisés selon la procédure centralisée ? L'accès au soin en général et aux médicaments en particulier sera-t-il perturbé pour les patients britanniques ? Quel impact le Brexit aura-t-il sur la recherche et le développement des médicaments ? Quel sera le sort de la main d'œuvre étrangère au Royaume-Uni ? Sera-t-elle amenée à se dissoudre ? Jusqu'à quel point le Royaume-Uni continuera-t-il à influencer sur la conception de la réglementation pharmaceutique ? Quels intérêts stratégiques le siège de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) représente-t-il pour les britanniques ? Ces derniers risqueront-ils de le perdre ? Les firmes pharmaceutiques multinationales seront-elles toujours aussi motivées pour cibler le marché britannique ? Quelles pourraient être les conséquences du Brexit sur le marché du médicament et sur le pricing ? Comment le Royaume-Uni protégera-t-il les intérêts de l'industrie pharmaceutique en termes de propriété intellectuelle ? La cours des brevets sera-t-elle menacée par une relocalisation post-Brexit ? L'Europe craindra-t-elle la menace d'un "effet domino" suite aux résultats référendaires ?

Comme nous le constatons, le Brexit soulève de nombreuses interrogations. Tout au long de ce travail, nous analyserons l'impact du Brexit sur l'industrie pharmaceutique en Europe au gré des résultats du sondage du 23 juin 2016. Nous exposerons ainsi le bilan des retombées du Brexit en abordant dans un premier temps les répercussions les plus certaines pour finir avec celles plus spéculatives en se focalisant sur les évènements qui ont eu lieu durant la période d'octobre 2016 à décembre 2017.

PARTIE I

**Les conséquences apparentes
du Brexit sur l'industrie
pharmaceutique :
Diagnostic et état des lieux**

Période d'octobre 2016 à décembre 2017

« Ce qu'il faut chercher, c'est une fusion des intérêts des peuples européens et non pas seulement le maintien de l'équilibre de ces intérêts. »

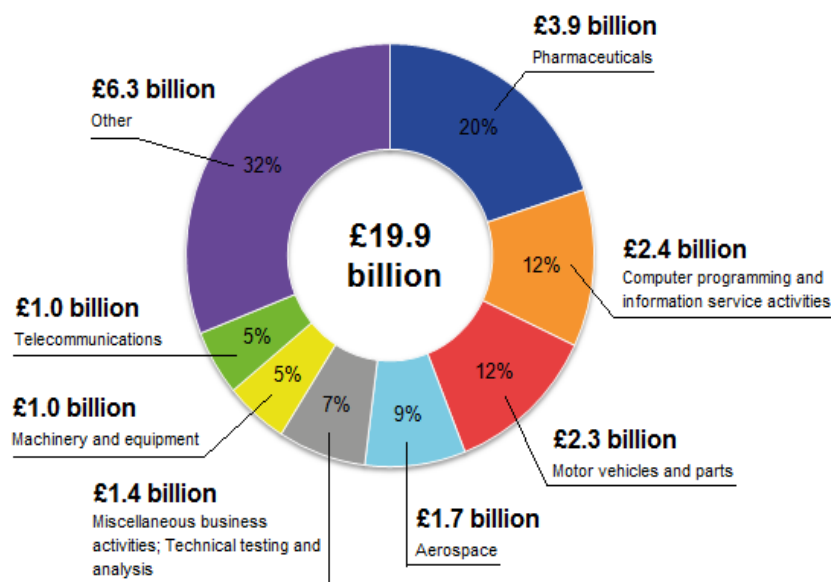
Jean Monnet (1888-1979)

Fonctionnaire international français

II. Les conséquences apparentes du Brexit sur l'industrie pharmaceutique : diagnostic et état des lieux (Période d'octobre 2016 à décembre 2017)

1. L'avenir post-Brexit de la recherche et du développement, quid de la main d'œuvre étrangère ?

Selon les experts, l'industrie du médicament britannique dispose de tous les moyens lui permettant de rivaliser avec l'industrie américaine, leader en matière de marché pharmaceutique.⁴ Afin de promouvoir cet avantage compétitif majeur, toutes les mesures sont prises par le gouvernement britannique. Les investissements conséquents des firmes pharmaceutiques britanniques reflètent le poids et la position qu'occupent ces dernières sur les scènes nationale et internationale notamment en termes de recherche et de développement.



Source: ONS, UK Gross domestic expenditure on research and development: 2014.

Figure 3 : Les dépenses du Royaume-Uni en matière de recherche et de développement par produit, tous secteurs confondus, données de 2014.

Classé deuxième pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) disposant d'un pool considérable de chercheurs et de scientifiques, le Royaume-Uni, doté de son fameux triangle d'or (Londres, Oxford, Cambridge) regroupant plusieurs universités prestigieuses, convoite les cerveaux les plus brillants en matière de recherche et de développement.⁴ Cependant, cette situation florissante de la recherche scientifique britannique semble être menacée par le Brexit. A ce sujet, les experts se prononcent déjà sur

les conséquences cataclysmiques que ce retrait aurait sur la recherche et le développement au sein du secteur pharmaceutique britannique.

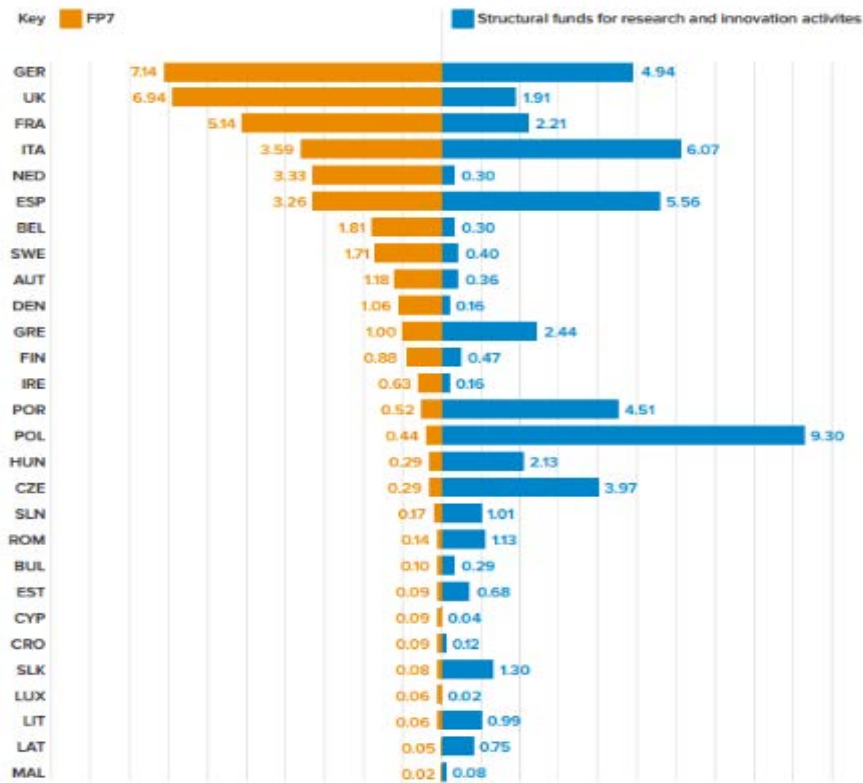
En effet, trois enjeux majeurs ont été identifiés comme pouvant menacer la recherche et le développement au Royaume-Uni ⁵ :

- ✓ L'éligibilité des institutions de recherche britanniques à attirer les fonds d'investissements européens.
- ✓ La capacité de la R&D britannique à se procurer les meilleurs chercheurs et scientifiques.
- ✓ La continuité d'une collaboration internationale post-Brexit.

a- L'éligibilité des institutions de recherche britanniques à attirer les fonds d'investissements européens

Depuis son adhésion à l'Union Européenne en 1973, le Royaume-Uni a toujours été la cible des financements conséquents de la Communauté Européenne. Ces financements ont été spécialement destinés à stimuler la recherche. Entre l'année 2007 et 2013, par exemple, le Royaume-Uni a reçu de la part de l'Union Européenne des subventions destinées à promouvoir la R&D et l'innovation d'une valeur de 8.8 milliards d'euros contre une contribution nationale estimée à 5.4 milliards d'euros. De plus, c'est à l'euro-financement que les établissements d'enseignement supérieurs britanniques doivent en partie le succès de leurs recherches scientifiques.⁶

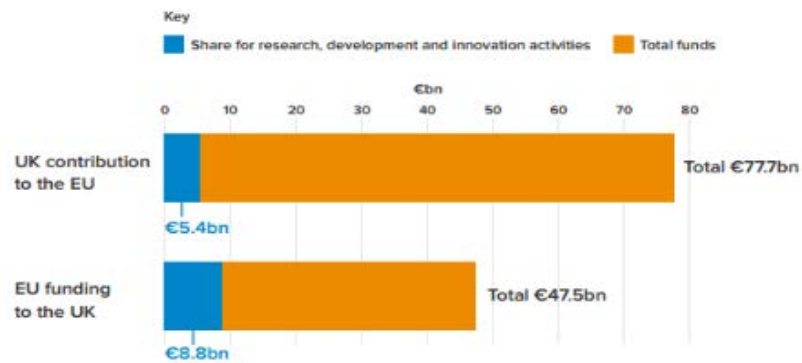
Distribution of EU expenditure on research, development and innovation (Framework Programme 7 and structural funds) in EU-28 countries. 2007 – 2013 (€ billion).



Royal Society – UK research and the European Union

Figure 4 : Le Royaume-Uni : deuxième pays à l'échelle de l'Union Européenne ciblé par les euro-financements.

Flow of funds between the UK and EU 2007 – 2013 (€ billion).*



Royal Society – UK research and the European Union

Figure 5 : La recherche britannique et l'Union Européenne. Le rôle de l'UE dans la subvention de la recherche.

L'adhésion à l'Union Européenne a permis au Royaume-Uni d'accéder à un large programme de recherche nommé "**Horizon 2020**" (2014-2020). Il s'agit d'un programme de financement européen entièrement dédié à la recherche et à l'innovation et qui cible trois priorités essentielles : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les défis sociaux.

En optant pour le Brexit, le Royaume-Uni risque d'être privé de ces fonds de financements européens. Ce risque, qui n'a visiblement pas échappé au gouvernement britannique, a poussé le Chancelier de l'Echiquier, Philip Hammond, à assurer la continuité des euro-financements du programme "Horizon 2020", pour tous les projets qui ont obtenu un accord avant le retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne.⁶

Par ailleurs, la réduction des fonds supportant les coûts de recherches et de développement déposséderait les scientifiques et les chercheurs britanniques d'environ 1 milliard de livre sterling par jour. Cette régression dans les investissements a violemment heurté le tissu économique du Royaume-Uni. Selon *Scientists for Britain*, le Brexit aurait perturbé environ 40 projets de développement du programme "Horizon 2020".

Parallèlement à "Horizon 2020", un autre programme ciblant la promotion de la recherche et de l'innovation et s'étalant sur la même période, a vu le jour grâce aux fonds structurels et d'investissements européens.

Armé d'un budget s'élevant à 90 millions de livre sterling, cet euro-programme a soutenu 275 projets de l'Université de Birmingham et a permis à l'Université de Manchester de se doter d'une nouvelle infrastructure qui est l'Institut National de Graphène (The National Graphene Institute). Consacré pleinement à la recherche, cet édifice représente un exemple éloquent du fruit de la collaboration à l'échelle de l'Union. La contribution importante de l'Europe (23 millions de livres sterling) est venue compléter d'une façon considérable les investissements du gouvernement britannique (38 millions de livre sterling).⁷

La pluralité des ressources de financement dont a bénéficié le Royaume-Uni, fut le moteur d'une synergie qui est longtemps restée dans les coulisses de la puissance de la recherche britannique créant ainsi un environnement entrepreneurial avide d'attirer une main d'œuvre compétente.

De plus, les projets européens de recherche ont longtemps constitué un premier pas vers l'accès à des nouveaux marchés et une opportunité de collaborer avec de nouveaux partenaires. Par ailleurs, ces 43 années d'adhésion à l'Union Européenne ont conféré au Royaume-Uni une importante influence sur les décisions politiques touchant notamment la législation et la fixation des nouveaux standards.⁵

Grâce à la libre circulation des personnes, l'Union Européenne a offert au Royaume-Uni la possibilité de collaborer avec les meilleurs chercheurs et scientifiques d'Europe et de se doter ainsi d'une redoutable main d'œuvre.

Regardons le passé et souvenons-nous du référendum suisse intitulé "Contre l'immigration de masse" de 2014, où le vote des électeurs suisses a conduit à la limitation des afflux d'immigrés, notamment européens. En appliquant une nouvelle réforme en matière de politique étrangère, la Suisse a ainsi atteint l'un des piliers sur lesquels l'Union Européenne a été fondée : la restriction de la libre circulation, notamment celle des personnes. De ce fait, le bloc européen sanctionna la Suisse, en interdisant son accès au programme "Horizon 2020". Cette sanction qui a poussé la Suisse à négocier, a restreint son accès au programme de recherche. Le scénario suisse pourrait très probablement se reproduire en cas de Brexit, d'autant que la limitation de la libre circulation est au cœur des discussions référendaires.⁴

b- La capacité de la R&D britannique à se procurer les meilleurs chercheurs et scientifiques

Avec une restriction touchant notamment la politique étrangère selon le scénario du "Hard" ou du "Soft Brexit", le Royaume-Uni souffrirait d'une raréfaction de main d'œuvre qualifiée. Les résultats référendaires laissent augurer une baisse de l'attractivité du marché du travail britannique et seraient attentatoires à la R&D, à l'industrie pharmaceutique et au système de santé britanniques.⁸

La contribution de la main d'œuvre étrangère dans ces trois secteurs est très importante : l'enseignement supérieur britannique compte près de 17% d'universitaires et de chercheurs issus de l'Union Européenne. Les centres de recherche britanniques les plus notables tels que l'institut Beatson de la recherche pour le cancer compte un effectif important en termes de main d'œuvre non britannique : 50% des chercheurs sont euro-citoyens et 28% sont ressortissants de pays non membres de l'Union Européenne.

Avec un parti conservateur à la tête du gouvernement britannique prônant la limitation de l'immigration étrangère, les scientifiques britanniques ripostent et mènent une campagne favorable au maintien de la position du Royaume-Uni au sein de l'UE.

Opérant dans un système globalisé, la diminution de l'attractivité du marché du travail britannique influencerait négativement sur l'industrie du médicament en privant cette dernière de la valeur ajoutée que constitue le talent des chercheurs et des scientifiques étrangers.⁴

D'autre part, le National Health Service (NHS) serait un autre secteur impacté par les résultats référendaires. En effet, le NHS tire sa force essentiellement d'une main d'œuvre étrangère

issue majoritairement de l'Union Européenne, 55.000 professionnels de santé et environ 80.000 assistants sociaux sont des euro-citoyens. Cet effectif considérable démontre que le Royaume-Uni ne forme pas suffisamment de professionnels de santé britanniques pour faire face aux besoins croissants de sa population^{9 10 11}. Compte tenu de la longueur du cursus universitaire médical, le Royaume-Uni sera dans l'incapacité à combler de façon immédiate cette carence. La prise en charge et l'accès au soin du patient britannique pourraient s'en trouver limités.

L'environnement politique nébuleux dû en partie au refus du gouvernement britannique de prendre des engagements et des positions clairs quant au sort de la main d'œuvre étrangère hautement qualifiée, laisse jaillir des tensions et ramène à la surface le clivage que vit actuellement le Royaume-Uni.^{4 8}

2. Exemple de la biotechnologie pharmaceutique

L'adhésion du Royaume-Uni à l'UE a longtemps et fortement façonné la compétitivité de la biotechnologie pharmaceutique britannique. D'ailleurs, la synergie apportée à la fois par les euro-programmes de financement, la redoutable main d'œuvre européenne et étrangère, ainsi que les mesures incitatives prises par le gouvernement en faveur des industries pharmaceutiques, ont contribué mutuellement à l'essor de la biotechnologie pharmaceutique au Royaume-Uni, classant ce secteur au deuxième rang après les Etats-Unis.¹²

Nous allons donc prendre comme exemple la biotechnologie pharmaceutique afin d'illustrer l'influence que pourrait avoir le Brexit sur ce secteur.

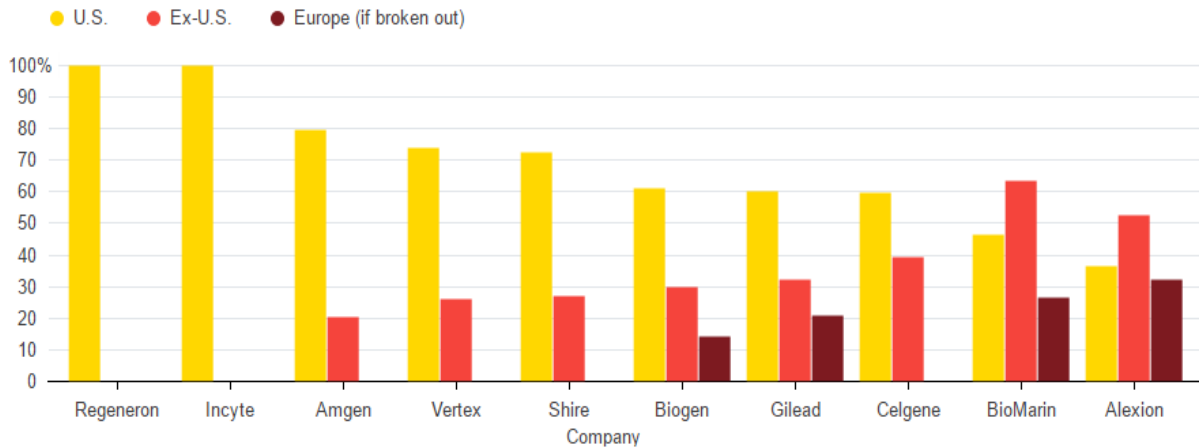
2.1 Diagnostic

Ayant bénéficié d'une stratégie gouvernementale solide en matière de recherche et de développement pendant les années Blair et de la stabilité des marchés d'avant 2008, les entreprises pharmaceutiques des biotechnologies se concentrent autour du triangle d'or qui leur fournit le combustible nécessaire à l'élaboration des produits innovants permettant le maintien de la position britannique en matière de recherche et de développement.

En effet, la biotechnologie pharmaceutique constitue pour l'économie britannique un véritable fer de lance. Ce secteur occupe à l'échelle internationale la deuxième position et se place à l'échelle de l'Europe comme leader économique détenant 30% du chiffre d'affaires mondial. Sur le plan national, trois régions britanniques monopolisent 79% du chiffre d'affaires des entreprises de biotechnologies pharmaceutiques, à savoir l'Écosse, le Sud-Est (Cambridge, Oxford, Southampton) et le Nord-ouest (Manchester, Liverpool). En ajoutant la région de

Londres, ce chiffre atteint 87% du chiffre d'affaires global, 73% des emplois et 74% des entreprises du secteur.

Le Royaume-Uni, doté de quelques niches d'excellence à forte valeur ajoutée, s'attelle à maintenir sa position malgré les nombreuses interrogations que soulève le Brexit.¹²



Source: Bloomberg

Figure 6 : L'industrie pharmaceutique tire une part importante de ses revenus du marché étasunien. Décalage des ventes entre l'Europe et les Etats Unis, année fiscale 2015¹³

Le Royaume-Uni compte plus de 4000 entreprises dont la majorité est représentée par des jeunes start-ups et des PME qui se sont pleinement engagées dans cette voie : Oxford Nanopore, Oxtem, EvOx, Vaccitech, Immunocore et Adaptimmune sont des exemples éloquentes de start-ups qui illustrent le succès et la puissance de la biotechnologie pharmaceutique britannique.

Comme nous l'avons brièvement exposé, les facteurs ayant contribué à l'essor de la biotechnologie pharmaceutique britannique sont multiples. En effet, ce secteur en pleine mouvance doit son succès en partie aux **mesures gouvernementales** et aux **rouages publics** mis en place. Ainsi, dès 1997, les discours des gouvernements travailliste et de coalition se sont penchés sur l'avenir de l'innovation au Royaume-Uni.

Depuis, la biotechnologie pharmaceutique est soutenue par plusieurs entités à la fois gouvernementales et non gouvernementales. Chacune apporte une valeur ajoutée visant à la promotion de la biotechnologie pharmaceutique britannique et toutes deux dessinent le paysage de ce secteur.¹²

- **Les entités gouvernementales**

- ✓ **Les ministères**

Le Ministère britannique des Entreprises, de l'Innovation et des Compétences (*Department of Business Innovation and Skills*) soutient la biotechnologie pharmaceutique en finançant la recherche publique au sein des universités et des centres de recherche, avec des orientations préférentielles vers le secteur privé.

- **Les entités publiques non gouvernementales**

Parmi les entités publiques non gouvernementales nous retrouvons :

- ✓ **Les Conseils de Recherche Britanniques**

En effet, ces derniers concentrent un effectif considérable de conseils actifs dans le secteur des biotechnologies pharmaceutiques, citons à titre d'exemple :

- le Conseil de Recherche pour les Sciences Biologiques et Biotechnologiques, (*Biotechnological and Biological Sciences Research Council*, BBSRC)
 - le Conseil de Recherche pour les Sciences Médicales, (*Medical Research Council*, MRC), équivalent britannique de l'INSERM en France (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale),

- ✓ **Le Comité Stratégique pour la Technologie** (*Technology Strategy Board*, TSB)

Ce comité cible spécialement la valorisation de l'innovation. Notons par ailleurs l'existence de trois réseaux thématiques permettant le transfert de connaissance dans le secteur de la biotechnologie : *Knowledge Transfer Network*, *Health Tech and Medicines* et *Chemistry Innovation*.

- ✓ **Le Conseil de l'Investissement et du Commerce au Royaume-Uni** (*UK Trade and Investment*, UKIT)

Equivalent britannique de « UbiFrance » et « Invest In France », cette entité promeut l'excellence des travaux britanniques à la fois à l'échelle nationale et internationale.

- ✓ **La Fondation Nationale pour la Science, la Technologie et les Arts** (*National Endowment for Science, Technology and Arts*, NESTA)

Collaborant étroitement avec l'Association Britannique du Capital Risque (*British Venture Capital Association*) et les *Business Angels*, cette fondation apporte principalement le soutien financier aux start-ups dans les phases précoces de leur développement, et dont les activités sont orientées préférentiellement vers les sciences du vivant, les technologies de pointe et les biotechnologies.

Parallèlement à ces institutions, la biotechnologie pharmaceutique britanniques tire sa force grâce à la présence d'un réseau de **sociétés savantes**. En effet, trois sociétés savantes cohabitent au Royaume-Uni et s'engagent toutes dans le secteur de la biotechnologie : la *Royal Society of Science* (l'Académie des Sciences), la *Royal Society of Chemistry* (l'Académie de Chimie) et l'*Academy of Engineering* (l'Académie des Sciences de l'Ingénieur).

Outre ces entités, le **secteur associatif** confère un véritable pouvoir de lobbying défendant les intérêts de l'industrie pharmaceutique de la biotechnologie à travers des associations notables telles que « l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* » (ABPI, l'Association de l'Industrie Pharmaceutique Britannique), la « *BioIndustry Association* » (BIA, l'Association pour les Bioindustries).

La synergie apportée par les rouages publics d'une part et les associations et les sociétés savantes d'autre part, a ardemment contribué à la prospérité des biotechnologies pharmaceutiques britanniques.¹²

2.2 Pronostic

Inquiets quant à l'influence du Brexit sur la biotechnologie pharmaceutique, les analystes évoquent le risque de récession dont pourraient pâtir les industries pharmaceutiques de biotechnologie. En effet, cette récession, menaçant de durer un certain temps, risquerait d'enrayer l'essor de l'économie britannique générée jusqu'à lors par ce secteur et d'en suspendre l'activité.

En effet, la biotechnologie pharmaceutique repose essentiellement sur trois piliers fondamentaux dont elle tire essentiellement son succès : la Recherche et Développement (R&D), la main d'œuvre étrangère hautement qualifiée et les financements à la fois nationaux et européens favorisant le développement des jeunes PME et start-ups.

Ces trois piliers mêmes, semblent constituer la préoccupation majeure des observateurs.

2.2.1 La maîtrise du flux migratoire

S'inscrivant sur la liste des priorités majeures du gouvernement conservateur prônant le Brexit, la maîtrise du flux migratoire dégraderait l'image du pays en faisant surgir un sentiment « anti-

immigration ». Ce sentiment découragerait ainsi les talents intéressés jusqu'à lors par le Royaume-Uni.⁸

Ciblée spécifiquement par le vote en faveur du Brexit, la migration des talents étrangers - perçue par le gouvernement britannique comme 'nocive' - sera sans doute étroitement maîtrisée. Cette régression de la main d'œuvre étrangère présente selon les experts un risque élevé pour l'économie britannique.¹⁰

S'attelant à maintenir sa compétitivité dans un environnement dont les contours politiques et économiques sont encore vagues, le Royaume-Uni sera contraint de multiplier ses efforts pour attirer les cerveaux les plus brillants. La sélection des talents hautement qualifiés sanctionnera d'emblée les ressortissants non britanniques. De plus, la réduction substantielle de l'immigration sera très inconfortable pour une industrie telle que l'industrie pharmaceutique qui opère dans un environnement globalisé.¹⁴

Par ailleurs, le maintien de la position du Royaume-Uni comme acteur important à l'échelle internationale dépendra donc inévitablement de l'ouverture de la communauté scientifique britannique sur le monde.

L'isolement de l'industrie pharmaceutique britannique en général et de l'industrie des biotechnologies en particulier, sera sans doute un obstacle pour l'avancée d'un secteur si vital pour l'économie.

2.2.2 La réduction des ressources financières octroyées à la biotechnologie pharmaceutique

Le climat financier et économique post-Brexit présente une considération capitale pour le gouvernement britannique.

En effet, la perte de plusieurs milliards de livres en matière de financement risquerait de ralentir le développement des start-ups et des PME britanniques. La jeunesse de ces entreprises et leur dépendance au soutien financier de l'Etat ainsi qu'aux liens forts de BtoB tissés avec les entreprises extérieures partenaires leur permettant de développer leurs propres produits, expliquent leur fragilité économique face au Brexit.

Ces jeunes entreprises pourraient se trouver menacées par une dissolution en cas de coupure claire et nette avec leurs principaux partenaires (représentés majoritairement par des sociétés implantées au sein du marché unique).

Afin de contrer cette menace de dissolution, ces entreprises émergentes pourraient délocaliser leurs activités vers des états de l'Europe continentale dont les programmes de subvention et les aides financières sont plus facilement accessibles. La délocalisation protégera ainsi les

parts de marché détenues au sein du marché intérieur important économiquement tant en volume qu'en valeur.

Par la suite, l'exode des entreprises britanniques émergentes mais fortement compétitives, compromettrait la position économique du Royaume-Uni qui sera considéré comme un second marché. Par ailleurs, cette menace risquerait également de réduire la puissance des grandes entreprises britanniques, principales concurrentes des entreprises américaines telles que Amgen, Biogen et Gilead.

2.2.3 La perte du statut « full provider » du Royaume-Uni concernant les réglementations européennes touchant le domaine de la R&D

Enfin, à la lumière des négociations post-Brexit, le secteur de la biotechnologie pharmaceutique doit œuvrer étroitement pour maintenir une collaboration à l'échelle continentale.

Face à cette situation, les communautés scientifiques britannique et européenne doivent jouer un rôle proactif pour maintenir et renforcer cette collaboration.

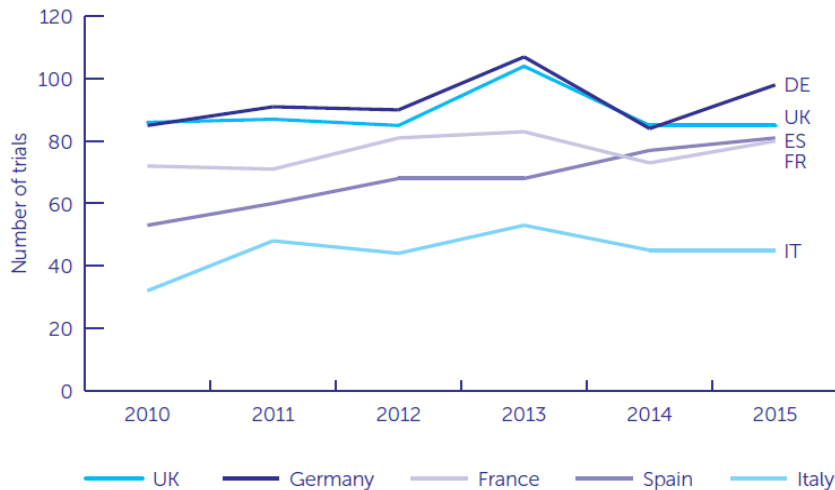
Les négociations à venir ont une importance critique pour le développement de la biotechnologie pharmaceutique. Toute réduction dans les financements, dans l'interaction scientifique et l'harmonisation de la réglementation pourrait s'avérer délétère sur le développement des médicaments innovants au sein du Royaume Uni et de l'Union Européenne.

3. Les essais cliniques britanniques : force de l'UE ?

Le Royaume-Uni joue un rôle clé en matière d'études cliniques. Ce dernier a été le pionnier en termes d'essais cliniques randomisés et continue d'ailleurs d'être le précurseur des nouvelles méthodologies dans ce domaine à travers l'Union Européenne.

Avec l'Allemagne et les Pays-Bas, et grâce à ses unités de recherche, le Royaume-Uni est considéré comme l'un des marchés les plus attractifs en matière d'études cliniques en Europe. A l'échelle communautaire, ce dernier détient le nombre le plus élevé des essais de phase I et se hisse au deuxième rang, après l'Allemagne, pour les études cliniques de la phase II et III selon les données de l'Association de l'Industrie Pharmaceutique Britannique (ABPI). Par ailleurs, le Royaume-Uni est l'un des cinq états membres de l'Union Européenne responsables de la conduite d'un nombre important d'essais cliniques en lien avec les pathologies cancéreuses, les maladies cardiovasculaires, les troubles mentaux et musculo-squelettiques.

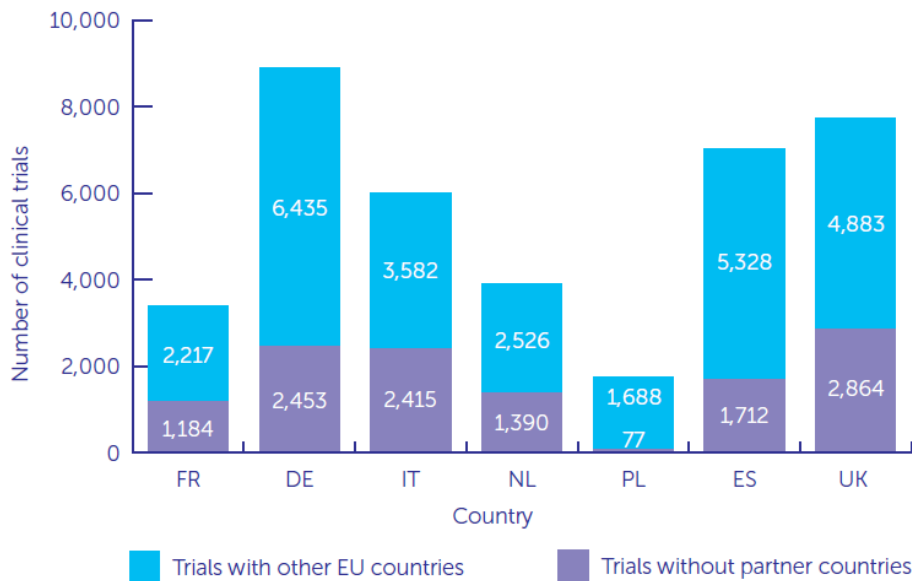
En outre, le Royaume-Uni a contribué activement à la conception de la méthodologie de conduite des essais cliniques et a également mis au point des programmes de formation dédiés aux nouveaux états membres qui ont rejoint l'Union Européenne, tels que la Pologne et la Hongrie. Enfin, le Royaume-Uni occupe la deuxième position, après l'Allemagne, en matière d'essais cliniques commandités par l'industrie du médicament (figure 7).¹⁵



Source: Clarivate Analytics. Open for innovation: UK Biopharma R&D Sourcebook (2016)

Figure 7 : Le classement des cinq premiers pays de l'UE en matière d'essais cliniques commandités par l'industrie du médicament.

De plus, l'analyse des essais cliniques (conduits à l'initiative des chercheurs cliniciens ou menés par l'industrie pharmaceutique) répertoriés dans la base de données européenne d'essais cliniques (EudraCT) témoigne de la contribution considérable du Royaume-Uni dans ce domaine. En effet, ce dernier détient le nombre le plus important d'essais cliniques à l'échelle nationale (n=2.864) et possède le troisième plus grand nombre d'essais cliniques pan-européens (n=4.883) après l'Allemagne (n=6.435) et l'Espagne (n=5.328) (figure 8).

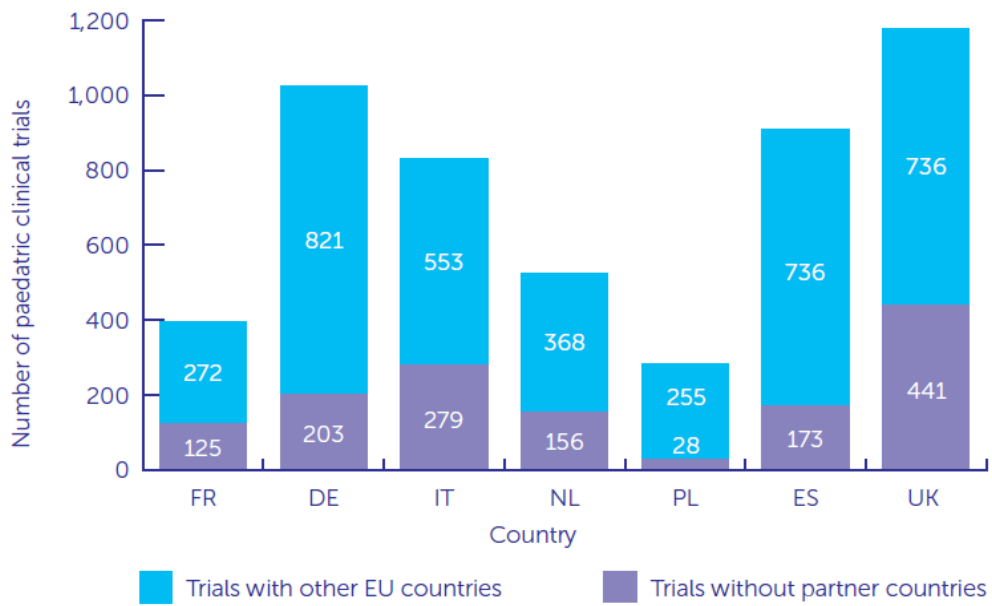


Source: Technopolis Group; European Clinical Trials Database

Figure 8 : Le nombre des essais cliniques menés par pays avec ou sans la collaboration européenne entre 2004 et 2016.

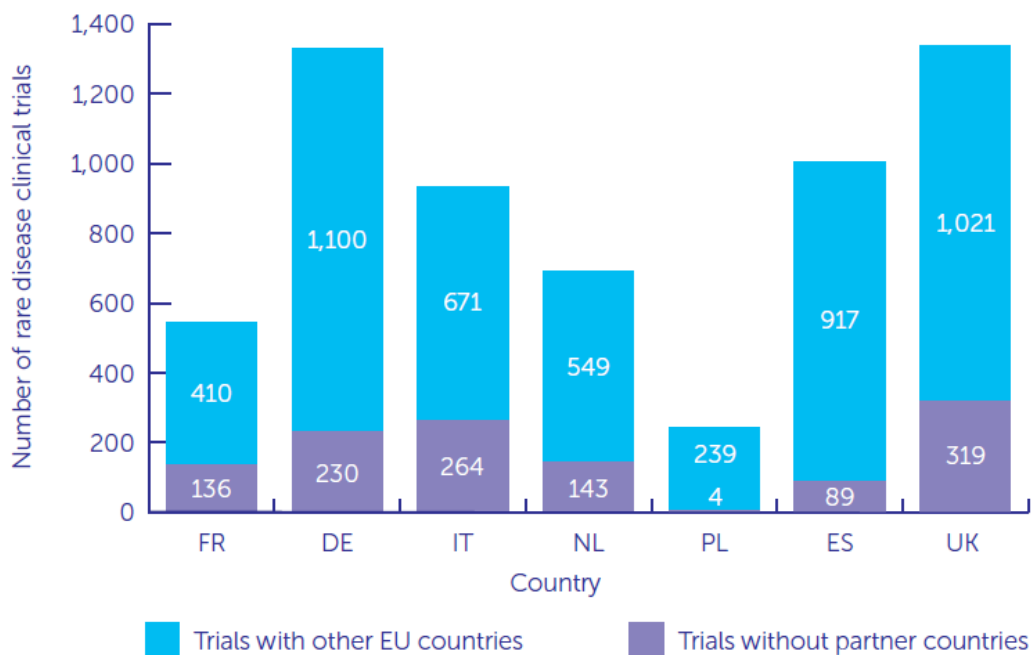
Par ailleurs, il est à noter que le Royaume-Uni participe activement aux essais cliniques pédiatriques (n=1.193) et à ceux orientés vers les pathologies orphelines (n=1.349) à l'échelle communautaire et nationale. La majorité de ces études cliniques est réalisée en revanche en collaboration étroite avec les autres pays membres de l'UE (figure 9) : le faible effectif des populations recrutées dans ces études, ainsi que le caractère rare des pathologies orphelines étudiées constituent les deux principaux obstacles dans la conduite de ces essais cliniques rendant ainsi leur nationalisation très complexe.¹⁵

(a) Paediatric trials



Source: Data analysis: Technopolis Group; Data source: European Clinical Trials Database (January 2017)

(b) Rare disease trials



Source: Data analysis: Technopolis Group; Data source: European Clinical Trials Database (January 2017)

Figure 9 : Le nombre des essais cliniques conduits par état membre avec ou sans la collaboration européenne. (a : en matière d'essais cliniques pédiatriques – b : en matière de pathologies orphelines).

L'expertise dont dispose le Royaume-Uni et sa contribution majeure en termes d'essais cliniques pan-européens ont fait de lui un acteur incontournable dans le domaine de la recherche. La puissance de la R&D britannique, la main d'œuvre hautement compétente et qualifiée, la qualité de l'enseignement dispensé au Royaume-Uni, les structures mises en place par le gouvernement britannique et par l'Union Européenne ainsi que la collaboration scientifique à l'échelle communautaire sont tous des facteurs qui expliquent l'efficacité et la performance britannique dans le domaine des essais cliniques.

Dans le cas où les négociations du Brexit désavantageraient voire excluraient le Royaume-Uni de la R&D et des essais cliniques de l'Union Européenne, l'Europe des médicaments sera inéluctablement affaiblie. Ceci conduirait donc à une division au sein du continent européen qui serait certainement néfaste à la fois pour la science et le patient en Europe.¹⁶

4. Le Brexit est-il dangereux pour l'économie britannique ?

“Brexit signifie Brexit et nous en ferons un succès”, avec de tels propos, Theresa May semble être bien armée pour faire face aux conséquences économiques du Brexit.¹⁷

Violemment frappée par le Brexit, la livre sterling subit, depuis l'annonce des résultats référendaires, une dévaluation importante obligeant les experts à prendre les conséquences économiques du Brexit très au sérieux. Cette dévaluation de la livre sterling estimée à son plus bas niveau depuis 2009, semble avoir une influence non négligeable sur l'économie à l'échelle européenne et internationale.^{18 19}

Avec une probable future période de récession et une monnaie à la baisse, la livre sterling accuse le Brexit.

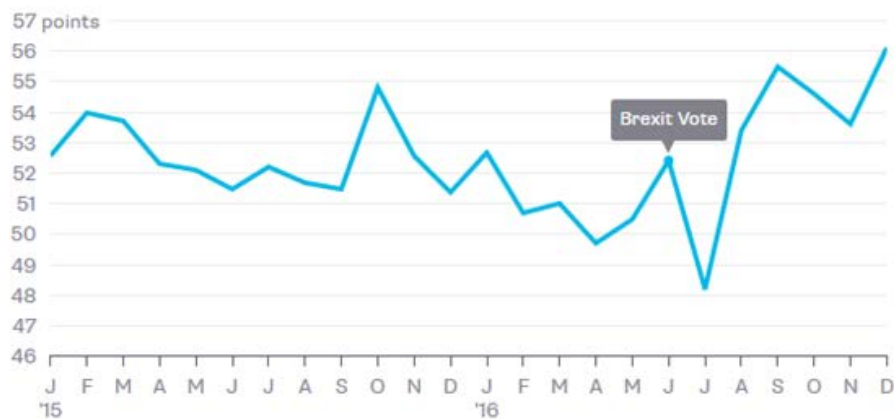
4.1 La dévaluation de la livre sterling : chance ou calamité ?



Source: Bloomberg

Figure 10 : La valeur de la livre sterling est à la baisse depuis l'annonce des résultats du référendum du 23 juin 2016.

Le déclin de la valeur monétaire britannique face à l'euro et au dollar américain, laisse les experts et les économistes inquiets quant à l'attractivité financière du Royaume-Uni. Cependant, et contrairement aux prévisions des analystes, la dévaluation de la livre sterling serait fructueuse, du moins à court terme, pour les multinationales siégeant au Royaume-Uni.¹⁹



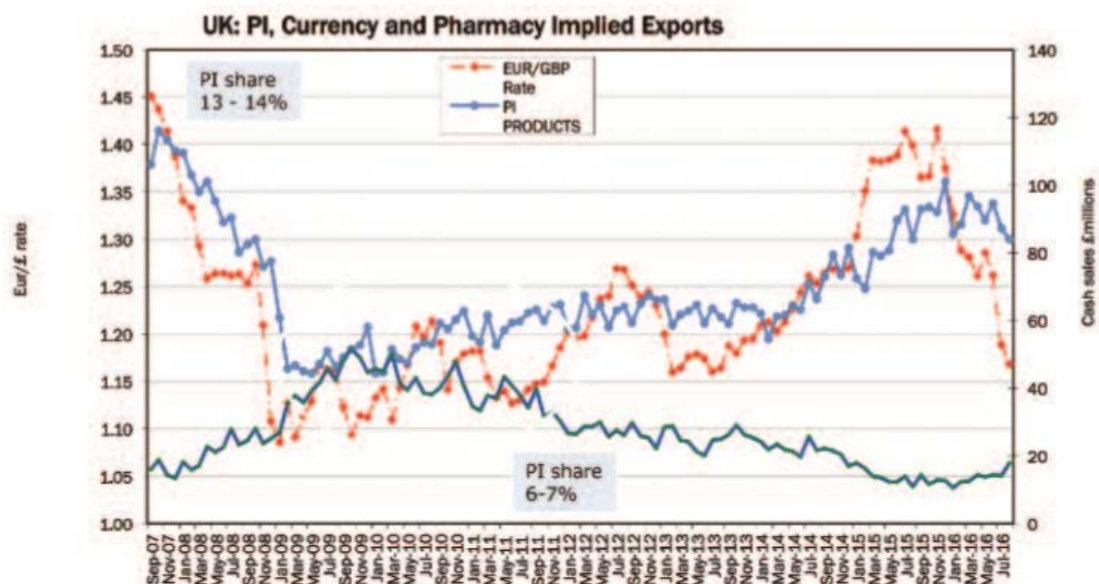
Source: IHS Markit via Bloomberg
(A reading above 50 signals expansion)

Figure 11 : Le rebond de l'économie britannique stimulé par la dévaluation de la livre sterling.

Comment l'instabilité de l'environnement économique pourrait-elle dynamiser les multinationales de l'industrie pharmaceutique britannique ?

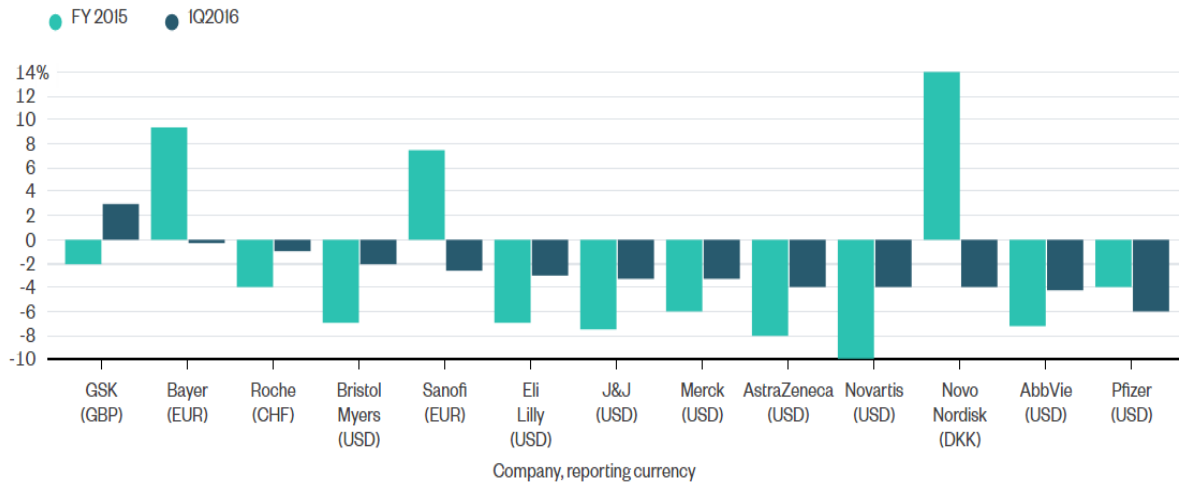
Moyennant près de 4% en termes de volume et 6% en termes de valeur, le Royaume-Uni a toujours été considéré comme un importateur net dominant. Avec une monnaie fortement dévaluée facilitant ainsi les exportations, le Royaume-Uni s'apprête à inverser cette tendance.⁴

Afin d'accroître leur compétitivité, de nombreuses multinationales britanniques dont les firmes pharmaceutiques vedettes tels que GlaxoSmithKline (GSK) et AstraZeneca (AZ) tirent profit de la baisse de la valeur monétaire de la livre sterling en augmentant leur activité à l'export. Subséquemment, la diminution du taux de change s'est accompagnée d'une diminution des taux de marge des importateurs des produits britanniques notamment en Europe et aux États-Unis.^{4 11}



Source : QuintilesIMS Supply Chain Management

Figure 12 : Accroissement des exportations de l'industrie pharmaceutique britannique face à la dévaluation monétaire de la livre sterling.



Bloomberg Intelligence

Figure 13 : La différence de l'influence de la chute de la livre sterling sur les revenus des firmes pharmaceutiques reportant leur activité en dollars américain et en euros¹³.

Cependant, le revers des exportations massives des firmes pharmaceutiques britanniques se niche principalement dans l'atrophie des stocks nationaux qu'elles peuvent engendrer. Cet accroissement des exportations laisserait inévitablement place à une pénurie qui réduirait l'accès des patients aux médicaments.

Pour faire face à cette pénurie, le Royaume-Uni se réfugierait dans l'augmentation des importations des médicaments et des produits de santé venant des pays exportateurs ayant une monnaie à forte valeur financière, ce qui conduirait indirectement à l'installation d'une inflation importante.

Outre cette problématique soulevée par le Brexit, la baisse de l'attractivité et de la compétitivité du marché du travail au Royaume-Uni représente une autre conséquence qui dessinera dorénavant le contour de la situation économique britannique post-Brexit.

A en croire les économistes, la baisse des salaires aurait un impact négatif sur le Produit Intérieur Brut (PIB). En effet, le pronostic établi par l'Economist Intelligence Unit (EIU) annonce une baisse du PIB estimée à 6%, situant ainsi le Royaume-Uni en dessous du référentiel de 2020.

Jusqu'à lors, l'industrie pharmaceutique semble avoir été relativement peu affectée par les conditions macroéconomiques liées au Brexit. Néanmoins, les dépenses en matière de santé représentent environ 10% du PIB britannique et elles ne seront pas à l'abri d'une chute éventuelle de ce dernier. Selon l'EIU, les répercussions sur l'économie post-Brexit se traduiront par une baisse de 4,8% des dépenses de santé par rapport à ce qu'elles auraient dû être en 2020. Ceci contraindrait donc le Royaume-Uni à afficher une économie de 10

milliards de livres sterling qui viendrait s'ajouter aux 22 milliards d'économie d'efficacité déjà réalisée.

Pour affronter ce déficit et assurer la viabilité du NHS, le gouvernement britannique envisage de maîtriser les coûts à travers l'application d'une politique nationale d'austérité budgétaire. Ces contraintes majeures, représentées à la fois par l'économie budgétaire supplémentaire et la politique d'austérité, feraient certainement pression sur le système de santé britannique et l'industrie pharmaceutique.⁴

S'accompagnant d'une diminution du budget national octroyé aux médicaments, la politique d'austérité mènerait à des accords tarifaires plus restrictifs et conduirait l'Autorité de la Concurrence et des Marchés (CMA) à appliquer une politique plus agressive en matière de fixation des prix.²⁰

Introduit depuis l'année 1957, l'accord conclu entre le gouvernement britannique et l'industrie pharmaceutique, qui s'est concrétisé par le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme** (PPRS), établit une stratégie quinquennale permettant la fixation des prix des médicaments au Royaume-Uni. Avec une fin d'application prévue dès janvier 2019, date à laquelle les négociations bilatérales entre Bruxelles et Londres devraient être clôturées, le PPRS actuel adopté semble protéger, à premier abord, les prix des médicaments au Royaume-Uni. Toutefois, il ne faut pas omettre que les pressions économiques exercées sur le National Health Service (NHS) pourraient se répercuter sur les prix des médicaments au sein du Royaume-Uni même.²¹

L'austérité budgétaire à laquelle fait face le Royaume-Uni s'est concrétisée en partie par le durcissement de l'évaluation de l'intérêt thérapeutique de certaines classes médicamenteuses prôné à la fois par le NHS et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Les anticancéreux par exemple représentent une classe thérapeutique ciblée par le NICE. Une fois approuvés par le Cancer Drugs Fund (CDF), leur mise sur le marché demeure essentiellement tributaire de la décision de la seconde évaluation rendue par le NICE. Ainsi, en durcissant parallèlement l'évaluation du rapport coût-efficacité, les médicaments ayant démontré un ratio faible voire insuffisant seront *de facto* exclus par le NICE.

Jugé très onéreux, l'Everolimus, un anticancéreux développé par le laboratoire Novartis et coûtant plus de 200.000 livres par cycle et par patient, ne figure plus sur la liste des médicaments remboursés par le NICE. Pour les mêmes raisons, plusieurs médicaments semblent être menacés par ces mesures de restriction budgétaire.

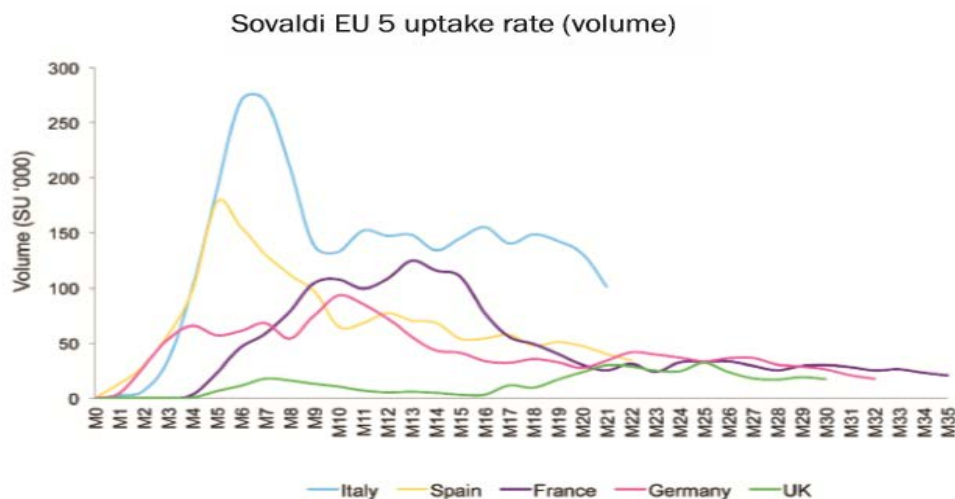
Rendu disponible par le Cancer Drugs Fund, l'Imbruvica (ibrutinib), molécule indiquée dans le traitement des cancers du sang et développée par le laboratoire Janssen, pourrait également subir le même sort.

Depuis l'application de cette politique rendue plus rigoureuse, l'évaluation du rapport coût-efficacité donne du fil à retordre pour les entreprises pharmaceutiques. En effet, ces dernières sont de plus en plus contraintes à négocier des accords avec le NHS en vue de l'obtention d'un remboursement. Le géant pharmaceutique Pfizer a essuyé deux refus avant d'aboutir à un accord fixant le coût du Xalcori (Crizotinib) (anticancéreux indiqué dans le traitement du cancer du poumon) à 51.000 livres par patient. Dans la même logique, le laboratoire britannique AstraZeneca a dû baisser le coût mensuel de son traitement contre le cancer des ovaires, Lymparza (olaparib), de 4200 livres.²⁰

Les pressions financières exercées sur le NHS cumulées à la longueur et à la complexité des processus réglementaires régissant l'accès au marché des médicaments, risqueraient de prolonger davantage l'accès aux soins et par conséquent pénaliser le patient britannique. L'antirétroviral révolutionnaire contre l'hépatite C, Sovaldi (Sofosbuvir), en est le meilleur exemple.

Alors que la France tente d'élargir l'ouverture du droit au traitement contre l'hépatite C, avec un coût de traitement fixé à 41.000 euros à la fin de l'année 2014, le Royaume-Uni proclame, dans une mesure de réduction des dépenses de santé, la limitation du budget consacré aux patients touchés par cette pathologie infectieuse.

Bien que ce médicament soit inscrit sur la Liste modèle des Médicaments Essentiels (LME) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les patients au Royaume-Uni semblent faire face à une politique de triage adoptée par le gouvernement britannique. En effet, le NHS a restreint le nombre de patients pouvant bénéficier du traitement à 10.000 patients par an seulement, en attendant l'arrivée des traitements concurrents moins onéreux.^{4 20}



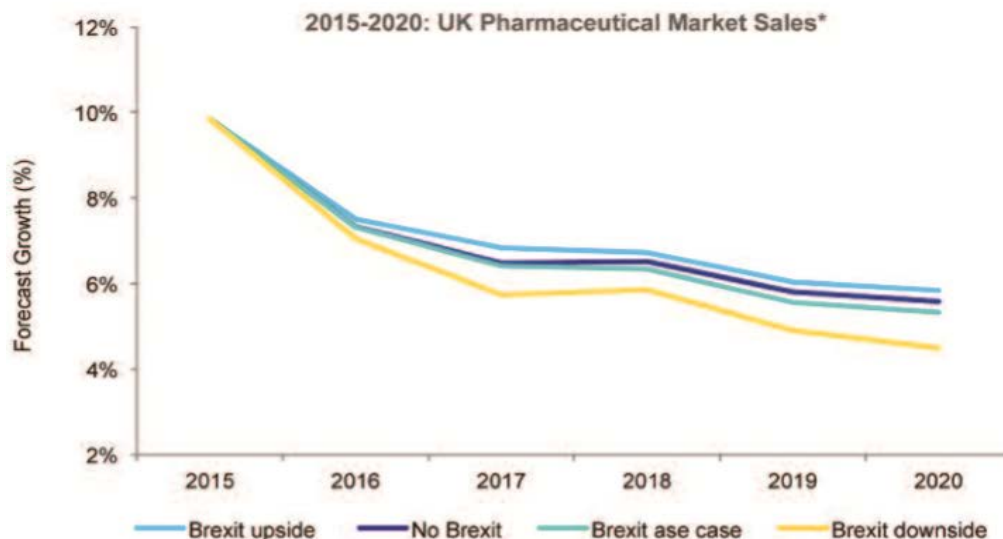
Source : QuintilesIMS MIDAS

Figure 14 : Le Royaume-Uni repousse l'arrivée du Sovaldi sur le marché britannique des médicaments.

Les mesures de restriction budgétaire envisagées par le Royaume-Uni prévoient donc la mobilisation de toutes les strates composant le système de santé britannique ; le National Institute for health and Care Excellence (NICE) procède à une révision plus stricte du rapport coût-efficacité des médicaments, le gouvernement encourage vivement l'utilisation plus ample des génériques et les autorités de santé durcissent l'évaluation des dossiers d'autorisations de mise sur le marché et par conséquent, l'approbation des nouveaux médicaments. En revanche, les mesures prises antérieurement par le Royaume-Uni, visant à accélérer la commercialisation des médicaments nouveaux ou onéreux, pourraient donc s'en trouver repoussées.

En réponse à ces mesures, les multinationales de l'industrie pharmaceutique risqueraient d'écarter le Royaume-Uni de la liste des pays ciblés par les lancements des nouveaux médicaments.

Réunis, ces éléments laissent augurer une décroissance des ventes réalisées par l'industrie pharmaceutique à l'horizon de l'année 2020.⁴



Source: QuintilesIMS Market Prognosis (at ex-manufacturer price levels, excluding rebates and discounts).

Figure 15 : Le marché britannique du médicament : pronostic des ventes : 2015-2020.

4.2 Le Brexit : catalyseur du marché des fusions acquisitions

Stimulées par le vote en faveur du Brexit, les opérations de fusions acquisitions à l'échelle britannique et européenne ont augmenté. Selon une étude sur les perspectives du marché européen conduite par CMS et MergerMarket au deuxième trimestre de l'année 2016 et ayant impliqué les dirigeants de 170 entreprises et 60 fonds de « *private equity* », le marché des fusions acquisitions serait en plein essor.

Alors que seulement 23% des dirigeants interrogés avant le 23 juin 2016 se déclaraient moins optimistes qu'un an auparavant concernant l'activité au sein du marché européen des fusions-acquisitions, cette proportion a bondi à 90% après le scrutin.

Selon cette étude, la dévaluation de la livre sterling qui a conduit à une baisse des prix et par conséquent une baisse de la valeur financière des entreprises, peut être perçue comme un facteur principal de motivation aux fusions acquisitions dans près de 90% des cas. De ce fait, les investisseurs internationaux manifestent une volonté positive à l'égard du marché des fusions acquisitions : plusieurs opérations transfrontalières sont attendues en Europe pour l'année en cours avec un accroissement tant en volume qu'en valeur.

Suivi par les TMC (Travel Management Companies) (43%) et le secteur des biens de consommation (29%), le secteur industriel et chimique se montre à la tête des secteurs dont les entreprises et les fonds de *private equity* envisagent des acquisitions (44%).²² Les firmes pharmaceutiques, notamment celles britanniques, convoitent les investisseurs. A ce titre, plusieurs entreprises du médicament explorent des offres de rachat ou ont déjà été acquises par des investisseurs étrangers. Martindale Pharma, Morningside Pharmaceuticals Ltd, Ziarco Pharma Ltd sont des entreprises d'origine britannique qui envisagent une reprise avec des sommes allant de 264 millions à 1 milliard de dollars américains.²³

5. La perte de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

L'Europe des 28 a longtemps permis au Royaume-Uni de bénéficier d'une position privilégiée en plaçant ce dernier comme un état acteur dans la réglementation pharmaceutique (*full provider*). Or, cette influence considérable des décisions qui lui a été conférée serait certainement mise en jeu par les futures orientations que sous-entendait le long discours du 17 janvier 2017 de Theresa May optant ainsi pour le « Hard Brexit ».²⁴

5.1 La perte du statut « full provider » du Royaume-Uni

La pluralité et la synergie des institutions à l'échelle de l'Union Européenne, tels que la Commission Européenne, le Parlement Européen, l'Agence Européenne des Médicaments

(EMA), l'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and healthcare) ont rendu possible la mutualisation des efforts dans le domaine pharmaceutique permettant une meilleure compréhension des différents enjeux du médicament que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité. Ces institutions communautaires ont permis de forger ainsi une solide expertise à ce propos. La négociation d'un « Hard Brexit » pourrait exclure le Royaume-Uni de ces institutions et compromettre ainsi la participation britannique aux programmes et aux projets de loi encadrant les médicaments.

La capitale britannique abrite l'une des plus importantes institutions du médicament de l'Union Européenne. Il s'agit de l'Agence Européenne des Médicaments créée en 1995. Selon l'Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), l'implantation de l'EMA au sein du Royaume-Uni a conféré à l'autorité de santé nationale britannique « The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency » (MHRA) une importante influence notamment en matière de réglementation des médicaments. Outre cette influence, ces 22 années de cohabitation et de collaboration entre ces deux entités ont renforcé, voire amélioré, l'engagement et le leadership que joue actuellement l'autorité de santé britannique dans le contexte européen global en matière de réglementation. Le Brexit rend donc peu plausible la capacité du MHRA à maintenir ce niveau d'influence. Cependant, en quittant définitivement l'Union Européenne, le Royaume-Uni réveillera le potentiel de son propre agent régulateur.⁴

Selon les experts, la diminution de l'influence britannique sur la réglementation des médicaments en cas d'accord bilatéral de libre-échange pourrait pousser l'Agence Européenne des Médicaments à tenter un rapprochement avec son homologue américain : la Food and Drug Administration (FDA) afin de créer un organe de réglementation mondial. Selon les analystes, ce rapprochement pourrait être qualifié de bénéfique dans la mesure où plusieurs pays s'alignent de plus en plus à la réglementation états-unienne. Cependant, les experts ne partagent pas tous le même avis : l'alignement sur la réglementation américaine est jugé très complexe, car cette dernière est très différente de celle européenne. Il est donc très probable que le Royaume-Uni continue son adhésion à la réglementation européenne.

S'abstenant de s'exprimer au sujet d'un éventuel projet de rapprochement avec l'Agence Européenne des Médicaments, la FDA a affirmé néanmoins qu'en cas de Brexit, cette dernière continuera à collaborer avec l'autorité de santé britannique (MHRA) comme elle le fait à l'heure actuelle, mais également avec d'autres organes de réglementation comme la Suissmedic, l'autorité de santé suisse qui ne fait pas partie de l'Agence Européenne des Médicaments.²⁵

A contrario, l'Agence Européenne des Médicaments n'a émis aucun commentaire à ce propos. En effet, la Commission de contrôle des institutions caritatives de l'Angleterre et du Pays de Galle (Charity Commission for England and Wales) a émis en 2011 une première directive

nationale visant à interdire formellement aux institutions de santé britanniques (tels que l'Agence Européenne des Médicaments, les Collèges royaux médicaux britanniques ainsi que les universités du Pays de Galle) de se prononcer au sujet des élections et des référendums. Afin de prévenir l'engagement politique de ces institutions à plus grande échelle, la Commission a publié le 7 mars 2016 un amendement à cette directive permettant ainsi d'étendre cette interdiction à l'ensemble des référendums européens dont, implicitement, le Brexit.

D'ailleurs, les critiques qui ont ciblé la Commission de contrôle (concernant l'interdiction des institutions de santé d'exprimer leur opinion à l'égard du Brexit) ont poussé cette dernière à amender la directive publiée tout en précisant clairement que : « *l'implication publique dans le débat (le référendum de la sortie du Royaume-Uni de l'Union Européenne) se transformera en une activité politique, si l'engagement peut raisonnablement être perçu comme influent sur les résultats* ». De plus, cet amendement stipule que les institutions de santé pourront, uniquement par dérogation à la règle générale, s'engager dans une activité politique concernant le Brexit. En revanche, malgré la modification de ce texte de loi, la crainte des institutions de santé britanniques de subir les représailles de leur avis politique est restée omniprésente.²⁶

5.2 La relocalisation du siège de l'EMA

Outre ces aspects révélés par le Brexit, ce dernier soulève la question de la relocalisation de l'Agence Européenne du Médicament. En effet, aucun règlement ne fixe les critères concernant l'implantation des administrations européennes et encore moins les « réimplantations ». A l'heure actuelle, ce cas de figure n'a pas encore été anticipé par l'article 50 du traité de Lisbonne.

Inéluctable, la relocalisation devra donc être décidée par un accord commun des états membres. A cet égard, des états comme la France, l'Italie, l'Allemagne, l'Espagne, la Suède et le Danemark ont officiellement fait acte de candidature pour accueillir l'Agence Européenne du Médicament. Toutefois, les tiraillements et les négociations que suscitera le transfert du siège de l'EMA risqueraient d'allonger les échéances.²⁷

A en croire les économistes de la santé, il est jugé peu probable que des pays traditionnels tels que la France ou l'Allemagne soient désignés. L'affaire accablante du Mediator, le discrédit de l'expertise médicale française que cette dernière a engendré ainsi que la difficulté rencontrée par l'ANSM en matière de communication et d'anticipation des crises - comme l'a démontré l'affaire Levothyrox® - semblent fragiliser la candidature de la France. En revanche, les pays nordiques ayant fait leur preuve grâce aux compétences et à l'expertise démontrés

sur le plan scientifique ainsi que sur les questions d'éthique et d'intégrité, auraient davantage de chance d'accueillir le nouveau siège de l'EMA.

De plus, il ne faut pas omettre que l'Agence Européenne du Médicament concentre un effectif considérable d'experts qui exercent leur activité sous le statut de « fonctionnaire international ». Le changement de siège priverait sans doute le Royaume-Uni des compétences de cette main d'œuvre hautement qualifiée.

Conscientes de l'impact négatif que représente la relocalisation du siège de l'EMA, des associations reconnues représentant le corps pharmaceutique se sont mobilisées pour défendre et protéger le système réglementaire de l'Agence Européenne du Médicament.

A travers une lettre collective adressée à la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission Européenne, trois associations ont fait part aux gouvernements des états membres des différents enjeux à prendre en considération avant le choix définitif de l'état qui, une fois le Royaume-Uni retiré de l'UE, hébergera le nouveau siège de l'EMA.

Les signataires de cette lettre que sont la **Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques** (efpia), l'**Association Européenne des Bioindustries** (EuropaBio) et l'association « **medicines for europe** » fixent en effet six facteurs déterminants devant être pris en considération dans le choix de la nouvelle ville hôte de l'EMA.²⁸

Parallèlement et dans le but de prévenir l'hémorragie dont pourrait pâtir l'Agence, le Professeur Guido Rasi, Directeur exécutif de l'EMA, a également alerté les responsables politiques sur le risque d'une réduction massive (estimée à 50% environ) du nombre des fonctionnaires exerçant leur activité au sein de l'Agence si l'implantation de cette dernière était assurée par une ville « indésirable ».

Nous allons donc exposer l'ensemble des critères identifiés dont le but est d'assurer le bon fonctionnement du processus réglementaire permettant l'accès des nouveaux médicaments au marché et le maintien de ceux anciennement enregistrés.²¹

Critère n°1 : La capacité de la future autorité nationale de santé à apporter son soutien à l'EMA

Tout au long de ces années d'adhésion à l'UE, le MHRA a joué un rôle capital dans le système réglementaire européen.

Principal contributeur en termes d'évaluation des dossiers centralisés et non centralisés, l'autorité de santé britannique a longtemps apporté à l'Union son appui en mettant à la disposition de ses homologues européens son expertise de pointe. De plus, le Royaume-Uni

dispose de nombreux laboratoires de contrôle qui peuvent être mobilisés afin d'apporter un soutien supplémentaire à certains états membres.

Compte tenu du poids considérable apporté par l'autorité de santé britannique, la future autorité nationale de santé s'apprêtant à accueillir le siège de l'EMA doit pouvoir être en mesure de collaborer étroitement avec l'ensemble des états membres et renforcer son leadership dans un contexte européen global.

Critère n°2 : La pérennité de l'autorité nationale de santé en question

En effet, malgré l'accroissement de la charge de travail que pourrait susciter le transfert du siège de l'EMA, ceci ne doit en aucun cas impacter la performance de l'autorité nationale de santé de l'état membre désigné notamment en ce qui concerne la gestion des activités réglementaires non centralisées notamment la gestion des procédures de reconnaissance mutuelle et celles décentralisées. Ce choix ne doit pas entraver le fonctionnement du système réglementaire national permettant le maintien des autorisations de mise sur le marché octroyées selon la procédure nationale.

Enfin, la prise en charge financière relative à l'accroissement des besoins de l'autorité nationale de santé s'apprêtant à collaborer étroitement avec l'EMA, relèvera du gouvernement de l'état membre en question. Ce dernier doit être en capacité de traiter et de répondre efficacement à l'augmentation des besoins engendrée par le transfert du siège de l'EMA.

Critère n°3 : La mise à disposition d'un nombre suffisant d'experts afin d'assurer les évaluations

La communauté scientifique de l'état membre s'apprêtant à accueillir le site de l'EMA doit être en mesure de fournir un nombre suffisant d'experts recouvrant les différents champs et expertises scientifiques.

Critère n°4 : L'emplacement du nouveau site de l'EMA

L'emplacement du nouveau site de l'Agence devra par ailleurs tenir compte des infrastructures permettant le bon fonctionnement de l'EMA. Les capacités aéroportuaires de la nouvelle adresse permettant ainsi de répondre aux besoins spécifiques de l'autorité de santé européenne sont à ce titre capitales. De même, la présence et la disponibilité des locaux permettant de tenir des réunions et des rencontres avec les comités d'experts des états membres, les promoteurs et l'ensemble des parties prenantes, devraient également être prises en considération.

Critère n°5 : L'accessibilité et la connectivité

La nouvelle ville accueillant l'Agence Européenne du Médicament doit pouvoir être en mesure d'offrir à la fois un réseau de transport efficace et de qualité, une capacité hôtelière suffisante et un personnel avec des compétences linguistiques solides compte tenu du caractère international qui distingue cette institution européenne.

Critère n°6 : La minimisation des perturbations pouvant affecter le personnel de l'Agence

Outre ces aspects, la décision du transfert du siège de l'EMA doit rendre possible l'accueil des enfants du personnel dans les établissements scolaires. Elle doit également permettre à leurs conjoints et enfants de bénéficier d'une couverture sociale de qualité et faciliter leur insertion au marché du travail.

5.3 Les enjeux économiques

Enfin, les enjeux économiques que risque Londres sont de taille : la raison essentielle derrière l'implantation des entreprises pharmaceutiques nippones au Royaume-Uni était principalement la recherche d'une proximité avec l'Agence Européenne du Médicament. Selon le ministère japonais des affaires étrangères, la relocalisation de l'EMA, signifierait la perte de l'attractivité de Londres en termes de développement pharmaceutique, ce qui déboucherait sur une baisse du budget octroyé à la R&D ainsi qu'une diminution de l'effectif de la main d'œuvre issue de l'Europe continentale.⁴

5.4 L'Agence Européenne du Médicament et les Autorités Nationales de santé : vers une redistribution de la charge de travail post-Brexit

Dans le but d'anticiper les retombées du Brexit sur le système réglementaire en Europe, l'Agence Européenne du Médicament a tenu le 27 avril 2017 une réunion d'information ouvrant ainsi le débat avec les autorités compétentes de santé des Etats Membres de l'UE et de l'EEE au sujet de la conduite à tenir concernant notamment l'évaluation et la surveillance du marché des médicaments dans l'Europe des 27.

En effet, l'EMA a préconisé d'initier la collaboration et le partage entre les états membres de l'Union Européenne sur la base du scénario le plus pessimiste prévoyant l'arrêt de l'implication britannique à l'Agence Européenne du Médicament et la discontinuité de l'adhésion du Royaume-Uni à la charpente réglementaire régissant les médicaments dans l'Union Européenne dès le 30 mars 2019.

Apaisé par la bonne volonté et l'engagement des Etats Membres pour intensifier les efforts et explorer de nouvelles options de collaboration, le Directeur Général de l'EMA s'est montré confiant quant au devenir des discussions dans l'aboutissement du partage de la charge de travail post-Brexit.

En effet, le Professeur Guido Rasi voit dans l'importance de l'expertise dont dispose le réseau de l'Agence Européenne du Médicament une opportunité de rationaliser son fonctionnement, de développer son potentiel et de permettre à l'Agence de remplir efficacement ses missions. Cette démarche devrait permettre la cartographie de la capacité actuelle et future du réseau de l'EMA ainsi que l'identification des lacunes potentielles. Elle devrait également améliorer la performance de ce réseau dans des domaines de compétences bien déterminés et appuyer par la suite les possibilités de formation du personnel de l'Agence.

Les principes généraux de la répartition de la charge de travail entre les différents états membres devront tenir compte des enjeux suivants ³⁰ :

- la garantie de la pérennité des activités assurées jusqu'à lors par l'EMA,
- le maintien de la qualité et de la robustesse de l'évaluation scientifique,
- la garantie du respect des calendriers réglementaires engageant l'EMA,
- la garantie du maintien de la connaissance : d'une part à travers l'utilisation du savoir acquis et d'une autre part à travers la transmission et le partage de ce dernier,
- la garantie de la facilité de la mise en place des décisions prises par l'EMA,
- la garantie de la viabilité de l'EMA à la fois à court et long termes.

La garantie de la pérennité des activités assurées par l'EMA

Afin de répondre le plus possible aux enjeux précédemment identifiés, l'EMA a mis au point un plan de poursuite des activités prévoyant trois niveaux de priorités et catégorisant les différentes missions en fonction de leur impact sur la santé publique et leur influence sur le fonctionnement de l'Agence.

Dans ce qui suit, nous allons évoquer les différentes activités et missions qui ont été priorisées par l'Agent régulateur européen pour minimiser les perturbations post-Brexit.³¹

Catégorie 1 : cette catégorie priorise les activités et missions de l'EMA dont le maintien s'avère crucial pour éviter toute perturbation qui aurait un effet délétère sur la santé et le bien-être des citoyens en Europe et qui compromettrait la fabrication et la distribution des médicaments au sein de l'Union Européenne. Parmi les activités hautement prioritaires, nous citons :

- la coordination des activités protégeant la sécurité des patients dans l'Union Européenne,
- les activités d'inspection à travers l'Union Européenne,
- le maintien du fonctionnement et de la sécurité des applications numériques utilisées par l'ensemble des états membres.

Catégorie 2 : cette catégorie concerne les activités devant être assurées le plus longtemps possible dans le but de soutenir le développement des nouveaux médicaments. Parmi ces activités, nous citons :

- le maintien d'un système proactif de publication des données cliniques,
- le maintien des initiatives promouvant la disponibilité des médicaments au sein de l'Union Européenne,
- le maintien de certaines priorités politiques de l'EMA tels que :
 - l'engagement dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques,
 - la continuité de l'interaction entre les autorités compétentes nationales et les organismes d'évaluation des technologies de la santé.

Catégorie 3 : cette catégorie regroupe l'ensemble des activités qui seront temporairement suspendues dans le but de se focaliser sur les préparations liées à la sortie britannique. Citons à titre d'exemple :

- la maintenance du portail web dédié au développement des médicaments en Europe,
- la contribution de l'EMA dans les soumissions par voie électronique représentant un moyen sûr et efficace de dépôt de demandes par les entreprises pharmaceutiques,
- la mise en place d'une feuille de route sur la transparence exposant les mesures prises pour assurer la transparence de l'EMA,
- la participation aux analyses comparatives,
- la réduction du nombre des audits à venir ainsi que les activités liées au comité de gouvernance.

5.5 La capitale néerlandaise : nouvelle adresse de l'EMA

Incombant uniquement les gouvernements des états membres de l'UE, la relocalisation du siège de l'EMA ne fait pas partie des thèmes de négociations dans le cadre du Brexit. Considérée comme une conséquence directe de la sortie du Royaume-Uni, la décision de

relocalisation sera donc exclusivement discutée entre les différents états membres de l'Europe des 27.

Le 20 novembre 2017 s'est tenue la procédure de vote sur la base des six critères prédéfinis de choix de la nouvelle ville hôte de l'agent régulateur européen. Dix-neuf villes ont été concernées par une candidature en vue d'accueillir le nouveau siège de l'EMA. Parmi les villes qui ont été proposées nous retrouvons :

- Vienne (Autriche),
- Bruxelles (Belgique),
- Sofia (Bulgarie),
- Zagreb (Croatie),
- Copenhague (Danemark),
- Helsinki (Finlande),
- Lille (France),
- Bonn (Allemagne),
- Athènes (Grèce),
- Dublin (Irlande),
- Milan (Italie),
- Malte,
- Amsterdam (Pays-Bas),
- Varsovie (Pologne),
- Porto (Portugal),
- Bucarest (Roumanie),
- Bratislava (Slovaquie),
- Barcelone (Espagne),
- Stockholm (suède).

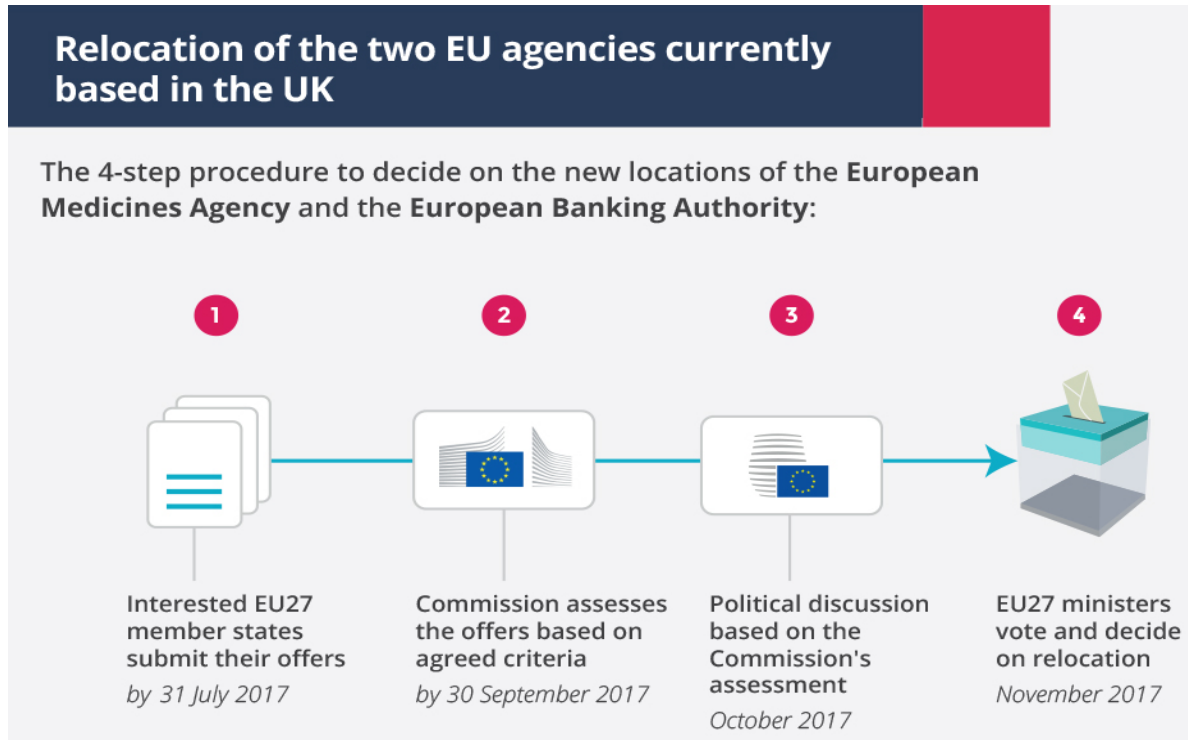
Le choix de la nouvelle destination de l'Agence Européenne du Médicament s'est déroulé selon quatre étapes majeures : ³²

Etape 1 : Soumission des candidatures des 27 états membres de l'UE intéressés par l'accueil du siège de l'EMA.

Etape 2 : Evaluation objective des candidatures proposées par la Commission Européenne à l'aune des six critères prédéfinis dans le cadre du projet de déménagement de l'EMA.

Etape 3 : Ouverture des discussions politiques sur la base du compte rendu de l'évaluation de la Commission.

Etape 4 : Décision des 27 ministres des états membres du nouveau siège de l'EMA par vote à bulletin secret intervenu le 20 novembre 2017.



Source : Conseil Européen – Conseil de l'Union Européenne

Figure 16 : Les différentes étapes du choix de la nouvelle ville hôte de l'EMA.

Possédant un taux de rétention moyenné à 65%, les trois villes qui ont été qualifiées à l'issue du premier tour du vote du 20 novembre 2017 : Amsterdam, Copenhague et Milan, étaient considérées comme les villes jugées les plus attractives pouvant potentiellement être nommées pour abriter le siège de l'Agence. Copenhague étant éliminée, Amsterdam et Milan s'affrontent désormais pour loger cette entité.

C'est donc par tirage au sort qu'Amsterdam a été qualifiée mettant fin à cette bataille féroce entre les différents pays candidats. Cette décision a été particulièrement saluée par le personnel de l'EMA qui a littéralement plébiscité la capitale néerlandaise en estimant à 81% le taux de rétention en cas de qualification.

6. L'impact du Brexit sur la Propriété Industrielle

A l'instar de nombreuses matières, la propriété industrielle n'échappera pas aux conséquences du Brexit. Dans un domaine où les droits et les différents titres sont largement harmonisés à l'échelle communautaire, il paraît important de s'interroger sur l'articulation, la protection et la gestion des actifs immatériels dans une Europe post-Brexit.

6.1 La Propriété Intellectuelle et la Propriété Industrielle : rappel

La Propriété Intellectuelle est la propriété qui protège les intérêts des créateurs en leur conférant des droits sur leurs œuvres. Elle est constituée de trois composantes principales : la propriété artistique, la propriété industrielle et la propriété spécifique « droit *sui generis* » protégeant particulièrement les bases de données.

La propriété industrielle a principalement pour but de protéger les actifs immatériels exploités commercialement en conférant des droits aux créations techniques et esthétiques. Elle est scindée en trois parties : les créations techniques, les créations esthétiques et les signes distinctifs.

Tableau 1 : Les différentes composantes de la propriété industrielle

La Propriété Industrielle	
Créations techniques	Brevet d'invention Certificat Complémentaire de protection Certificat d'utilité
Créations esthétiques	Dessins et modèles (<i>possibilité de droits d'auteur</i>)
Signes distinctifs	Marque Dénomination sociale, Nom commercial, enseigne Nom de domaine d'un site actif Appellation d'Origine (ex : AOC) Indication Géographique Protégée (IGP) Indication Géographique pour les Produits industriels et Artisanaux (IGPIA)

La partie suivante s'intéressera à l'impact du Brexit sur l'organisation de la propriété industrielle à la fois au Royaume-Uni et au sein de l'Union Européenne.

6.2 Considérations générales

Selon le premier ministre britannique, les lois européennes applicables en matière de propriété intellectuelle feront toutes partie intégrante des lois nationales. Il reviendra au gouvernement britannique de les amender voire les abroger progressivement.

Une fois enclenché, le processus d'abrogation devrait tenir compte des enjeux importants qui incluront les interrogations et les considérations suivantes : ³³

1. Quelles portée les cours de justice britanniques devraient donner au droit jurisprudentiel européen en général et à la jurisprudence post-Brexit plus particulièrement ? Les décisions de la Cour de Justice Européenne resteraient-elles applicables au Royaume-Uni ? Cette instance demeurera-t-elle une autorité probante en toutes circonstances ?
2. A l'heure actuelle, le droit en matière de propriété intellectuelle s'appliquant aux compagnies britanniques est étendu aux entreprises implantées au sein de l'Union Européenne. Une complète réciprocité serait-t-elle maintenue entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne en ce qui concerne l'obtention d'un droit enregistré ou non enregistré par un titulaire ?
En effet, des mesures législatives concrètes devraient être mises en place au cas où cette réciprocité ne sera plus applicable.
3. Le périmètre de la future coopération euro-britannique est encore flou et indéterminé, l'importance de la coopération douanière transfrontalière permettant de lutter contre les marchandises ou les services contrefaits ou litigieux reste donc à définir.
4. Il est impossible de déterminer l'approche à adopter en ce qui concerne la théorie de l'épuisement des droits. A ce sujet, la mise en place d'un régime international d'épuisement des droits selon le modèle étasunien, l'absence de l'épuisement des droits selon le modèle britannique, ou encore la mise en place d'un système intermédiaire à mi-chemin entre le régime américain et celui britannique sont tous, en effet, des scénarii envisagés par le Royaume-Uni.

6.3 Le brevet européen et le brevet européen à effet unitaire : quels impacts ?

Il est important de noter que le Brexit n'aura aucune incidence sur le régime des titres nationaux, qu'il s'agisse de titres de brevets, de marques ou de dessins et modèles car ces derniers relèvent des réglementations nationales et non des réglementations européennes.

En effet, les brevets européens obtenus selon la procédure centralisée et délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) ne seront pas non plus impactés par cette sortie. Le brevet européen n'est en réalité qu'un faisceau de brevets nationaux soumis au droit de chacun des Etats. D'ailleurs, l'Organisation Européenne des Brevets, dont l'Office Européen des Brevets est l'organe exécutif, n'est pas une institution de l'Union Européenne mais une organisation intergouvernementale indépendante composée de 38 états n'appartenant pas nécessairement à l'UE.³⁴

Cependant, la mise en place du brevet à effet unitaire pourrait se trouver compromise en cas de Brexit.³⁵

Conçu dans le but de conférer un droit uniforme sur l'ensemble des brevets au sein des 26 états membres de l'UE adhérant, (NB : l'Espagne n'adhérant pas), le système des brevets à effet unitaire permettrait à ses titulaires de protéger leurs droits sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne et ceci grâce à la mise en place d'une juridiction unique, supranationale, saisie en cas d'action en contrefaçon ou en cas de litige.

Toutefois, ce dispositif ayant été voté en 2012 par le parlement européen n'est pas encore entré en vigueur. Afin de pouvoir être applicable, le paquet brevet à effet unitaire nécessite ratification par treize états membres de l'UE *a minima*. Considérés comme les trois dépositaires majoritaires de brevets européens produisant leurs effets en 2012, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni sont en effet les trois piliers essentiels de ce grand projet. D'ailleurs, c'est à Paris, Munich et Londres que les trois futures divisions de la Juridiction Unifiée du Brevet (JUB) seront localisées.^{36 37}

Alors que l'Allemagne est en pleine procédure de ratification, la France a finalisé la ratification de ces textes en 2014. La décision britannique de se retirer de l'Union Européenne menace cependant de repousser le calendrier d'entrée en vigueur du paquet brevet pour les états membres de l'Union Européenne concernés.

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, le ministre britannique de la propriété industrielle Jo Johnson a annoncé le 28 novembre 2016 l'intention du Royaume-Uni de ratifier l'accord sur la Juridiction Unifiée du Brevet. Suite à cette annonce, le conseil « compétitivité » de l'Union Européenne a estimé possible une entrée en vigueur de ce projet dès la fin de l'année 2017.

Malgré l'intention du gouvernement britannique de rejoindre cet accord, quelques considérations doivent toutefois être prises en compte.

Il paraît paradoxal que le Royaume-Uni, qui a décidé de rétablir sa souveraineté en révoquant définitivement l'autorité de la Cour Européenne de Justice, accepte de poursuivre le processus de création d'une juridiction unifiée supranationale pouvant invalider un brevet ou un CCP britanniques sans qu'un juge de cet état ne soit préalablement consulté. De plus, l'accord établi dans sa version actuelle, prévoit que la Juridiction Unifiée du Brevet se réfère à la Cour de Justice de l'Union Européenne en ce qui concerne les questions soulevées en première instance ou en appel et en lien avec l'interprétation des traités de l'UE ou du Traité sur le Fonctionnement de l'UE. Les décisions prises par la Cour de Justice de l'Union Européenne s'imposeront alors à la Juridiction Unifiée du Brevet. Par ailleurs, les textes actuels de cet accord prônent le respect de la primauté du droit de l'Union Européenne pour l'ensemble des états signataires.

Si le projet de sortie du Royaume-Uni ne semble plus menacer l'adoption du brevet unitaire, « le paquet brevet » devrait néanmoins être remodelé afin qu'il puisse aboutir. En effet, l'arsenal juridique élaboré par la Commission Européenne et le Conseil de l'UE concernant le paquet brevet est constitué des :

- l'accord international signé le 19 février 2013 relatif à la mise en place de la Juridiction Unifiée du Brevet,
- le règlement n°1257/2012 du 17 décembre 2012 instituant le régime du brevet unitaire,
- le règlement n°1260/2012 du 17 décembre 2012 relatif au régime linguistique et aux modalités de traduction pour la protection unitaire.

Possédant une portée générale dans le droit de l'Union Européenne, le règlement est un texte de loi communautaire qui est obligatoire dans tous ses éléments et qui s'applique directement dans tout état membre de l'UE. Une fois que le Royaume-Uni aura quitté officiellement l'Union Européenne, les dispositions des règlements n°1257/2012 et n°1260/2012 ne seront donc plus opposables au Royaume-Uni. Un protocole complémentaire conclu entre le gouvernement britannique et le bloc européen et permettant de palier la disparition du Royaume-Uni de ce système, pourrait sans doute être nécessaire.³⁵

Par ailleurs, une solution supplémentaire pourrait être envisageable pour les titulaires de brevets souhaitant protéger leurs droits en Europe. Ces derniers pourraient recourir à la fois à un brevet national valide au Royaume-Uni et à un brevet à effet unitaire valable pour le reste des états membres de l'UE. Cette démarche risquerait toutefois d'occasionner des coûts additionnels considérables pour les titulaires de brevets et remettrait en cause la finalité même du brevet européen à effet unitaire.³⁴

Par ailleurs, l'accord international instituant la mise en place de la Juridiction Unifiée du Brevet ne fixe cependant pas les modalités relatives au retrait d'un état membre de l'UE. Un amendement soulignant les conséquences d'une telle décision sur l'étendue territoriale de la protection conférée par le brevet à effet unitaire serait nécessaire.

Compte tenu de ces éléments, nous pouvons évoquer deux scénarii plausibles :

Scénario 1 : le gouvernement britannique ratifie l'accord international du 19 février 2013 instituant la mise en place de la Juridiction Unifiée du Brevet avant son retrait de l'Union Européenne.

Dans ce cas de figure, la problématique soulevée sera repoussée à la date de sortie officielle de l'Union Européenne. En attendant le retrait effectif du Royaume-Uni et dans l'hypothèse où les textes de loi actuels ne seront pas amendés, la conclusion d'un accord complémentaire sera rendue nécessaire.

Scénario 2 : Le gouvernement britannique ne ratifie pas l'accord international avant le retrait effectif du Royaume-Uni de l'Union Européenne.

Il paraît peu plausible, dans ce cas de figure, que le Brexit remette en cause *in extenso* l'application du brevet européen à effet unitaire. L'entrée en vigueur de l'accord ne sera plus conditionnée par la ratification britannique mais par celle de l'état détenant un nombre plus conséquent de brevets européens après le Royaume-Uni.

En tout état de cause, ce scénario rallongerait également le calendrier relatif à la mise en œuvre de la nouvelle instance puisque le Royaume-Uni dispose d'un délai de deux ans pour quitter l'Union Européenne.

Une autre solution envisageable serait d'amender l'accord international ainsi que le règlement n°1257/2012 dans le but de ne plus conditionner l'opposition de ce dernier par la ratification de l'accord. Ainsi, on pourrait prévoir la suppression du Royaume-Uni de la liste des principaux états devant obligatoirement ratifier cet accord. D'ailleurs, de tels amendements ne pourront avoir lieu que par le biais d'une procédure législative ordinaire conformément aux dispositions de l'article 118, paragraphe 1 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE).³⁵

6.4 Le Brexit et la théorie de l'épuisement des droits

Comme nous l'avons évoqué plus loin, une autre conséquence que pourrait avoir le Brexit en matière de propriété industrielle réside dans la théorie de **l'épuisement des droits**.

La théorie de l'épuisement des droits (*Doctrine of exhaustion*) est une théorie selon laquelle le détenteur d'un titre de propriété intellectuelle perd toutes ses prérogatives fondées sur le droit de la propriété industrielle dès lors que le produit a été mis sur le marché dans l'Espace Economique Européen (EEA) avec son consentement.

Au sein de l'Union Européenne, le titulaire des droits de propriété industrielle sur un produit épuise son droit exclusif de commercialisation lors de la première mise en circulation au sein de l'UE. Ainsi, le titulaire des droits de propriété industrielle ne peut s'opposer à la libre circulation de son produit.³⁶

La théorie de l'épuisement des droits, qui a évolué ensuite en une loi, s'appuie sur la jurisprudence de la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE).

- Article L513-8 et article 21 RDMC en ce qui concerne les dessins et modèles.
- Articles L613-24 et L613-6 pour les brevets.
- Articles L713-4 et article 7 de la directive 89/104, article 13 RMC en ce qui concerne les marques.

A contrario, les produits nouvellement mis sur le marché au sein d'un territoire autre que celui de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen, ne peuvent - sans le consentement du titulaire des droits de propriété industrielle - être commercialisés sur le marché intérieur car l'Union Européenne ne reconnaît pas le principe d'un épuisement international des droits.

Conséquemment, le Brexit pourrait compromettre la libre circulation des marchandises dans la mesure où les produits soumis à des droits de la propriété industrielle, et qui ont été commercialisés au sein du Royaume-Uni, ne pourront plus circuler licitement dans l'Union Européenne sans l'accord préalable du titulaire des droits. Les titulaires de marques et de brevets pourraient ainsi interdire l'export de produits du Royaume-Uni vers l'Union Européenne et inversement.³⁸

6.5 Les marques

Contrairement aux brevets, la réglementation s'appliquant aux marques au sein de l'Union Européenne est harmonisée.

Entré en vigueur en mars 2016, le règlement n°2015/2424 concernant la marque au sein de l'Union Européenne, offre aux entreprises une protection dans les 28 états membres de l'UE. En effet, la marque de l'Union Européenne obtenue selon une procédure centralisée continuera à produire ses effets sur l'ensemble du territoire actuel de l'UE (Royaume-Uni inclus), jusqu'à la notification officielle de la sortie de ce dernier.

En toute logique, le Brexit impliquerait que les titulaires actuels d'une marque de l'Union Européenne perdraient leurs droits sur la marque au Royaume-Uni. Les entreprises souhaitant obtenir le titre de marque de l'Union Européenne ne bénéficieront plus d'une protection systématique de leurs droits sur le territoire britannique.

Ainsi, en cas d'absence d'accord bilatéral concernant le droit des marques entre le bloc européen et le Royaume-Uni à l'issue de la sortie de ce dernier, les entreprises devront procéder à deux dépôts de marques distincts : un dépôt en vue de l'obtention de la marque de l'UE auprès de l'EUIPO complété par une soumission spécifique permettant de garantir une protection des droits au sein du Royaume-Uni. Cette soumission peut être accomplie de deux façons différentes :

- par le biais d'une demande nationale valable uniquement sur le territoire britannique et déposée auprès de l'UKIPO,
- par le biais d'une demande de la marque internationale couvrant systématiquement le Royaume-Uni.

En effet, le scénario de l'absence d'une harmonisation post-Brexit entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne augmenterait significativement les coûts de protection, de gestion et de défense des titulaires des droits de la propriété industrielle en termes de marques.

Par ailleurs, la question qui se posera est celle de savoir si une marque de l'Union Européenne qui a été déposée ou renouvelée avant la sortie effective du Royaume-Uni continuera à produire ses effets sur le territoire de ce dernier. Les négociations à venir devraient déterminer si la marque de l'Union Européenne pourrait toujours être utilisée comme une source d'ancienneté de priorité devant l'Office de Propriété Intellectuelle Britannique (UKIPO) et les instances compétentes une fois le retrait effectué.^{37 38}

7. La réaction de l'industrie pharmaceutique britannique face au Brexit

A moins d'un mois avant le déroulement du référendum sur l'appartenance du Royaume-Uni à l'Union Européenne, **l'Association de l'Industrie Pharmaceutique Britannique (ABPI)** et **l'Association de Bio-industrie (BIA)** se sont alliées afin d'apporter leur soutien au Breain.

Une lettre, mettant en avant les avantages de ce projet multi-états qu'est l'Union Européenne, a été adressée à l'hebdomadaire britannique « The Observer » en date du 08 mai 2016.

Cette lettre, rassemblant 93 signataires appartenant tous à l'industrie du médicament, révélait clairement la position politique de l'industrie pharmaceutique britannique.

« Le secteur des sciences de la vie apporte une contribution considérable à la santé et à la richesse de l'économie britannique. Mettant sur le marché des médicaments et produits de santé apportant un meilleur résultat clinique, ce secteur soutient l'amélioration du NHS et fournit des emplois à haut niveau de compétence. L'industrie pharmaceutique emploie plus de 222 000 personnes au sein du Royaume-Uni, dépense 4 milliards de livres sterling en recherche et développement et attire de nombreux investissements. Par ailleurs, le soutien de l'Etat britannique a porté la valeur du budget consacré à la R&D à 6 milliards de livres sterling au cours des seules cinq dernières années.

Nous voyons de significatifs avantages au maintien de l'industrie pharmaceutique britannique au sein d'un Royaume-Uni membre de l'Union Européenne. Cette adhésion permettrait à ce secteur de continuer d'opérer au sein d'un système réglementaire déjà établi et harmonisé. Elle permettrait également aux patients britanniques de bénéficier d'un accès plus rapide aux médicaments et rendrait facilement disponibles au sein de l'Union Européenne les médicaments développés et fabriqués par le Royaume-Uni.

La continuité de l'appartenance du Royaume-Uni à l'Union Européenne sera bénéfique à la fois pour la science et la R&D. Les chercheurs britanniques ainsi que les petites entreprises

continueront de bénéficier des subventions de l'Union Européenne et de la collaboration scientifique avec une technologie de pointe à travers le continent. Ceci permettra au Royaume-Uni de continuer d'attirer les investissements en matière de recherche tout en contribuant à la découverte et au développement de plusieurs générations de médicaments traitant des pathologies diverses telles que le cancer, les pathologies respiratoires et l'Alzheimer mais aussi de poursuivre ses travaux novateurs concernant les nouveaux vaccins et les antibiotiques.

De même, l'Union Européenne offre au Royaume-Uni une importante protection en ce qui concerne les litiges naissant des échanges commerciaux internationaux et ouvre l'accès à de nouveaux marchés dans le monde.

L'industrie pharmaceutique britannique est sans égale. La sortie de l'Union Européenne sera source d'incertitude et de complexité, ce qui est néfaste à la fois pour le commerce et la recherche.

Le maintien du Royaume-Uni au cœur d'une Europe réformée et davantage compétitive offrira un levier de stabilité et de prévisibilité pour un succès encore plus important. Il permettra à la patientèle britannique d'accéder à des soins médicamenteux de qualité, rapidement et favorisera la création d'emploi dans ces industries développant ces technologies vitales. L'adhésion britannique à l'Union Européenne sera favorable pour la santé et la richesse économique du Royaume-Uni ». ³⁹

PARTIE II

**Vers La préparation du
projet de sortie :**

**Mesure des impacts réels
sur l'industrie
pharmaceutique**

« Forger l'Europe nouvelle, c'est forger une nouvelle conception de l'identité, pour elle, pour chacun des pays qui la composent et un peu aussi pour le reste du monde. »

Amin Maalouf (1949 - ...)

Ecrivain

Les identités meurtrières, édition Le livre de Poche, 1998, page 186

III. Vers la préparation du projet de sortie : mesure des impacts réels sur l'industrie du médicament

1. Les enjeux politiques

Suite aux résultats référendaires du 23 juin 2016, trois scénarii peuvent déjà être dessinés : le Royaume-Uni devra choisir une sortie selon le modèle du « **Soft Brexit** », du « **Hard Brexit** » ou opter pour le « **Statu Quo** ».

Le « **Soft Brexit** » désigne un retrait partiel des britanniques de l'Union Européenne. Il est dit « **Soft** » car le Royaume-Uni continuera à faire partie de l'Espace Economique Européen (EEE).

Le « **Hard Brexit** », quant à lui, est perçu comme étant un retrait plus “palpable” et “dur” de l'Union Européenne et de ses partenaires commerciaux, dans la mesure où ce dernier découle d'une multitude de négociations ayant pour but de réformer “radicalement” les traités internationaux bilatéraux entre le bloc européen et le Royaume-Uni. Ainsi, le « **Hard Brexit** » confèrera au Royaume-Uni le statut d'**un pays tiers** entretenant avec l'Union Européenne des relations économiques et politiques encadrées par des accords.

Afin d'avoir un aperçu complet sur les conséquences du Brexit ainsi que les enjeux de ces deux scénarii, nous allons exposer en détail les trois principales options de sortie identifiées par le gouvernement britannique.

La première option serait d'abord le « **Soft Brexit** ». Cette option peut se concrétiser de deux façons différentes :

- **L'adhésion à l'Espace Economique Européen**

Ce scénario offre au Royaume-Uni la possibilité de continuer à être membre de l'Espace Economique Européen (EEE), tout comme la **Norvège**, l'**Islande** ou le **Lichtenstein** par exemple. Il permettra au Royaume-Uni d'obtenir un accès privilégié au marché unique mais risque de s'accompagner d'une multitude d'obligations imposées par l'Union Européenne pour lesquelles le Royaume-Uni n'aura pas son mot à dire.

- **La négociation d'un acte bilatéral entre le bloc européen et le Royaume-Uni**

La négociation d'un acte bilatéral entre le bloc européen et le Royaume-Uni selon le **modèle suisse**, permettrait au Royaume-Uni de bénéficier d'un accès au marché intérieur dont les contours seraient dessinés par les accords bilatéraux entre le Royaume-Uni et le bloc européen. Toutefois, cette option obligera le Royaume-Uni à se conformer à la législation du

marché intérieur, une législation pour laquelle, encore une fois, les britanniques n'auront pas leur mot à dire.

La deuxième option serait le « **Hard Brexit** ». Le Royaume-Uni n'entretiendra aucun accord spécial bilatéral avec le bloc européen et perdra l'accès préférentiel au marché unique. Par conséquent, l'accès au marché européen sera entièrement régi par les règles de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC).

Enfin, le scénario le moins plausible semble être celui du « *statu quo* ». Ce scénario laisserait l'Union Européenne en quelque sorte tourner le dos à la décision souveraine du Brexit.⁴⁰

1.1 Les différents scénarii de sortie

1.1.1 Le « Soft Brexit »

Il est important de noter que les négociations entre le bloc européen et le Royaume-Uni, à l'issue de l'activation de l'article 50, risquent d'être très longues et pourraient durer une décennie avant d'aboutir à des accords acceptés par les parties prenantes (le Royaume-Uni, l'Union Européenne et ses partenaires commerciaux).

Avant de négocier un « Soft Brexit » selon le modèle norvégien, islandais ou liechtensteinois, le Royaume-Uni devra d'abord négocier pour faire partie de l'association européenne de libre échange (European Free Trade Area (EFTA)). Une fois membre de l'EFTA, le Royaume-Uni pourra candidater pour adhérer à l'Espace Économique Européen. Cette adhésion nécessitera un accord à l'unanimité des 27 états membres de l'Union Européenne, de la Norvège, de l'Islande ainsi que du Liechtenstein.

1.1.2 Le « Hard Brexit »

Si les deux ans de négociation qui suivent l'activation de l'article 50 n'ont pas pu aboutir à des accords satisfaisants pour les parties prenantes et au cas où les négociations ne seraient pas prolongées, le Royaume-Uni optera pour le « Hard Brexit ». Dans ce cas, le Royaume-Uni sera dans l'obligation de renégocier avec l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) des accords commerciaux encadrant ainsi son accès au marché intérieur.

Les conséquences du Hard Brexit seraient lourdes pour le Royaume-Uni. En matière de droit de douane, ce dernier ne bénéficiera plus du tarif extérieur commun : les produits britanniques ne seront plus taxés au même taux que les produits provenant d'un pays membre de l'Association Européenne de Libre-Echange.

Par ailleurs, le marché unique européen sera de plus en plus difficile d'accès. De ce fait, les entreprises britanniques pourraient être confrontées à une régression de leur performance

économique au sein du marché intérieur, et risqueraient par conséquent de faire face à des surcoûts non négligeables.

En outre, le Brexit dispenserait le Royaume-Uni de la contribution au budget européen ce qui priverait ce dernier du partage de l'expertise et des ressources mises à disposition par les institutions de l'Union Européenne comme le Conseil Européen, la Commission Européenne et les Agences Européennes par exemple.⁴⁰

Enfin, il ne faut pas omettre que le Royaume-Uni offre au sein de l'Union Européenne un poids politique et diplomatique conséquent. La sortie du Royaume-Uni augmenterait le risque de déséquilibre de la balance des forces au sein de l'Union Européenne même et risquerait d'affaiblir cette dernière sur la scène internationale notamment en matière de négociation et de politique étrangère.

1.1.3 Le « *Statu Quo* »

La décision politique du Brexit semble avoir surpris le gouvernement de David Cameron et la communauté européenne. En effet, le seul élément sur lequel les dirigeants des états membres de l'Union Européenne se sont accordés immédiatement après l'annonce des résultats du 23 juin 2016 était le maintien du *statu quo* : une stratégie qui aurait tendance à tourner le dos à la décision souveraine du Brexit.

D'ailleurs, quelques mois après l'annonce des résultats du suffrage, l'Union Européenne abandonne le *statu quo* pour suivre une nouvelle stratégie tenant tête à la décision du retrait britannique. Elle revendique notamment l'activation la plus rapide possible de l'article 50 du traité de Lisbonne, la préservation des quatre libertés qui constituent le fondement principal de l'Union Européenne et le conditionnement de l'accès au marché intérieur par le respect de ces quatre libertés. Cette « fermeté » et l'« intransigeance », dont l'Union Européenne a fait preuve, ont démontré en quelque sorte son unité et sa cohésion face au Royaume-Uni et ont laissé le gouvernement de ce dernier seul face à la décision du Brexit.

La volonté manifestée par l'Union Européenne de trouver urgemment une solution au retrait britannique démontre l'improbabilité d'envisager le scénario du « *statu quo* ».

Tableau 2 : Les différents enjeux des scénarii identifiés.

	Statu Quo	Soft Brexit	Hard Brexit
Bénéficiaire de l'accès au marché unique ?	Oui	Oui	Non
Contribution au budget européen ?	Oui	Oui, mais avec un niveau réduit	Non
Aptitude à modeler et à intervenir dans la politique de l'Union Européenne ?	Oui	Non	Non
Aptitude à augmenter les normes et les standards européens ?	Oui, en général	Oui, en général	Dépend de la nature de l'accord signé
Aptitude à diminuer les normes et les standards européens ?	Oui, sauf quand les lois européennes s'appliquent	Oui, sauf quand les lois européennes s'appliquent	Dépend de la nature de l'accord signé
Aptitude à modeler et à intervenir dans la politique internationale ?	Restera inchangée	Déclinera probablement	Déclinera probablement

Sur la scène internationale, l'impact du Brexit se révèle contraignant pour l'économie britannique car ce dernier exclurait Londres des accords commerciaux internationaux. Ne faisant plus partie de l'Union, le Royaume-Uni sera dans l'obligation de renégocier tous les accords de libre-échange entretenus entre l'Union Européenne et le reste du monde.

A la fin de l'année 2016, les économistes estiment que la restauration des relations entre le Royaume-Uni et les puissances mondiales (telles que les Etats-Unis, le Japon, la Chine et l'Inde par exemple) serait par ailleurs un processus complexe et très long. Le gouvernement britannique devra donc faire preuve d'une très grande motivation pour convaincre les puissances mondiales de revoir leurs accords commerciaux et d'en faire une de leurs priorités. En attendant, ce long processus risquerait d'engendrer un déséquilibre entre ces puissances mondiales et le Royaume-Uni et affaiblirait sa position économique sur la scène internationale.⁴¹

1.2 Les orientations apparentes

1.2.1 Discours du 17.01.2017 du premier ministre britannique Theresa May à Lancaster House

A travers un discours très attendu qui s'est tenu le 17 janvier 2017 à Lancaster House, le premier ministre britannique Theresa May dévoile enfin sa feuille de route pour le Brexit confirmant ainsi le souhait du peuple britannique d'opter pour une rupture claire et nette avec l'Union Européenne.

Orchestrant un Brexit dur, cette stratégie expose les priorités de ce projet fixées par le gouvernement britannique et met fin à la période de floue qui a pesé pendant près de sept mois sur le Royaume.

1.2.1.1 Les eurosceptiques accusent l'Union

Longtemps critiquée par les « Brexit campaigners », l'Union Européenne fut perçue comme un obstacle menaçant la prospérité du Royaume-Uni. Selon les eurosceptiques, ces liens noués avec le bloc européen se firent au détriment du progrès économique britannique et handicapèrent l'ouverture de leur pays à un monde plus globalisé.

A travers ce long discours, Theresa May tire l'alarme de la fin de cette période marquée par la primauté des lois européennes, le respect de la libre circulation, fondement principal de l'Union Européenne, et l'adhésion au marché intérieur tout en montrant du doigt les difficultés rencontrées par l'Union dans l'appréhension des différences historiques et culturelles caractérisant chacun des états membres et soulignant la défaillance de cette institution pluri-étatique en matière de politique étrangère.

Conscient de la crainte de l'effet domino que pourrait entraîner ce retrait, le gouvernement britannique appelle l'Union Européenne à se questionner sur cette décision non attendue. Le Brexit adressera dans le futur une leçon de morale qui conditionnera par la suite le succès de l'Europe.

1.2.1.2 Quels objectifs derrière le Brexit ?

En concrétisant les résultats d'un référendum qui fut initialement consultatif, le Royaume-Uni passe à l'acte. Theresa May, à la tête du gouvernement, mène un projet d'une importance nationale extrême.

Le discours du premier ministre fixe deux principaux objectifs : d'une part, la restauration de la dimension internationale du commerce et de l'économie britanniques permettant au Royaume-Uni de rayonner à nouveau dans un environnement mondialisé, et d'autre part le rétablissement et le renforcement de sa souveraineté amoindrie par ces années d'adhésion à l'Union Européenne.²⁴

1.2.1.3 Comment le Royaume-Uni souhaite-t-il orchestrer sa sortie ?

Afin de parvenir à ces objectifs, le gouvernement britannique clarifie à travers ce discours la nature des nouveaux liens qu'il souhaite tisser avec le bloc européen.

Dessinant plus clairement le contour du Brexit, Theresa May dénombre ainsi les différentes options de retrait non envisagées par le Royaume-Uni. En effet, l'obtention d'une adhésion partielle à l'Union Européenne ou un statut déjà existant dont jouit un autre état (tel que la

Suisse par exemple), le retrait selon le modèle Norvégien ou Liechtensteinois ou n'importe quel autre scénario de sortie qui laisserait le Royaume-Uni tantôt membre de l'Union Européenne tantôt en dehors de cette dernière représentent tous des scénarii de sortie rejetés par le gouvernement britannique. Les orientations politiques de ce discours sont catégoriques : Theresa May appelle à un divorce clair et net avec l'Union Européenne, une rupture qui se déroulerait selon le modèle du « Hard Brexit ».

En outre, le gouvernement britannique appelle l'Union Européenne à établir un nouvel accord bilatéral réfléchi qui lierait ces deux entités. Un accord commun de libre-échange selon un modèle nouveau et équitable permettant au Royaume-Uni de jouir de son autonomie, de se réconcilier avec sa souveraineté et de continuer de collaborer avec ses alliés en Europe et partout dans le monde.

« *Nous quittons l'Union Européenne mais pas l'Europe* », avec ces propos, Theresa May fait part à la Communauté Européenne de la continuité d'adhésion du Royaume-Uni aux valeurs partagées avec l'Europe. La chef d'Etat affirme par ailleurs la volonté du gouvernement britannique de continuer de collaborer avec l'Union Européenne notamment en matière de sécurité et de lutte contre le terrorisme.

Ce discours expose également les décisions et choix du gouvernement conservateur de Madame May. Le gouvernement britannique prend enfin des positions plus claires et met un terme à la période de flou qui a longtemps pesé sur certains secteurs. Les décisions sont révélées et les dés sont jetés. Retrait du marché unique, de la Cour Européenne de Justice et de l'Union douanière européenne sont des décisions importantes qui dessineront dorénavant l'avenir du Royaume-Uni.^{24 42}

1.2.1.4 Internationalisme, Souveraineté et Prospérité : comment y parvenir ?

Afin de mener à bien le Brexit et de fournir la meilleure visibilité possible aux secteurs potentiellement concernés, douze objectifs ont été fixés par le gouvernement britannique. Nous allons exposer dans ce qui suit les douze objectifs révélés dans ce discours.

1°La certitude

“Where we can offer that certainty, we will do so”. Theresa May

Conscient de l'importance et de la nécessité de fournir la meilleure visibilité possible dont dépendent certains secteurs, le parlement britannique s'engage fortement dans cette voie tout en soulignant la difficulté particulière que représente cette tâche : les discussions et les négociations étant en cours, il sera impossible de lever l'incertitude sur tous les secteurs.

S'apprêtant à quitter l'Union Européenne, le gouvernement britannique envisage l'abrogation du traité de Bruxelles (1972) tout en convertissant les « acquis » ainsi que les lois européennes en lois nationales britanniques permettant ainsi le maintien de la stabilité du pays. Les lois applicables au Royaume-Uni après la sortie effective de ce dernier seront inchangées. Il appartiendra donc au parlement britannique de décider de la nécessité d'un remodelage ou d'un changement radical de ces lois après débat parlementaire.

2° Reprise de contrôle des lois applicables au Royaume-Uni : la souveraineté

“Because we will not have truly left the European Union if we are not in control of our own laws” *Theresa May*

Ce discours révèle les intentions sérieuses du Royaume-Uni concernant la restauration de sa souveraineté. Ces orientations politiques dessinent clairement le contour d'un « Hard Brexit ». Selon le premier ministre britannique, la souveraineté ne pourra totalement être reprise en main que par une révocation définitive de la Cour Européenne de Justice.

Synonyme de souveraineté, le Brexit permettra la conception des lois nationales britanniques par les quatre parlements du Royaume que sont : Westminster (Angleterre), Edinburgh (Ecosse), Cardiff (Pays de Galles) et Belfast (Irlande du nord). Les futures lois britanniques ne seront plus interprétées par les juges à Bruxelles mais par les cours de justice siégeant au Royaume-Uni.

3° Renforcement de l'Union des quatre nations du Royaume-Uni

“A stronger Britain demands that we do something else – strengthen the precious union between the four nations of the United-Kingdom” *Theresa May*

Appelant les quatre nations du Royaume-Uni à s'unir pour affronter l'avenir, la chef d'état britannique proclame une union forte dont le but ultime serait d'empêcher la création de nouvelles barrières menaçant le commerce au sein du marché national britannique. Cette union supposerait toutefois deux choses élémentaires :

- le maintien du paysage réglementaire encadrant ce marché,
- le maintien des normes communes nécessaires permettant de renforcer la position du Royaume-Uni et protéger l'intérêt des quatre nations qui le composent.

4° Maintien de la zone commune de circulation avec l'Irlande

“Maintaining the Common Travel Area with the Republic of Ireland will be an important priority for the UK in the talks ahead” *Theresa May*

En effet, la volonté britannique quant au maintien de l'espace commun de la libre circulation avec la république d'Irlande s'inscrit au cœur des discussions référendaires. A travers ce discours, le premier ministre britannique s'engage à apporter une solution permettant le maintien de cette zone commune de commerce tout en préservant l'intégrité du Royaume-Uni.

5° Contrôle étroit de l'immigration en provenance de l'Europe

“Brexit must mean control of the number of people who come to Britain from Europe”

Theresa May

Soulignant à travers ces décisions l'importance de la maîtrise du flux migratoire en provenance de l'Europe continentale, Theresa May dresse un tableau sombre de la situation britannique actuelle face à l'immigration.

Selon la chef d'Etat, ces dix dernières années ont été marquées par un accroissement important de l'immigration exerçant ainsi une pression considérable sur les prestations de service publics tels que les écoles à titre d'exemple.

Accusée de nouveau, l'Union Européenne serait responsable de l'éparpillement de l'infrastructure au Royaume-Uni notamment en matière de l'habitat et de la baisse des salaires de la classe ouvrière britannique.

Mesurant l'impact de la restriction de l'immigration sur l'économie, la chef d'Etat appelle à une sélection de la main d'œuvre étrangère hautement qualifiée et des talents qui se tourneraient vers le Royaume-Uni pour y étudier ou y travailler.

Arme à double tranchant, la main d'œuvre étrangère et les talents accueillis par le Royaume-Uni doivent donc être strictement contrôlés afin de servir exclusivement les intérêts nationaux. De plus, l'ex-secrétaire d'Etat à l'intérieur affirme que le contrôle des frontières ne pourra totalement aboutir qu'en cas de coupure formelle avec la libre circulation des personnes imposée par l'adhésion à l'Union Européenne.

6° Les droits des britanniques expatriés à l'Union Européenne et les droits des européens expatriés au Royaume-Uni

“We want to guarantee the rights of EU citizens who are already living in Britain, and the rights of British nationals in other member states, as early as we can”

Theresa May

La chef d'Etat britannique évoque le principe d'équité des droits en appelant à la garantie des droits des euro-citoyens déjà résidant au Royaume-Uni et à la protection des droits des citoyens britanniques résidant au sein des 27 états membres de l'Union Européenne.

7° Protection des droits des travailleurs

« A fairer Britain is a country that protects and enhances the rights people have at work »

Theresa May

Afin de protéger et de maintenir les droits des salariés au Royaume-Uni, le parlement britannique envisage la conversion et le renforcement des acquis communautaires qui représentent le corps du droit européen, en droit national britannique. De plus, l'accompagnement des travailleurs britanniques au sein du marché de travail changeant représente une priorité du gouvernement de Madame May.

8° Libre-échange avec le marché européen

« We will pursue a bold and ambitious free trade agreement with the European Union [...] But I want to be clear. What I am proposing cannot mean membership of the single market »

Theresa May

Envisageant de faire du Royaume-Uni dont la culture est profondément internationaliste un pays prospère attirant les innovateurs de demain, le gouvernement britannique souhaite mettre fin à ces années d'adhésion à l'Union et tisser des liens nouveaux avec le bloc européen en négociant un accord bilatéral de libre-échange.

En effet, ce futur accord bilatéral cible trois objectifs majeurs :

- Faciliter et rendre le plus libre possible le commerce des biens et des services entre le Royaume-Uni et les 27 états membres de l'Union Européenne.
- Fournir aux entreprises britanniques une liberté de mouvement optimale facilitant ainsi les opérations commerciales au sein de l'Union Européenne.
- Procurer aux entreprises européennes un environnement propice facilitant le commerce au sein du Royaume-Uni.

Par ailleurs, le premier ministre britannique affirme que le nouvel accord bilatéral de libre-échange ne pourra prendre la forme d'une adhésion au marché unique.

En effet, l'adhésion du Royaume-Uni au marché unique supposerait le respect de la libre circulation des biens, des capitaux, des services et des personnes. Elle sous-entendrait également la conformité aux lois et réglementations européennes imposées par la libre circulation sans examen au préalable par le parlement britannique. De même, cette hypothèse signifierait l'acceptation du rôle de la Cour Européenne de Justice qui placerait le Royaume-Uni sous son autorité directe. Les conclusions sont claires : l'adhésion au marché unique n'est pas une solution, elle ne pourra en aucun cas détacher le Royaume-Uni de cette institution pluri-étatique.

En revanche, le gouvernement de Madame May souhaite négocier un accord bilatéral de libre-échange réfléchi selon un modèle nouveau, exhaustif, aux objectifs ambitieux, permettant de bénéficier de l'accès le plus large possible au marché unique.

En annonçant la clôture de cette longue période de collaboration et d'adhésion au marché unique, la chef d'Etat britannique alerte également la Communauté Européenne sur le retrait du Royaume-Uni des programmes européens de financements économiques tout en soulignant la fin de la contribution financière conséquente du Royaume-Uni.

9° A la quête de nouveaux accords commerciaux avec d'autres pays

« A Global Britain must be free to strike trade agreements with countries from outside the European Union ». *Theresa May*

Inscrite au cœur des priorités politiques du parlement britannique, l'ouverture à un monde globalisé renforcerait les liens commerciaux entretenus avec les puissances, mondiales et émergentes, détenant les marchés d'export qui affichent les croissances les plus rapides.

La chef d'Etat britannique pointe du doigt ouvertement l'Union Européenne. Selon Theresa May, la stagnation du Produit Intérieur Brut (*Gross Domestic Product - GDP*) au Royaume-Uni pendant près de 43 ans serait due principalement à son adhésion à l'Union Européenne.

Créant sous son mandat et pour la première fois dans l'histoire du gouvernement britannique un ministère chargé du commerce international, Theresa May accorde une attention très particulière à la dimension internationaliste du Royaume-Uni.

De plus, le Royaume-Uni semble reposer fortement sur le soutien apporté par le gouvernement Trump et est confiant quant à l'obtention d'un accord bilatéral de libre-échange avec la première puissance économique mondiale. D'autres pays ont également exprimé leur intérêt de conclure de nouveaux accords commerciaux avec le Royaume-Uni tels que la Chine, le Brésil et les pays du Golfe persique. Cependant, les discussions avec d'autres états tels que l'Australie, la Nouvelle Zélande et l'Inde sont en cours.

Par ailleurs, ce discours dévoile les orientations économiques majeures permettant ainsi au Royaume-Uni de promouvoir son économie. En effet, le gouvernement britannique table sur deux mesures principales afin de stimuler le commerce national :

- La réduction des tarifs douaniers : le Royaume-Uni appelle l'ensemble de ses partenaires commerciaux et plus particulièrement l'Union Européenne à réduire le plus possible les **tarifs douaniers** qui encadreront les nouveaux accords de libre-échange.
- Le retrait britannique de la **politique commerciale commune** et du **tarif extérieur commun** considérés par le gouvernement britannique comme obstacles entravant la globalisation du Royaume-Uni.

10. Sciences, technologies et innovation

« A Global Britain must also be a country that looks to the future. That means being one of the best places in the world for science and innovation. » Theresa May

Afin de préserver et d'accroître sa compétitivité dans le secteur des sciences et des technologies ainsi qu'en matière d'innovation, le gouvernement britannique envisage la continuité de la collaboration euro-britannique.

11. Coopération dans la lutte contre le crime et le terrorisme

« We will continue to work closely with our European allies in foreign and defence policy even as we leave the EU itself. » Theresa May

La lutte contre le crime et le terrorisme demeure une préoccupation majeure à la fois pour le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Theresa May réclame à travers ce discours la volonté britannique de continuer la coopération euro-britannique en matière policière et judiciaire et appelle ouvertement l'Union Européenne à un partenariat plus solide et plus étroit permettant de rendre le continent plus sûr.

12. Un Brexit bien orchestré

Afin d'éviter tout changement brutal du paysage politique, Theresa May prône « **une mise en œuvre par étape** » d'un nouvel accord bilatéral, un accord dont les négociations ne seront entamées qu'une fois la lettre officielle de retrait adressée au Conseil de l'Union Européenne.

1.2.2 Notification de l'activation de l'article 50 du traité de Lisbonne : lettre de Theresa May à Donald Tusk

Le 29 mars 2017, Theresa May a adressé au Président du Conseil Européen, Donald Tusk, une lettre notifiant officiellement l'activation de l'article 50 du traité de Lisbonne par le Royaume-Uni. Cette étape franchie par les britanniques constitue en effet un point de non-retour dans la mesure où l'article 50 ne prévoit pas de retrait unilatéral de la notification.

Après avoir obtenu l'assentiment royal, le projet de loi, qui a été adopté par le parlement britannique à la suite des résultats référendaires, est devenu loi du parlement le 16 mars 2017. Ce projet de loi révèle la vision britannique du divorce avec l'Union Européenne et évoque également l'intention de retrait britannique de la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (CEEA).

L'activation de l'article 50 du traité de Lisbonne marque ainsi le début des pourparlers entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne. A partir du 29 mars 2017, Londres et Bruxelles disposent de deux ans pour faire valoir leurs intérêts respectifs.⁴³

1.2.3 Brexit activé : place aux négociateurs

Avant de conclure de nouveaux accords bilatéraux et se projeter sur la nature des futurs liens entre le Royaume-Uni et l'Europe des 27, les négociations sur le Brexit doivent d'abord fixer les conditions de retrait.

Dans le but d'assurer la bonne conduite du Brexit et de répondre aux diverses interrogations que ce dernier soulève, quelques figures politiques et diplomates influents ont été nommés. Ci-dessous une liste non exhaustive citant quelques hommes et femmes d'Etat présents sur le devant de la scène politique et qui sont fortement impliqués dans les négociations de la sortie.⁴⁴

Le Royaume-Uni



Theresa May

Chef du Parti conservateur, Theresa May assure la fonction de **Premier ministre du Royaume-Uni** depuis le 13 juillet 2016 suite à la démission de l'ex-premier ministre britannique David Cameron.

Dévoilant sa feuille de route pour le retrait britannique de l'UE le 17 janvier 2017, Theresa May s'est elle-même imposée comme délai le 31 mars 2017 ; un jalon important du projet de sortie de l'UE permettant d'initier les négociations avec le bloc européen.



David Davis

Anciennement ministre chargé de l'Europe dans le gouvernement de John Major entre 1994 et 1997, David Davis est surnommé « Monsieur Non ». Ce sexagénaire, nommé **Secrétaire d'Etat à la sortie de l'Union Européenne** dans le gouvernement May depuis le 13 juillet 2016, est en charge de la négociation avec le bloc européen.

Son rôle est d'obtenir l'accord le plus avantageux possible pour le Royaume-Uni.



Liam Fox

Membre du parti conservateur, Liam Fox est nommé **Secrétaire d'Etat au commerce international** dans le gouvernement de Theresa May depuis le 13 juillet 2016.

Eurosceptique convaincu, Liam Fox est en charge de l'organisation des accords commerciaux britanniques. Cette responsabilité est délicate car l'adhésion à l'Union Européenne interdit au Royaume-Uni de conclure tout accord commercial avec d'autres pays.



Boris Johnson

Nommé **Secrétaire d'Etat des Affaires étrangères et du Commonwealth** du gouvernement de Theresa May depuis le 13 juillet 2016, l'ancien maire de Londres est favorable à une rupture nette et rapide avec l'Union Européenne. Il refuse l'idée de contribuer à l'Union Européenne pour pouvoir continuer d'accéder à son marché unique.

L'Europe des 27



Jean-Claude Juncker

Président de la Commission Européenne depuis le 1^{er} novembre 2014, l'ancien premier ministre luxembourgeois est profondément attaché à l'Europe.

Son rôle est de défendre l'intérêt général de l'Union Européenne lors des négociations du Brexit.



Angela Merkel

Chancelière fédérale d'Allemagne depuis novembre 2005, Angela Merkel refuse également d'ouvrir toute discussion avant que le Royaume-Uni active l'article 50 du traité de Lisbonne. Elle met en garde les britanniques sur le fait que l'Europe n'est pas conçue pour un fonctionnement à la carte et redoute que l'octroi de plusieurs avantages au Royaume-Uni déclenche un effet domino et incite d'autres états membres à quitter l'Union Européenne.



Michel Barnier

Ancien commissaire européen au marché intérieur et aux services entre 2010 et 2014, Michel Barnier est nommé **négociateur en chef chargé de la préparation et de la conduite des négociations avec le Royaume-Uni**. Il rappelle que les engagements budgétaires acceptés avant la décision du Brexit s'élèvent à une soixantaine de milliards d'euros. Michel Barnier refuse d'ouvrir les discussions de politique commerciale avant d'éclaircir les termes encadrant le divorce euro-britannique. Il souhaite également que les discussions quant à la sortie du Royaume-Uni aboutissent à un accord avant la fin de l'année 2018 afin de permettre une adoption rapide par le Parlement Européen.



Guy Verhofstadt

36^{ème} premier ministre du Royaume de Belgique entre 1999 à 2008, Guy Verhofstadt a été désigné par le Parlement Européen comme « **point de contact** » dans les **négociations de divorce** que le Royaume-Uni entamera avec l'Union Européenne. Son rôle est d'informer les dirigeants du Parlement Européen ainsi que le président du Parlement Européen sur l'état d'avancement des négociations avec le Royaume-Uni.

Les négociations à venir seront donc décisives et devront tenir compte de plusieurs sujets épineux. Les pourparlers entre le Royaume-Uni et l'Europe des 27 se dérouleront selon deux phases dont la première sera consacrée aux sujets suivants.

- la préservation des droits des citoyens britanniques au sein de l'UE et de ceux européens résidant au Royaume-Uni,
- la fixation de la somme du reste à charge de tous les projets européens sur lesquels le Royaume-Uni s'est engagé et ce jusqu'en 2020.
- la portée de la Cour de Justice Européenne,
- la question frontalière entre l'Irlande du Nord et la République d'Irlande en cas de la non-adhésion du Royaume-Uni à l'Espace Economique de la libre circulation.

A la lumière des progrès réalisés durant la première phase de négociations, la seconde phase portant sur les futures relations post-Brexit pourra enfin être entreprise. En attendant de quantifier les tenants et les aboutissants de la première phase de négociation, l'Europe des 27 refuse catégoriquement d'initier en parallèle les discussions concernant les futures relations post-Brexit.⁴³

Le calendrier du Brexit

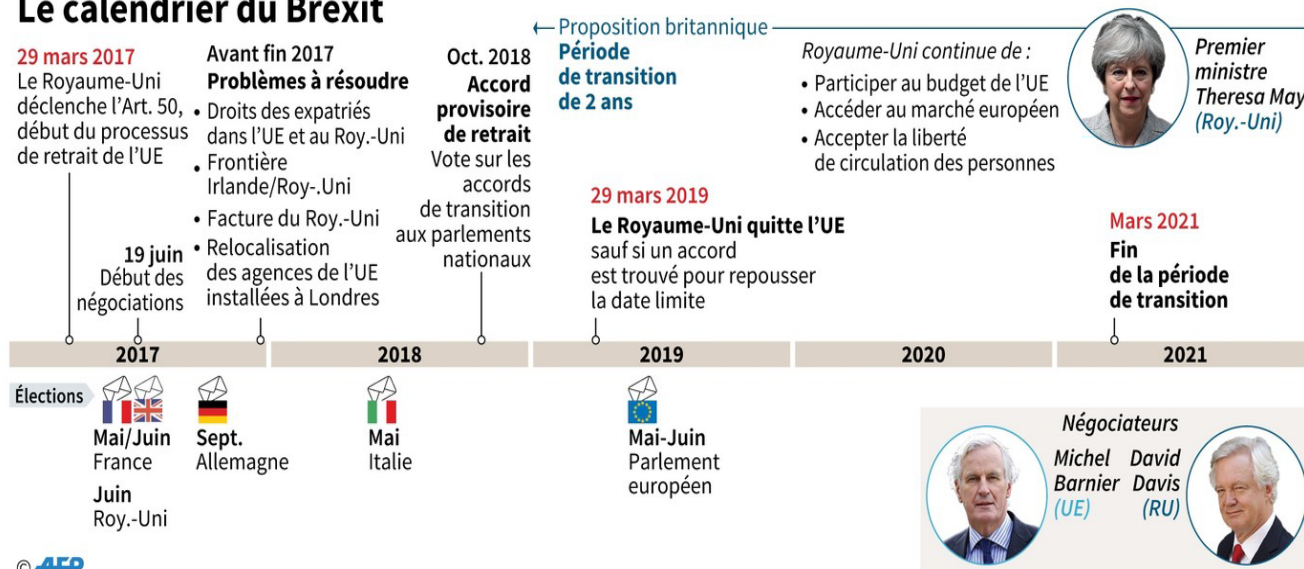


Figure 17 : Calendrier pour la sortie britannique de l'Union Européenne.

2. Brexit : Quelle incidence sur la réglementation pharmaceutique ?

L'industrie pharmaceutique repose essentiellement sur une harmonisation européenne en matière de réglementation des médicaments et des dispositifs médicaux. Le Brexit risquerait d'ébranler l'application des textes de loi européens, notamment en matière d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), des essais cliniques, de la pharmacovigilance ainsi que des normes et référentiels garantissant l'assurance de la qualité et de la sécurité des médicaments.

A l'heure actuelle, il est impossible de déterminer exactement les tenants et les aboutissants du Brexit sur la réglementation pharmaceutique. Toutefois, les négociations bilatérales entre le Royaume-Uni et le bloc européen, prévues au plus tôt au mois de mars 2017, devraient permettre une appréhension plus claire et précise de l'environnement réglementaire de l'Europe des médicaments.

2.1 L'accès au marché

2.1.1.1 Les médicaments à usage humains

a) Les Autorisations de Mise sur le Marché au cœur du Brexit

Les Autorisations de Mise sur le Marché seront fortement impactées en cas de Brexit. Les dispositions européennes dans le secteur pharmaceutique reposant sur le système du guichet unique ou sur les procédures de reconnaissance mutuelle seraient, par conséquent, fortement conditionnées par la nature des liens que le Royaume-Uni envisagerait de tisser avec l'Union Européenne.

En optant pour un accord bilatéral de libre-échange (EFTA), le discours du 17 janvier 2017 a mis fin à la période d'incertitude et de floue qui régnait en Europe depuis près de six mois. Selon les experts, l'accord bilatéral de libre-échange serait une option plus difficile à soutenir dans la mesure où l'autorité de santé britannique se trouverait seule face à l'évaluation des demandes d'Autorisations de Mise sur le Marché et des essais cliniques ciblant uniquement le Royaume-Uni. Dès lors, l'approbation de ces derniers ne s'appuiera plus sur le système d'évaluation européen mais sera uniquement conduite à l'échelle britannique par le MHRA.²⁹

Toutefois, le souhait d'obtenir des accords commerciaux de libre-échange pourrait minimiser le risque d'une éventuelle bureaucratie additionnelle post-Brexit, sous réserve d'une collaboration étroite entre l'agent régulateur britannique des médicaments et l'EMA. Une collaboration qui aboutirait à une harmonisation et des accords de reconnaissance mutuelle en matière de réglementation des médicaments serait fortement saluée par les entreprises pharmaceutiques.

En cas d'absence d'accords bilatéraux de reconnaissance mutuelle, les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché, obtenues selon la procédure centralisée, pourraient être transférés à des entités sœurs au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen. Il en est de même pour les dossiers d'Autorisations de Mise sur le Marché approuvés par le MHRA. Ces derniers ne pourront plus servir de base à la commercialisation des médicaments souhaitant être enregistrés selon la procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. Symétriquement, les dossiers d'Autorisations de Mise sur le Marché approuvés par les agences de santé européennes, ne pourront plus constituer une référence pour l'autorité de santé britannique ce qui engendrerait une impossibilité de commercialiser les médicaments en question au sein du Royaume-Uni.

Afin d'anticiper les conséquences réglementaires du Brexit sur les Autorisations de Mise sur le Marché, le CMDh a publié un document de questions-réponses destiné aux entreprises pharmaceutiques sur la base du scénario le plus pessimiste où aucun accord bilatéral de reconnaissance mutuelle ne serait consenti entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne.

A travers ce document communiqué le 31 mai 2017, le CMDh rappelle certaines conséquences juridiques et retombées réglementaires qui doivent être prises en considération d'une manière diligente et dans les délais impartis par les titulaires d'AMM.

En effet, la Directive 2001/83/CE exige que le titulaire d'une Autorisation de Mise sur le Marché soit établi au sein d'un état membre de l'Union Européenne. L'accord de l'Espace Economique Européen vient élargir le territoire géographique concerné en incluant la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein. Subséquemment, les Autorisations de Mise sur le Marché obtenues selon la **procédure nationale** ou la **procédure centralisée** et dont le titulaire d'AMM est implanté au Royaume-Uni doivent être transférées à un titulaire d'AMM implanté au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Économique Européen, ce qui signifierait l'obligation de notification d'un changement d'adresse du destinataire de la décision de commercialisation.⁴⁵

46 47 48

De même, et en ce qui concerne les **Procédures de Reconnaissance Mutuelle** et les **Procédures Décentralisées**, la Directive 2001/83/CE exige que l'Etat Membre de Référence (RMS) soit établi au sein d'un état membre de l'Union Européenne ou au sein de l'Espace Economique Européen. De ce fait, les Autorisations de Mise sur le Marché dont l'Etat Membre de Référence est le Royaume-Uni nécessitent un changement de RMS. L'évaluation du dossier d'AMM sera alors effectuée par une autorité de santé compétente autre que le MHRA. Dans ce cas, le titulaire d'AMM est invité à notifier le changement de l'État Membre de Référence (RMS) à tous les États Membres Concernés (CMS) avant la substitution effective de ce dernier.

Avec une population européenne comptant 500 millions de personnes contre seulement 60 millions pour le Royaume-Uni ⁴, l'Europe constitue une part de marché importante pour les firmes pharmaceutiques. Le marché européen des médicaments sera certainement prioritaire par rapport au marché britannique en matière de lancement des médicaments, ce qui risquerait d'entraîner un accès plus long aux médicaments pour la population britannique.

Toute divergence dans la réglementation entre le Royaume-Uni et le bloc européen engendrera une baisse de l'attractivité du marché britannique des médicaments et donnera inévitablement lieu à une bureaucratie additionnelle pour les entreprises pharmaceutiques. Ces dernières seront dans l'obligation de soumettre deux demandes différentes d'Autorisations de Mise sur le Marché selon qu'ils souhaitent enregistrer leurs produits au sein du Royaume-Uni ou en Europe.

b) Les médicaments orphelins

Il est important de souligner l'enjeu majeur que représente le Brexit pour les patients dont l'accessibilité au traitement est protégée particulièrement par la charpente réglementaire européenne. Compte tenu de l'importance de répondre aux besoins des patients souffrant de pathologies orphelines, une attention toute particulière nécessite d'être accordée aux médicaments orphelins dans un contexte marqué par le Brexit.

Au sein de l'Union Européenne, les conditions requises pour l'obtention du statut de « médicament orphelin » sont déterminées dans l'article 3 du Règlement 141/2000 CE.

En effet, un médicament obtient la désignation de « médicament orphelin » si son promoteur peut établir :

- a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou

qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

et

- b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.

Par ailleurs, le règlement 141/2000 CE exige que le promoteur du médicament orphelin soit établi au sein de l'Union Européenne. L'accord de l'Espace Economique Européen vient élargir le territoire géographique concerné en incluant la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein. De ce fait, en cas de Brexit, les promoteurs de médicaments orphelins implantés au Royaume-Uni seront contraints à transférer la désignation des médicaments orphelins qu'ils détiennent à une autre entité pharmaceutique établie au sein de l'UE ou de l'EEE. Ceci signifierait un changement de l'entité promotrice du médicament orphelin et/ou de l'adresse du destinataire de la décision de commercialisation.^{49 50}

En outre, ce même règlement confère au promoteur dix années d'exclusivité sur le marché permettant ainsi de compenser les coûts conséquents liés au développement. Le concept du monopole lui-même peut être considérée comme une mesure incitative du législateur encourageant ainsi les industries pharmaceutiques à cibler le marché des maladies orphelines réputé jusqu'alors par son risque financier considérable.

Au cas où le Royaume-Uni cessera d'appliquer le Règlement 141/2000 CE, la désignation des médicaments orphelins n'y sera plus valide. L'industrie du médicament se verrait dès lors privée du monopole pharmaceutique accompagnant la mise sur le marché des médicaments orphelins. Cette hypothèse pourrait mettre fin aux entreprises pharmaceutiques ciblant les pathologies orphelines au sein du Royaume-Uni et ouvrirait aux traitements concurrents l'accès au marché britannique.

Ce scénario, dont les conséquences sur l'économie de la santé s'avèrent non négligeables, pourrait amener le gouvernement britannique à exercer une pression diminuant ainsi les prix des médicaments orphelins. Selon cette hypothèse, les médicaments orphelins seraient vendus au Royaume-Uni à des prix inférieurs à ceux pratiqués au sein de l'UE.

Dans le but d'éviter tout référencement des prix à la baisse, les titulaires d'Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments orphelins pourraient être amenés à arrêter la commercialisation de ces médicaments au Royaume-Uni. L'accès au soin pourrait devenir dans ce cas extrêmement compliqué, l'environnement lié à la mise sur le marché des médicaments orphelins extrêmement incertain.

Dans l'hypothèse où le Brexit générerait un effet domino, certains états membres pourraient choisir de ne plus faire partie de l'Union Européenne. La taille du marché unique réduirait en

conséquence et les mesures incitatives mises en place en Europe ne seraient plus assez « convaincantes » pour les futurs promoteurs des médicaments orphelins.

Afin d'éviter toutes ces retombées, l'adhésion du Royaume-Uni à la charpente réglementaire européenne concernant les médicaments orphelins ainsi que le maintien de la gestion de leurs Autorisations de Mise sur le Marché par l'Agence Européenne du Médicament (une fois relocalisée) pourraient en effet constituer deux options envisageables. De même, la création d'une entité britannique qui coordonnerait avec l'EMA en vue de la mise sur le marché des médicaments orphelins et qui accélérerait leur mise à disposition au Royaume-Uni une fois les demandes d'AMM approuvées par l'EMA ou la FDA, garantirait sans doute aux patients britanniques un accès plus facile aux médicaments orphelins.

Par ailleurs, le Brexit représenterait une opportunité supplémentaire pouvant réformer la législation relative aux médicaments orphelins et apporter quelques améliorations. Les interrogations portant sur les prix des médicaments orphelins nécessitent donc une attention toute particulière. Au surplus, il est important de souligner que les réglementations européenne et étasunienne en vigueur n'encadrent pas les prix des médicaments orphelins. La dimension financière au sein de l'Union Européenne constitue en revanche une spécificité intrinsèque propre à chaque état membre. Au Royaume-Uni par exemple, une révision quinquennale des prix des médicaments s'appuyant principalement sur l'évaluation de l'efficacité des médicaments durant les cinq dernières années est réalisée par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence).⁵¹

Cependant, le pouvoir de négociation des états membres concernant le prix des médicaments orphelins est limité. Ce dernier demeure élevé et constitue, à l'échelle internationale, un défi permanent.

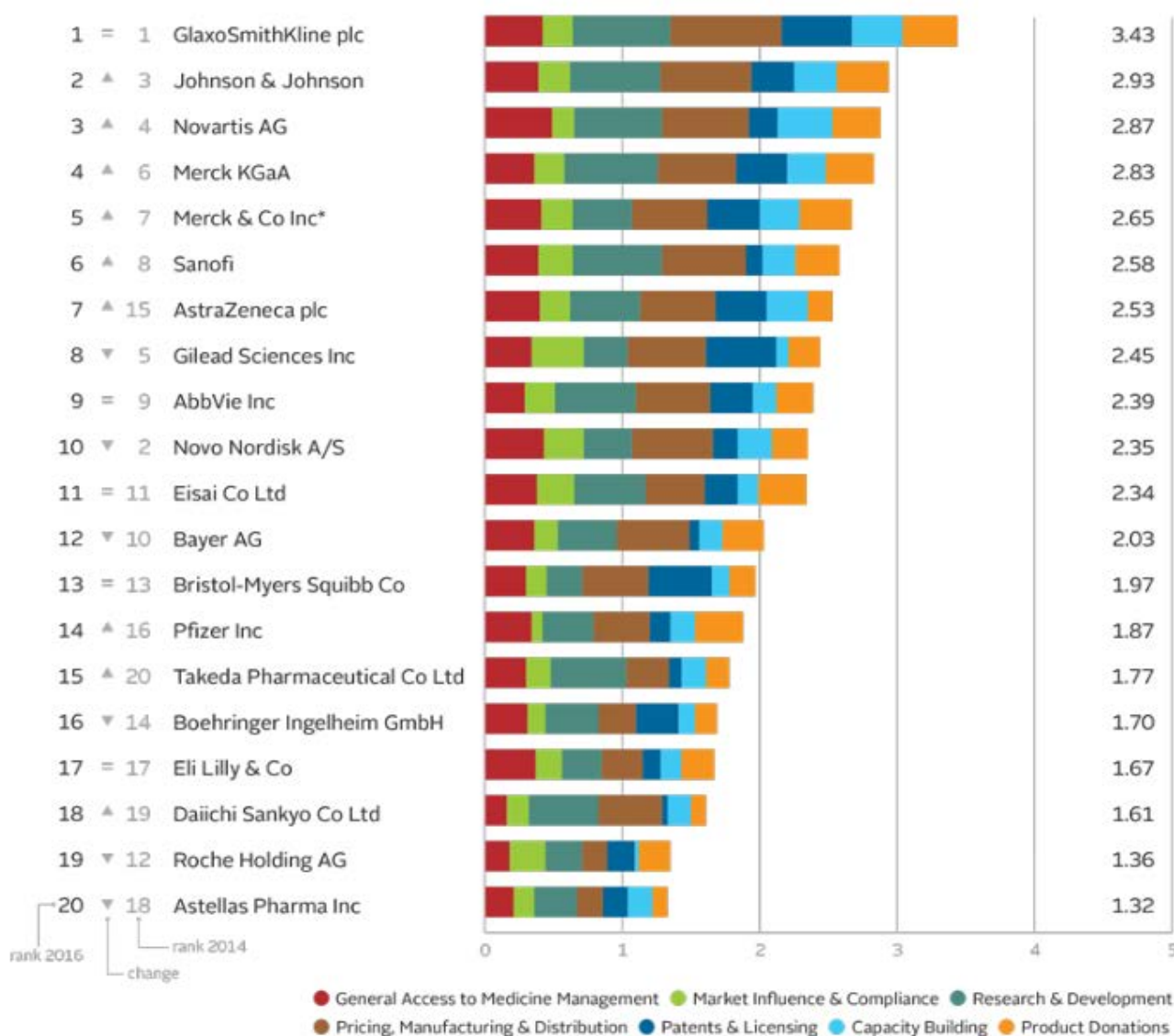
Dans un contexte marqué par le Brexit, le coût exorbitant des médicaments orphelins est une source d'inquiétude pour les patients. La dimension financière propre aux médicaments orphelins, laisse la patientèle redouter une discontinuation du marché de ces médicaments et pousse l'industrie pharmaceutique à craindre les répercussions d'ordre éthique pouvant fortement porter atteinte à sa notoriété.

Le Brexit constituerait de ce fait en Europe une opportunité qui pourrait apporter des améliorations au système de la mise sur le marché des médicaments orphelins. Une révision des textes réglementaires existants permettrait de contrôler définitivement les prix de ces médicaments sur la base des conditions requises citées dans l'article 3 du Règlement 141/2000 CE.

Dans le souci de toujours soigner sa notoriété, l'industrie pharmaceutique se positionnera incontestablement comme un acteur fiable et constituera le point d'inflexion permettant de

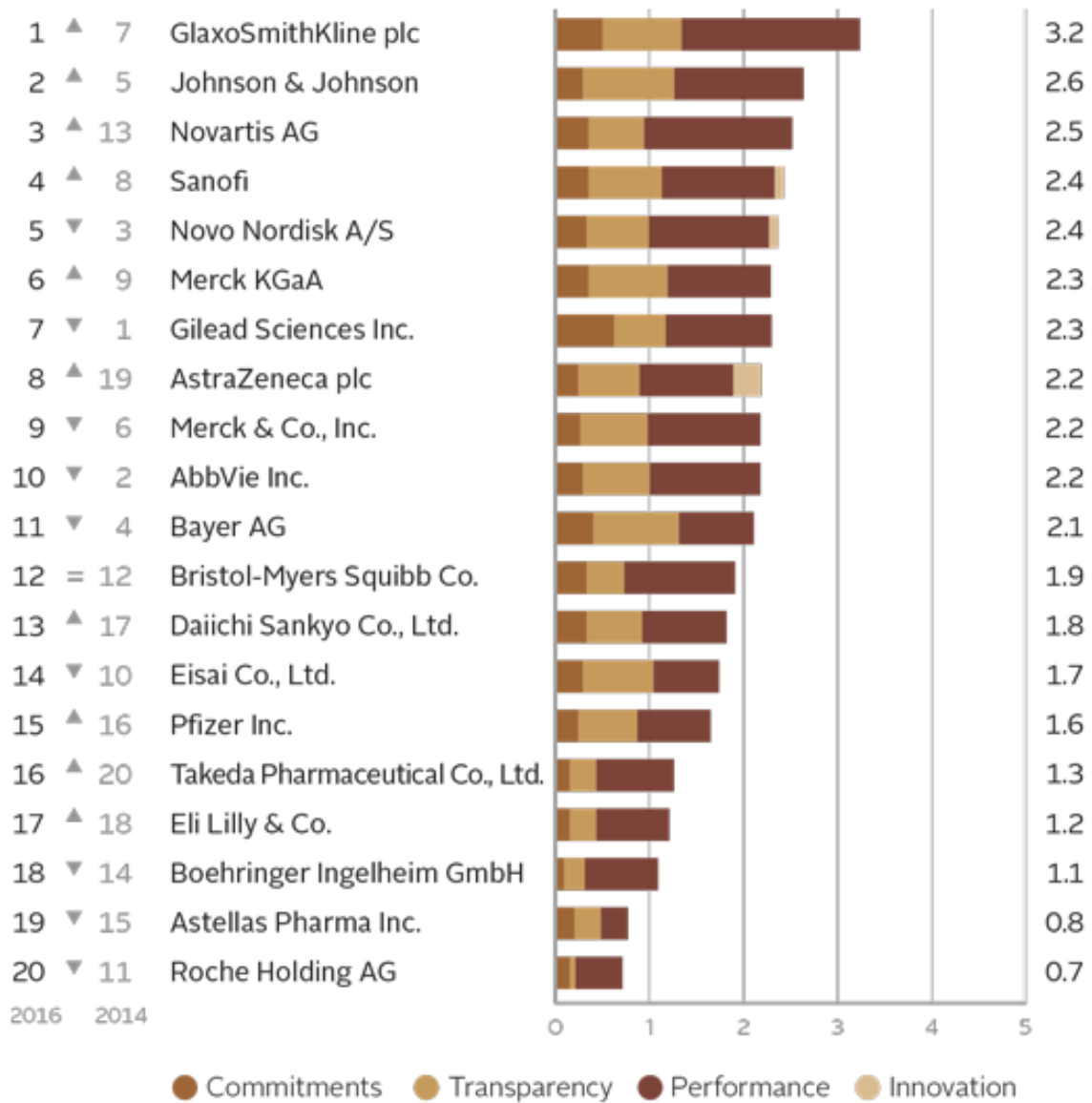
s'écarter du modèle traditionnel d'entreprise (basé sur la conquête du prix le plus élevé possible) vers un nouveau modèle de revenu fondé sur une structure tarifaire plus souple pour le payeur. De même, la rationalisation de la recherche et du développement des médicaments orphelins pourrait diminuer les coûts conséquents de lancement. (Figures 17 et 18).

Enfin, la garantie de l'accès aux médicaments pour les patients en général et pour ceux issus des pays dont les revenus sont faibles à intermédiaires tout particulièrement, constitue aujourd'hui une priorité pour de nombreuses entreprises pharmaceutiques. Cette tendance pourrait refléter la pression croissante de certains pays émergents nécessitant de plus en plus un accès aux soins pour leurs populations ; étant protégés par un monopole, les médicaments s'accompagnent de plus en plus d'un coût qui ne peut être supporté par les pays émergents et ceux en voie de développement.⁵¹



Source: Access to Medicine Index.org

Figure 18 : Une progression modérée a été observée en 2016 pour les entreprises pharmaceutiques s'engageant dans l'amélioration de l'accès aux médicaments.



Source: Access to Medicine Index - Pricing, Manufacturing and Distribution: How the companies perform?

Figure 19 : Une augmentation du nombre des entreprises s'engageant dans une politique tarifaire plus équitable a été observée en 2016 en comparaison avec l'année 2014.

2.1.1.2 Les Dispositifs Médicaux (DM) et les Dispositifs de Diagnostic Médical In Vitro (DMDIV)

Quels effets le Brexit aura sur la réglementation des Dispositifs Médicaux (DM) et des Dispositifs de Diagnostic Médical In Vitro (DMDIV) ?

Longtemps jugée laxiste et peu spécifique, la réglementation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de *diagnostic in vitro* a poussé la Commission Européenne à remodeler radicalement les textes de loi régissant cette catégorie de produits de santé. En effet, l'accord passé le 25 juin 2016 entre le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne concernant la nouvelle réglementation est considéré comme un événement majeur dans l'histoire de l'évolution de la réglementation des DM et des DMDIV en Europe.

Impliquant initialement le Royaume-Uni comme état membre de l'UE, ce projet de grande envergure entamé depuis l'année 2007 vise à harmoniser la réglementation des dispositifs médicaux au sein du marché européen. A ce sujet, les travaux réalisés se sont concrétisés par deux projets de règlements dont l'un porte sur les DM et l'autre sur les DMDIV.

Prévoyant d'amender les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE (touchant les dispositifs médicaux) ainsi que la directive 2007/47/EC (portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*), ces deux nouveaux règlements adoptés définitivement à la fin de l'année 2016 et publiés dans le Journal Officiel de l'Union Européenne, entreront en vigueur dès l'année 2020 pour les DM et à partir de l'année 2022 pour les DMDIV.

A travers ces règlements, les travaux de la Commission Européenne fixent les principales orientations d'une réglementation européenne « plus exigeante » touchant notamment : ⁵²

✓ **L'évaluation technico-réglementaire par les autorités compétentes de santé**

En effet, les nouveaux règlements renforcent l'évaluation de la conformité, notamment clinique, de l'ensemble des classes des dispositifs médicaux. La nouvelle réglementation adoptée prévoit également l'application d'une procédure particulière concernant l'évaluation des dispositifs médicaux les plus innovants. L'enregistrement des dispositifs médicaux en Europe sera donc unique et rendra possible une investigation clinique décentralisée conduite dans un ou plusieurs états membres.

✓ **La traçabilité et la transparence des dispositifs médicaux**

Tout acteur intervenant dans le circuit d'approvisionnement du dispositif médical devra être tracé. Fabricants, mandataires et importateurs parallèles à l'échelle européenne seront tenus, avant la commercialisation effective de tout dispositif médical, de s'enregistrer dans **une base de données européenne centralisée (Eudamed)** et de fournir des informations plus précises

en commençant par les coordonnées des opérateurs économiques jusqu'aux spécificités propres à la classe du dispositif médical en question.

Par ailleurs, la réglementation prévoit l'attribution d'un **Identifiant Unique des Dispositifs (UDI)**. Ce dernier sera délivré au fabricant par la Commission Européenne et devra figurer sur l'étiquette de l'ensemble des dispositifs médicaux commercialisés en Europe.

De même, et pour une meilleure transparence, les résumés de caractéristiques des dispositifs médicaux (notamment ceux appartenant à la classe III) contenant les données de l'évaluation clinique seront rendus public.

✓ **La matériovigilance**

La matériovigilance représente un axe important de cette nouvelle réglementation. A ce sujet, la Commission Européenne a mis en place une nouvelle base de données, en partie publique, entièrement dédiée à la connaissance du marché et à la coordination des activités de surveillance et de vigilance permettant ainsi une meilleure détection des risques et des signaux faibles.

✓ **La gouvernance européenne du secteur**

Afin de mieux réguler le secteur des dispositifs médicaux, la Commission Européenne a renforcé la gouvernance à l'échelle de l'UE à travers la création d'un groupe de coordination des autorités compétentes. Un soutien à la fois logistique et scientifique apporté par le Joint Research Center (JRC), ainsi que les laboratoires de référence européens sera également proposé aux autorités compétentes de santé.

L'enjeu de l'adoption de cette nouvelle réglementation, constaté en partie à travers ses principales orientations, est important.

En planifiant de quitter l'Union Européenne, le Royaume-Uni devra donc justifier d'un niveau d'exigence en matière de fabrication des dispositifs médicaux *a minima* équivalent à celui établi par la Commission Européenne.

Afin de pouvoir continuer de commercialiser les dispositifs médicaux au sein du marché européen, le Royaume-Uni devra établir des accords de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition agreements (MRA)*) permettant ainsi la validité des investigations cliniques et des certificats de conformité autorisant la pénétration des dispositifs médicaux de fabrication britannique au sein du marché européen. L'absence d'accord de reconnaissance mutuelle exclurait donc le Royaume-Uni du marché européen du dispositif médical.

En préférant les règlements aux directives, la Commission Européenne a souhaité mettre en place, sur tout le territoire de l'UE, une réglementation unique applicable d'une façon uniforme

et opposable dans les plus brefs délais. Ainsi, les délais de transposition en droit national s'appliquant aux directives et qui prolongeraient davantage la date effective d'entrée en vigueur des nouveaux textes de loi seront donc contournés.

Avec une réglementation européenne en pleine évolution privilégiant les règlements aux directives, le modèle suisse susmentionné des MRA fait face à des contraintes considérables notamment en ce qui concerne l'alignement de la réglementation nationale à celle européenne. En effet, la promulgation des nouveaux textes de loi communautaires impose continuellement une ratification à l'échelle nationale. Le Royaume-Uni risquerait probablement de faire face aux mêmes contraintes au cas où des accords de reconnaissance mutuelle sont conclus avec l'Union Européenne.⁵³

2.2 La surveillance du marché

2.2.1 *Le Brexit et la Pharmacovigilance*

Le Brexit soulève également la question de la pharmacovigilance. En effet, ce système mis en place en Europe dès le début des années 70 dans le but d'assurer la sécurité des médicaments et leurs utilisateurs, s'apprête à subir lui aussi quelques bouleversements liés notamment à la sortie britannique de l'Union Européenne.

☞ Les UK-QPPV : quel avenir post-Brexit ?

Avant de traiter l'impact du Brexit sur les UK-QPPV, il nous paraît nécessaire de définir d'abord le rôle et les responsabilités de ce statut particulier en Europe.

L'entreprise pharmaceutique désignée sous l'expression du titulaire d'AMM et pensée selon le modèle d'une société comportant une maison mère et plusieurs filiales implantées dans chaque état membre de l'Union Européenne (et/ou de l'Espace Economique Européen) doit nommément désigner une personne dite « la Personne Qualifiée en matière de PharmacoVigilance (EU-QPPV). La mission principale de l'EU-QPPV est d'organiser, en un endroit unique de la Communauté Européenne, un système de pharmacovigilance permettant d'enregistrer, de centraliser sur une base de données unique et d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être provoqués par un médicament. L'EU-QPPV engage sa responsabilité afin de se conformer aux obligations réglementaires en termes de pharmacovigilance tels que le respect des délais relatifs aux déclarations et les rapports. Il exécute et met à jour le plan de gestion des risques affectant un médicament mis sur le marché ainsi que les mesures destinées à la minimisation des risques liée à l'usage du produit.

Le volume 9A des lignes directrices de pharmacovigilance précise pour sa part que les législations des états membres doivent imposer l'existence dans chaque pays, d'une personne physique nominativement identifiée, chargée au niveau national du respect des dispositions relatives à la pharmacovigilance industrielle. Cette personne peut être également l'EU-QPPV du titulaire de l'AMM, mais pouvant être également une personne distincte, responsable de la pharmacovigilance pour la filiale située dans l'état membre considéré, au regard de la législation nationale de cet état membre. Ce responsable n'est pas tenu de résider dans ledit état membre mais doit être situé au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen.⁵⁴

Le sort des personnes qualifiées en matière de pharmacovigilance et exerçant leurs fonctions au sein du Royaume-Uni (les "UK-QPPV") se voit donc menacé au vu des résultats du sondage du 23 juin 2016. *A contrario*, le statut des EU-QPPV exerçant leurs fonctions au sein d'un autre état membre de l'Union Européenne demeure inchangé.

Le pool considérable en matière de QPPV ainsi que la forte contribution britannique à l'évolution du système de pharmacovigilance ont fait du Royaume-Uni un acteur important dans la surveillance du marché des médicaments en Europe. En effet, la majorité des EU-QPPV sont en réalité des UK-QPPV qui exercent leurs fonctions depuis le Royaume-Uni. Au total, le Royaume-Uni compte à lui seul 1299 personnes qualifiées en matière de Pharmacovigilance.⁵⁵

La décision du Brexit laisse le système de pharmacovigilance au Royaume-Uni dans une situation délicate.

Conformément aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance européennes, et à l'article 104 de la Directive 2001/83/CE, la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance doit être désigné par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Le QPPV doit résider et exercer ses activités au sein d'un état membre de l'Union Européenne ou au sein de l'Espace Economique Européen selon l'accord donnant également la possibilité à l'EU-QPPV de s'établir au sein de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein.⁵⁶

Compte tenu de ces exigences réglementaires, les UK-QPPV sont potentiellement menacés par la perte de leurs obligations légales et juridiques en matière de pharmacovigilance. Cette conséquence, qui pourrait apparaître anodine au premier abord, pousse à songer sur l'avenir de la pharmacovigilance au Royaume-Uni.⁵⁷

En effet, trois options majeures peuvent être choisies par les UK-QPPV :⁵⁸

- **Option 1 : la migration des UK-QPPV vers l'Europe**

Les UK-QPPV pourraient continuer d'assurer leurs responsabilités s'ils résident et exercent leurs activités au sein d'un autre état membre de l'UE ou de l'EEE.

- **Option 2 : le remplacement professionnel**

Si la condition du déménagement s'avère insoutenable, le QPPV ne pourra prétendre à ce statut et pourra être conduit à assurer une autre fonction au sein du laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM.

- **Option 3 : la retraite anticipée**

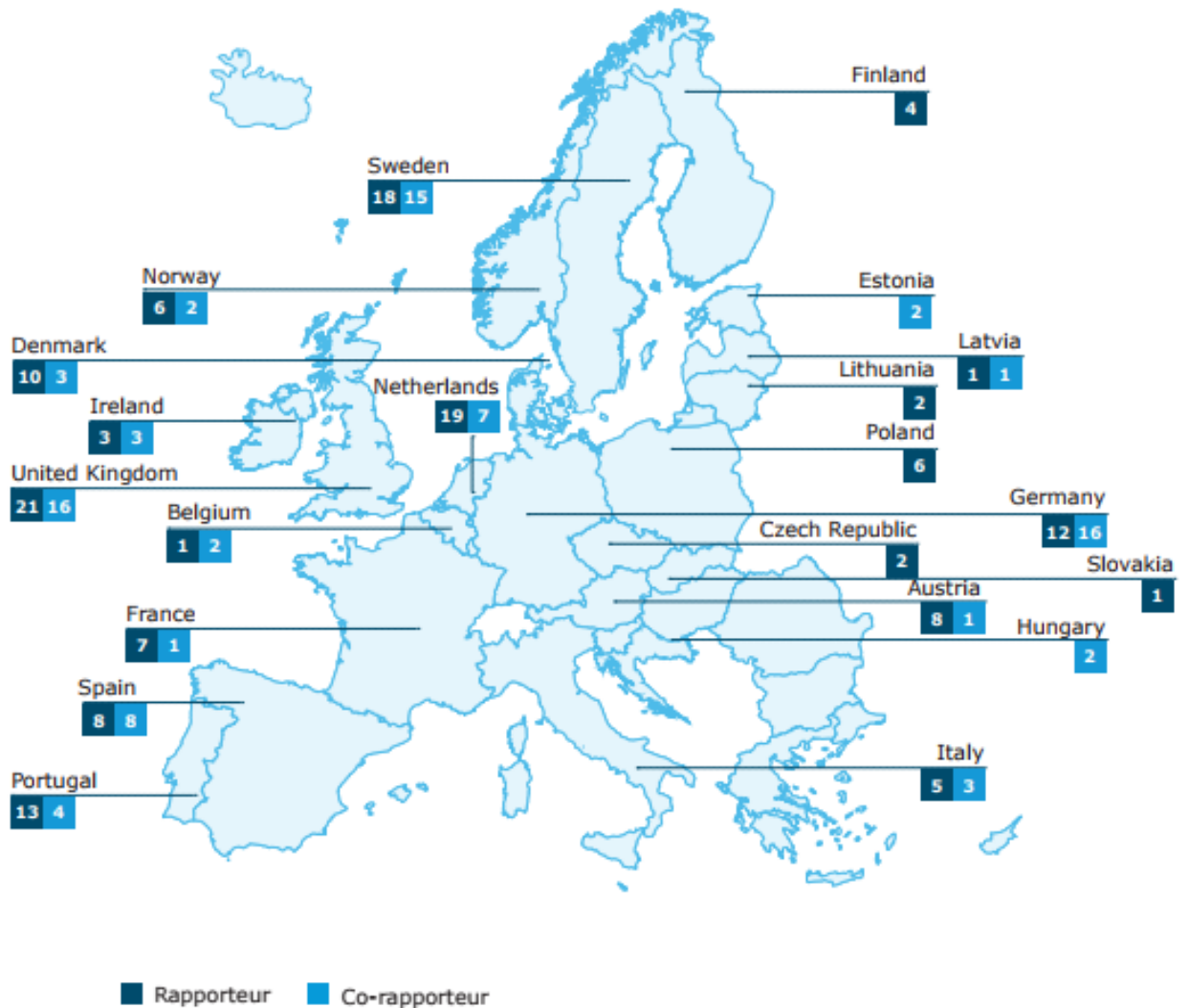
Constituant une exigence réglementaire incontestable, la relocalisation de la personne qualifiée en matière de Pharmacovigilance pourrait ouvrir le droit pour certains UK-QPPV à une retraite anticipée.

Le Brexit pourrait conduire à court terme à un appauvrissement en termes d'expertise en pharmacovigilance dû à un exode massif des UK-QPPV.

☞ **Le poids de la contribution britannique au sein du système de pharmacovigilance européen : exemple du PRAC**

Il est important de souligner que le Royaume-Uni compte parmi les états les plus actifs en termes d'évaluation scientifique et de gestion des risques liés aux médicaments. Au sein de l'EMA, la contribution britannique au Comité de l'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) est notable. En effet, le Royaume-Uni détient le nombre le plus élevé de rapporteurs et de co-rapporteurs à l'échelle de l'Union Européenne et de l'Espace Economique Européen, le Brexit risquerait de démunir l'UE (et l'EEE) de l'expertise britannique en matière de pharmacovigilance et de surveillance du marché du médicament en Europe.⁵⁹

PRAC rapporteurs/co-rapporteurs appointed in 2016



Source: Annual Report 2016 – European Medicine Agency

Figure 20 : Les rapporteurs et co-rapporteurs désignés du Comité de l'évaluation des risques de pharmacovigilance par pays – année 2016.

Quel impact le Brexit aura sur les dossiers permanents du système de pharmacovigilance (PSMF : Pharmacovigilance System Master File) localisés au sein du Royaume-Uni ?

Etabli par la Commission Européenne en collaboration étroite avec l'EMA, le document de questions-réponses destinés aux entreprises pharmaceutiques sur la base du scénario le plus pessimiste (envisageant l'absence d'accord entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne),

rappelle aux titulaires des Autorisation de Mise sur le Marché leurs obligations en ce qui concerne le PSMF.

Selon le règlement d'exécution 520/2012/UE, le dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF) doit être localisé dans un état membre de l'Espace Economique Européen. L'autorité de surveillance en matière de pharmacovigilance est en effet l'autorité de santé compétente de l'état membre dans lequel le PSMF est localisé. En cas de Brexit, et conformément aux textes communautaires, les dossiers permanents du système de pharmacovigilance localisés au Royaume-Uni doivent donc être transférés à un autre état se situant au sein de l'EEE.⁶⁰

☞ Quid de l'alignement post-Brexit de la pharmacovigilance entre l'Union Européenne et le Royaume-Uni ?

A ce stade, aucune réponse ne peut être fournie avec certitude mais plusieurs scénarii semblent être envisageables.

Malgré l'affirmation du secrétaire d'Etat à la Santé, Jeremy Hunt, concernant l'arrêt de la contribution britannique au fonctionnement de l'EMA et son appel saluant une collaboration post-Brexit et pan-européenne étroite, ne semble pas apporter des réponses précises à cette interrogation.⁵⁵

En cas d'absence d'accord de reconnaissance mutuelle entre le Royaume-Uni et le bloc européen, le système de pharmacovigilance britannique pourrait devenir « non reconnu » et donc être rejeté par l'Union Européenne. Cette hypothèse obligerait alors les titulaires d'Autorisations de Mise sur le Marché d'exercer leurs responsabilités de façon à assurer indépendamment les remontées de pharmacovigilance en Europe et au sein du Royaume-Uni. Cette démarche générerait une charge de travail additionnelle et encouragerait les laboratoires pharmaceutiques à exclure le Royaume-Uni des lancements des nouveaux médicaments.

2.2.2 La surveillance de la fabrication et de la libération des lots des médicaments

Au sein de l'Union Européenne et de l'Espace Economique Européen, la fabrication des médicaments est une disposition réglementaire qui tire ses sources des directives européennes. Il s'agit en effet d'une activité pharmaceutique qui est placée sous le contrôle qualité du fabricant et de l'autorité de santé compétente.

Les textes de loi communautaires annoncent que la responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Le processus de certification en Europe exige que chaque lot de produit fini soit certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'Union Européenne avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans le marché intérieur ou pour l'exportation.

De même, la réglementation prévoit qu'il appartient à la Personne Qualifiée de s'assurer que le lot du médicament a fait l'objet, dans un état membre de l'Union Européenne, d'une analyse qualitative complète et d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives ainsi que tous les autres essais et vérifications nécessaires pour garantir une qualité identique à celle revendiquée dans le dossier d'AMM. La Personne Qualifiée doit également s'assurer du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Enfin, cette même législation impose la présence d'un site libérateur de lots localisé au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen.

Les dispositions prévues dans la réglementation concernant la fabrication des médicaments doivent donc être prises en considération en cas de Brexit. Le scénario du « Hard Brexit » imposerait alors aux titulaires des AMM ainsi qu'aux fabricants des médicaments au sein de l'Union Européenne, de démontrer que les produits pharmaceutiques en provenance du Royaume-Uni répondent à toutes les exigences communautaires. Tout produit pharmaceutique arrivant sur le marché intérieur de l'Union Européenne depuis le Royaume-Uni devrait alors être retesté dans un site localisé au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen et assurant les activités de contrôle qualité et de libération de lots.

Par symétrie, les produits finis fabriqués au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen pourraient nécessiter eux aussi une seconde phase de contrôle avant que les lots de produits finis ne soient libérés par un site libérateur de lots britannique.⁵⁷

Par ailleurs, le Brexit risquerait d'impacter également la fabrication des matières premières pharmaceutiques. Conformément aux textes de loi encadrant scrupuleusement la fabrication de ces dernières (les directives 2001/83/CE et 2001/82/CE), les titulaires d'autorisation de fabrication ne doivent manipuler que les matières premières dont le procédé de fabrication respecte les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes spécifiques aux matières premières.



De plus, conformément à l'article 46b (2) de la Directive 2001/83/CE, les substances actives rentrant dans la composition des médicaments à usage humain ne peuvent être importées au sein de l'Espace Economique Européen que si elles sont accompagnées d'une confirmation

écrite de la part de l'autorité de santé compétente de l'état tiers exportateur. Cet engagement écrit doit stipuler que la fabrication de ladite substance active a été réalisée conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des matières premières et que les essais et le contrôle qualité de l'usine dans laquelle cette matière première a été fabriquée sont équivalents à ceux effectués au sein de l'UE et de l'EEE. Les substances actives fabriquées au Royaume-Uni seront donc considérées par l'UE et l'EEE comme des substances actives importées d'un état tiers. De ce fait, les fabricants de produits finis situés au Royaume-Uni doivent à compter du 29 mars 2019 démontrer que chaque lot de produit fini a été fabriqué dans des conditions au moins équivalentes à celles prévues par la Directive 2003/94/CE et les Bonnes Pratiques de Fabrication. Le dossier de spécification du médicament, faisant partie intégrante du dossier de l'Autorisation de Mise sur le Marché, doit être également scrupuleusement respecté.

Le futur statut « état-tiers » du Royaume-Uni signifierait que les médicaments de provenance britannique seront systématiquement considérés par l'Union Européenne et l'Espace Economique Européen comme des produits pharmaceutiques importés. En cas d'absence d'analyses, de contrôles et de vérifications au sein de l'Union Européenne pour ces médicaments, une justification doit être fournie. D'ailleurs, la Personne Qualifiée en Europe reste tout de même tenue de garantir que les analyses ont été menées en conformité avec des normes de Bonnes Pratiques de Fabrication *a minima* équivalentes à celles prévues dans la Directive 2003/94/CE.⁴⁹

Le tableau ci-dessous récapitule les principales retombées post-Brexit connues jusqu'au 31 décembre 2017 dans le cas du scénario du « Hard Brexit » et touchant les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Tableau 3 : Les potentiels enjeux pharmaceutiques déclenchés par le scénario du « Hard Brexit » ⁵⁷

	
Les Affaires Réglementaires	
Transfert des titulaires d'AMM, pour les médicaments commercialisés selon les procédures européenne et nationale et dont le Royaume-Uni a été désigné comme titulaire initial, vers un état membre situé au sein de l'UE ou de l'EEE.	Demande d'obtention d'AMM nationales britanniques pour les médicaments commercialisés selon les procédures européennes. Ces demandes nécessiteront potentiellement des mises à jour notamment pour les modules 2 et 5.
Mise à jour du « Pharmacovigilance System Master File » (PSMF) suite au transfert du titulaire d'AMM.	Dépôt de modifications d'AMM nationales afin d'ajouter un PSMF spécifique au Royaume-Uni et de notifier une nouvelle personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (QPPV). Cette personne doit obligatoirement exercer ses fonctions au sein du Royaume-Uni.
Dépôt de modifications des AMM afin de notifier les changements concernant les importateurs et les sites libérateurs de lot dont les activités ont lieu au sein du Royaume-Uni. Les sites importateurs et libérateur de lots doivent être transférés au sein des sites équivalents assurant les mêmes activités dans un état membre de l'UE ou de l'EEE.	Des modifications d'AMM doivent être prévues afin d'enregistrer (ou de maintenir) uniquement les sites britanniques assurant la libération de lots.
Dépôt de modifications des AMM pour notification des changements concernant les sites assurant le contrôle qualité et dont les activités ont lieu au sein du Royaume-Uni. Un remplacement de ses sites par d'autres équivalents situés au sein de l'UE ou de l'EEE est à prévoir.	Dépôt de modifications d'AMM nationales afin d'enregistrer (ou de maintenir) uniquement les sites basés au Royaume-Uni et assurant les activités de contrôle qualité.
Transfert des titulaires des AMM pour les médicaments orphelins, pour lesquels le Royaume-Uni a été désigné comme titulaire initial, vers un état membre de l'UE ou de l'EEE.	Les titulaires des AMM pour les médicaments orphelins devront prévoir en plus une demande d'AMM nationale (soumission au MHRA) afin de pouvoir accéder au marché britannique.
Modification de l'État Membre de Référence pour les AMM européennes où le Royaume-Uni a été désigné en tant que RMS.	Retrait du Royaume-Uni des procédures de commercialisation européennes (centralisée, décentralisée et par reconnaissance mutuelle).

La Pharmacovigilance	
La personne qualifiée en matière de Pharmacovigilance (QPPV) exerçant antérieurement ses fonctions au sein du Royaume-Uni doit désormais assurer cette responsabilité dans un état membre de l'UE ou de l'EEE.	Pour les AMM nationales britanniques, la personne qualifiée en matière de Pharmacovigilance (QPPV) pour le Royaume-Uni doit obligatoirement exercer ses fonctions au sein du Royaume-Uni.
La base de données partagées des médicaments : "Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary" (XEVMPPD) doit être mise à jour en cas de modifications d'AMM ou de transfert de titulaire.	En cas de discontinuité de partage de données entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne, une base de données équivalente à celle européenne (XEVMPPD) doit être créée.
	Les PSMF localisés au Royaume-Uni doivent être transférés à un autre état se situant au sein de l'EEE conformément au règlement d'exécution 520 /2012 /UE.
-	Le Royaume-Uni ne sera plus rattaché aux inspections et audits menés par l'UE. En effet, il devra mener ses propres audits et conduire ses propres inspections.
La fabrication des médicaments	
L'Union Européenne audite les sites assurant les activités de fabrication de la substance active et du produit fini. Elle audite également les activités liées à la libération de lots, du contrôle qualité, d'importation et de conditionnement des produits finis.	Le Royaume-Uni devra conduire ses propres inspections et audits pour ses sites indépendamment de l'Union Européenne.
Désignation, au sein de l'UE, de la personne qualifiée responsable de la libération de lots.	Désignation, au sein du Royaume-Uni, de la personne qualifiée responsable de la libération des lots.
L'Union Européenne continuera d'assurer la préparation des audits de Bonnes Pratiques de Fabrication au sein de l'Europe des 27.	Le Royaume-Uni ne sera plus rattaché au système d'inspection européen et devra donc mener ses propres audits de Bonnes Pratiques de Fabrication.
L'Union Européenne s'apprête à appliquer la Directive des Médicaments Falsifiés à partir de février 2019.	Le Royaume-Uni devra évaluer indépendamment de l'Union Européenne, dans le but de verrouiller la chaîne des médicaments et les demandes d'importations réalisées par les fabricants (Manufacturing and Importation Authorisation "MIA") et les distributeurs agréés (Wholesale Distribution Authorisation "WDA").

2.2.3 La Directive des Médicaments falsifiés

☞ La contrefaçon des médicaments au Royaume-Uni : quelques illustrations

La position géographique du Royaume-Uni rend ce dernier vulnérable face au commerce illicite des faux médicaments. D'ailleurs, selon l'étude menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2014, 1% des ventes réalisées dans les pays développés serait en effet lié à des médicaments de contrefaçon. Cette valeur a été estimée au Royaume-Uni à quelques deux milliards d'articles dispensés par an, ce qui serait l'équivalent de vingt millions de boîtes de médicaments falsifiés.⁶¹

Le Royaume-Uni demeure donc la cible des contrefacteurs qui transitent les faux médicaments jusqu'à la chaîne d'approvisionnement légale des médicaments. Voici quelques exemples préoccupants qui ont été identifiés depuis 2004 chez les grossistes-répartiteurs et dans les pharmacies de villes.

Tableau 4 : Quelques exemples de contrefaçons identifiées en Europe depuis 2004

Médicaments contrefaits	Pays concernés
CIALIS® (Tadalafil) Médicament utilisé contre le dysfonctionnement érectile	Royaume-Uni et Pays-Bas
LIPITOR® (Atorvastatine) Médicament hypocholestérolémiant	Royaume-Uni
REDUCTIL® (Sibutramine) Médicament anorexigène	Royaume-Uni
SPIROPENT® (Chlorhydrate de clenbutérol) Médicament antiasthmatique	République Tchèque
PLAVIX® (Clopidel) Médicament antiagrégant plaquettaire	Royaume-Uni

Source : Guide à l'usage des pharmaciens – Médicaments et contrefaçon – afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et Ordre National des Pharmaciens.

De plus, en mai 2014, l'autorité compétente de santé britannique (MHRA) a saisi environ 8.6 millions de livres sterling de médicaments falsifiés qui ont été infiltrés au sein de la chaîne d'approvisionnement des médicaments britannique. Ces faux médicaments ont été destinés à être détournés par les trafiquants de drogue et vendus sur des sites web frauduleux.

Une année plus tard, l'opération *Pangea* en juin 2015 a permis au Royaume-Uni de saisir environ 6.2 millions de produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux confondus) représentant une valeur de 15.8 millions de livres sterling.

☞ La Directive des Médicaments Falsifiés : nouvel engagement de l'Europe dans la lutte contre la contrefaçon

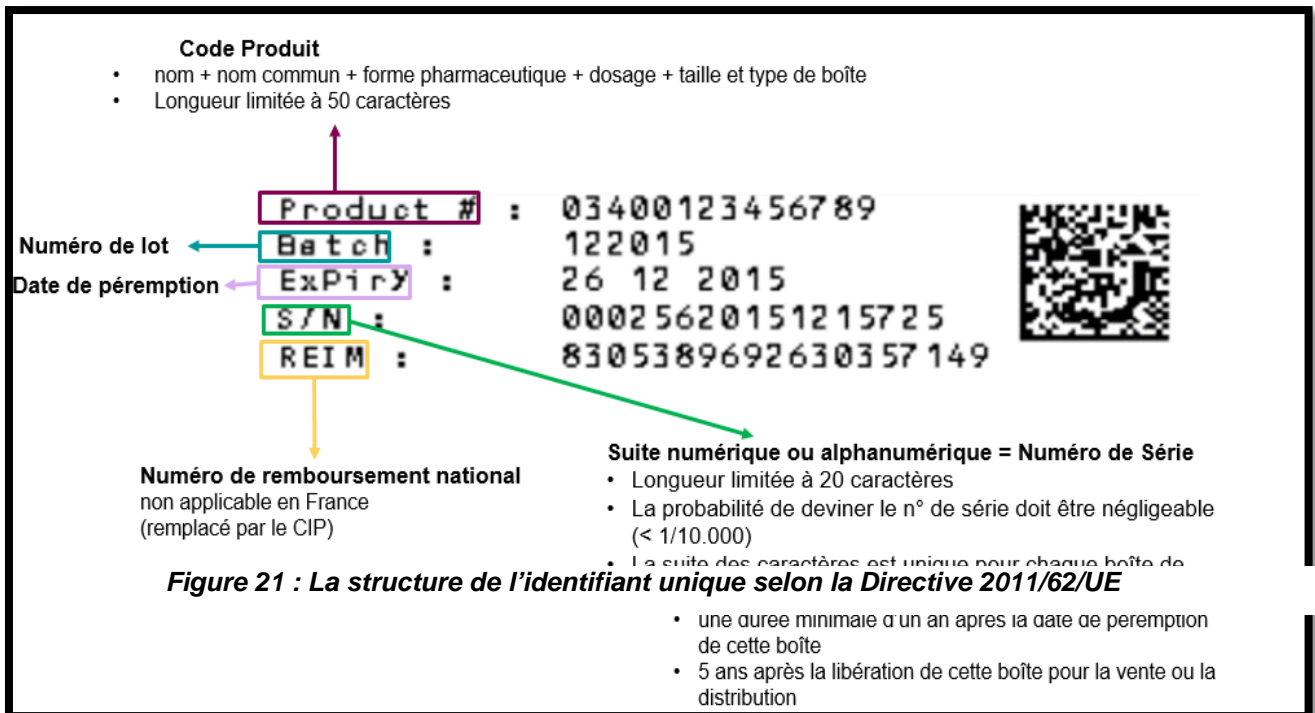
L'existence de mécanismes divergents d'authentification des médicaments, fondés sur différentes exigences nationales ou régionales en matière de traçabilité, peut entraver la circulation des médicaments dans l'Union Européenne et accroître les coûts pour tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Il est donc nécessaire d'établir des règles à l'échelle de l'UE concernant la lutte contre la contrefaçon. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne ont donc légiféré pour combattre ce fléau et protéger ainsi la santé des consommateurs et des citoyens à l'échelle de l'Europe.

La **Directive 2011/62/UE**, connue sous le nom de la **Directive des Médicaments Falsifiés** (DMF) (Falsified Medicines Directive), instaure des nouvelles mesures afin de garantir l'identification et l'authentification des médicaments. En effet, cette directive verrouille la chaîne légale d'approvisionnement des médicaments en permettant une vérification de bout en bout de cette dernière. **Dispositif anti-effraction** (appelé également dispositif d'inviolabilité) et **identifiant unique** sont désormais les deux nouveaux garants de l'authenticité des médicaments délivrés.^{62 63}

a. L'identifiant unique

L'identifiant unique est une suite de caractères numériques ou alphanumériques, unique pour chaque boîte de médicaments. Il comprend les informations suivantes :

- i) un code permettant d'identifier au moins le nom, le nom commun, la forme pharmaceutique, le dosage, la taille et le type de boîte du médicament portant l'identifiant unique («code de produit»),
- ii) une suite numérique ou alphanumérique d'une longueur maximale de 20 caractères, générée par un algorithme de randomisation déterministe ou non-déterministe («numéro de série»),
- iii) un numéro de remboursement national ou un autre numéro national identifiant le médicament, si requis par l'État membre dans lequel le produit est destiné à être mis sur le marché,
- iv) le numéro de lot,
- v) la date de péremption.



En effet, l'unicité de l'identifiant unique résulte de l'association du code produit et du numéro de série d'une boîte de médicament.

b. Le dispositif d'inviolabilité

Les fabricants des médicaments destinés à être vendus au sein de l'Union Européenne doivent mettre en place un dispositif anti-infraction. Ce dernier peut être sous forme d'étiquette ou de pointillés.

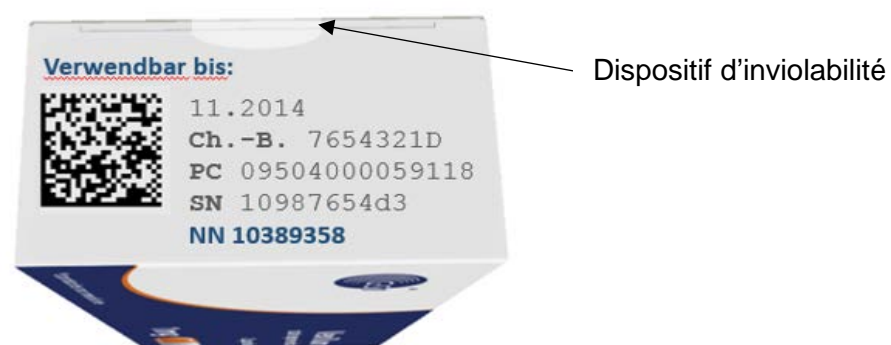


Figure 22 : L'apposition du dispositif d'inviolabilité : nouvelle obligation réglementaire

La mise en place de l'identifiant unique et du dispositif d'inviolabilité repose en effet sur deux textes réglementaires essentiels : la Directive 2011/62/UE (la Directive des Médicaments Falsifiés) et le Règlement Délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015.

A partir du 09 février 2019, date à laquelle le Règlement Délégué 2016/161 (UE) sera opposable, la vérification de l'authenticité des boîtes de médicaments passera alors par la vérification de l'identifiant unique garantissant que le médicament provient d'un fabricant légitime. La vérification de l'intégrité du dispositif d'inviolabilité, quant à elle, permet de déterminer si l'emballage a été ouvert ou a subi une altération depuis qu'il a quitté les installations du fabricant.

Voici quelques exemples concrets de boîtes de médicaments produites conformément aux exigences de la Directive des Médicaments Falsifiés.⁶³



Source: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – Complexity Drivers

Figure 23 : Les différentes possibilités de fabrication d'un étui en accord avec la Directive 2011/62/UE.

Le Royaume-Uni face à la Directive des Médicaments Falsifiés

La Directive des Médicaments Falsifiés a été officiellement adoptée par le Royaume-Uni en 2013 faisant donc partie intégrante de la loi britannique sur les médicaments à usage humain. Le règlement délégué de la Commission datant du 2 octobre 2015, quant à lui, a été approuvé par le gouvernement britannique la même année ; ces événements majeurs marquent ainsi l'applicabilité de la Directive des Médicaments Falsifiés au Royaume-Uni mais quid du Brexit ?

En effet, tant que les négociations au sujet du Brexit ne sont pas achevées, le Royaume-Uni demeure membre de l'Union Européenne. Tous les droits et les obligations qui lui incombent restent donc applicables. Durant la période de transition, le gouvernement britannique continuera de négocier, implémenter et appliquer les textes réglementaires issus du droit communautaire y compris ceux relatifs à la Directive des Médicaments Falsifiés.

En attendant la fin des négociations dessinant le contour des futures relations bilatérales euro-britanniques, la Directive des Médicaments Falsifiés reste donc applicable, selon le MHRA, en Angleterre, en Ecosse, aux pays de Galles, en Irlande du Nord, dans l'archipel anglo-normand et à l'Île de Man. En revanche, cette directive ne concerne pas les territoires d'outre-mer

britanniques (Gibraltar) et ceux dépendants de la couronne (Bermuda, les îles Falkland (îles malouines) et l'île Sainte-Hélène).⁶¹

L'application de la Directive des Médicaments Falsifiés par le Royaume-Uni préserverait sans doute le pays contre le trafic des faux médicaments. De même, cette nouvelle charpente réglementaire permettrait de maintenir la présence du Royaume-Uni sur le marché mondial des médicaments et assurer la continuité de son activité à l'export vers l'Union Européenne mais aussi vers les pays exigeant un système de traçabilité à la boîte. En effet, en cas de non application de la Directive des Médicaments Falsifiés, les médicaments de fabrication britannique ne pourront plus circuler au sein du marché intérieur européen. Le Royaume-Uni perdrait considérablement sa position sur le marché international des médicaments.⁶⁴

Tableau 5 : les médicaments demeurent parmi les principaux produits exportés par le Royaume-Uni en 2016

415.9 Milliards de dollars américains de produits exportés en 2016	
Voiture de tourisme et autres véhicules	9.9%
Médicaments	5.3%
Turboréacteurs, turbopropulseurs et autres turbines à gaz	4.7%
Or, y compris l'or platiné sous forme brutes ou mi- ouvrées ou en poudre	3.8%
Parties de véhicules aériens et spatiaux	3.6%
Huiles brutes de de pétrole ou de minéraux bitumineux	3.2%
Huiles de pétrole ou de minéraux bitumineux, préparations contenant en poids $\geq 70\%$ d'huile de pétrole ou de minéraux bitumineux et dont ces huiles constituent l'élément de base ; déchets d'huiles contenant principalement des huiles de pétrole ou de minéraux bitumineux.	2.2%
Sang humain, sang animal préparé en vue d'usages thérapeutique, prophylactiques ou diagnostic ; antisérums, autres fractions du sang, produits immunologiques modifiés, même obtenus par voie biotechnologique, vaccins, toxines, cultures de micro-organismes (à l'exclusion des levures) et produits similaires.	2.1%
Alcool éthylique non dénaturé d'un titre alcoométrique volumique $< 80\%$ vol, eaux de vie, liqueur et autres boissons spiritueuses (à l'exclusion des préparations alcooliques composées des types utilisés pour la fabrication des boissons	1.7%
Parties et accessoires de tracteurs, véhicules pour le transport de personnes ou plus (chauffeur inclus), voiture de tourisme, véhicules pour le transport des marchandises et véhicules à usage spéciaux	1.5%

Source : Cometrade, dernières données disponibles

IV. Conclusion

Le Royaume-Uni se place incontestablement comme l'un des pays du continent européen qui a noué avec la recherche médicale une longue histoire novatrice fondée sur des données probantes. Son agent régulateur, l'Agence de Réglementation Britannique des Médicaments et des Produits de santé (dite la MHRA), est reconnue comme étant l'une des autorités nationales de santé les plus compétentes et expérimentées en Europe.

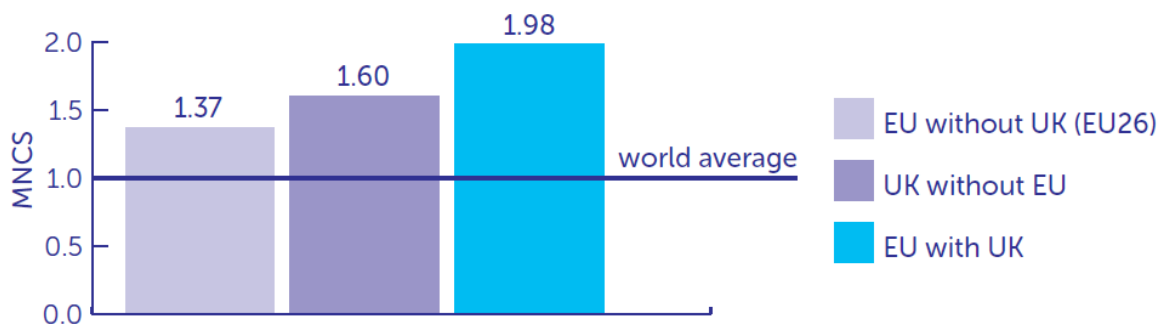
Entre 2008 et 2016, l'agent régulateur britannique est intervenu en tant que coordonnateur des avis scientifiques d'au moins 20% des procédures centralisées en collaboration avec l'EMA. Par ailleurs, les autorités réglementaires et les organismes consultatifs britanniques mènent des travaux en collaboration avec leurs pairs internationaux, jouant ainsi un rôle pivot dans le partage des expertises. L'engagement du MHRA en matière d'essais cliniques est considérable : l'autorité de santé britannique fut le précurseur de la charpente réglementaire robuste actuelle au sein de l'Union Européenne. Les conseils qu'elle fournit et les avis scientifiques qu'elle rend lui ont permis d'apporter une valeur ajoutée non négligeable. On lui doit notamment l'accélération de l'arrivée sur le marché de plusieurs médicaments innovants appartenant à des classes thérapeutiques différentes.

De plus, avec environ 500 médicaments issus de la biotechnologie et 600 candidats-médicaments, le Royaume-Uni possède l'un des pipelines les plus développés dans le monde. Concernant les médicaments existants, environ 25% des cents médicaments les plus prescrits dans le monde ont été découverts et développés au Royaume-Uni. Trois des cinq médicaments les plus vendus dans le monde possèdent un mécanisme d'action découvert par des chercheurs britanniques et permettant de combattre l'arthrite rhumatoïde et d'autres pathologies d'origine inflammatoire. Ces faits témoignent de la puissance du Royaume-Uni dans le domaine de la recherche médicale et révèlent sa capacité de transposer les découvertes en innovation, l'innovation en produits de santé commercialisés. Ces efforts ont permis aux patients en Europe de bénéficier de ces avancées thérapeutiques plusieurs années avant leurs arrivées sur le marché dans les autres pays du monde.

Bien que plusieurs états membres de l'Union Européenne fournissent d'excellentes installations de recherches dans le domaine de la santé, le Royaume-Uni propose aux chercheurs des ressources qui sont souvent uniques en Europe. Equipements, infrastructures de recherche telles que les espaces de laboratoires et soutien technique sont ainsi fournis par le Royaume-Uni au service de la recherche médicale. Le Royaume-Uni dispose d'une population de cohorte de grande échelle sans pareil : l'étude de cohorte de naissances en 1946 est incontestablement l'étude à long terme première en son genre au monde.

Nous reconnaissons donc l'importance du Royaume-Uni en tant que partenaire qui a longtemps façonné le paysage réglementaire de l'Union Européenne. Sa contribution aux travaux de recherches médicales menées au sein de l'UE entre 2007 et 2016 s'élève à 20%. De plus, le « Mean Normalised Citation Score » (MNCS) (le Score Moyen normalisé de citation), ainsi que la proportion des publications corédigées parmi les meilleures 10% des publications les plus fréquemment citées sont à la fois élevés pour le Royaume-Uni et pour les travaux issus de la collaboration scientifique euro-britannique.

L'Europe des 26 atteint un score MNCS de 1.37 (sans la participation britannique), ce qui place cette dernière au-dessus de la moyenne mondiale. Cependant, ce même Score résultant des partenariats euro-britanniques s'élève à 1.98, ce qui équivaut à peu près à deux fois la moyenne mondiale. Réciproquement, il a été constaté une augmentation de la proportion des publications des meilleurs 10% des travaux de 15% à 23% lors de la collaboration entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne.¹⁵



Source: Data analysis CWTS, Leiden University; data source: Web of Science core collection Clarivate Analytics

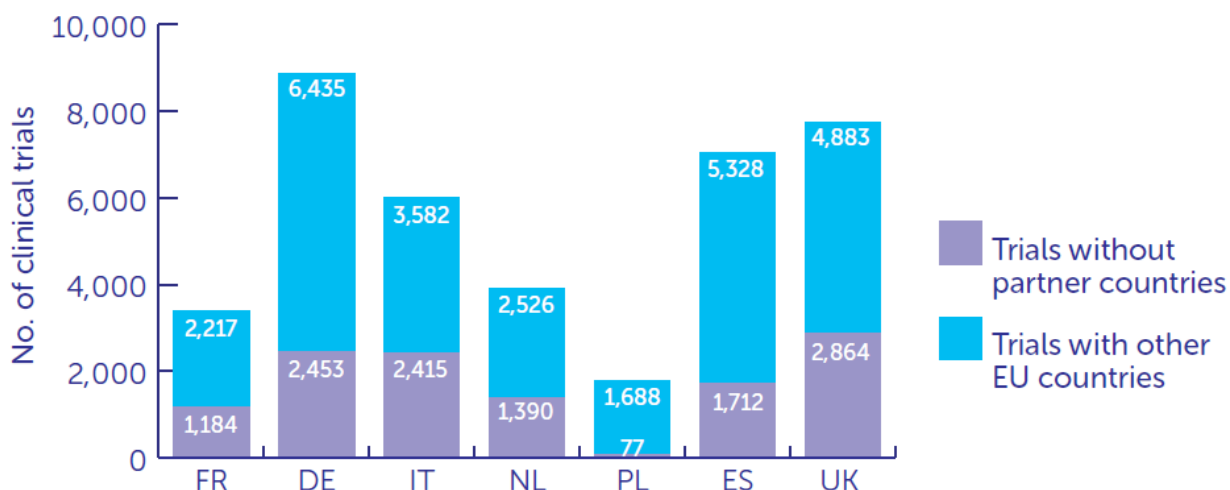
Figure 24 : Le « Mean Normalised Citation Score » (MNCS) des travaux publiés dans le domaine de la recherche médicale.

De plus, le Royaume-Uni est responsable de la conduite d'un nombre conséquent d'essais cliniques à la fois le plan national et pan-européen. A l'échelle communautaire, ce dernier détient le nombre le plus élevé des essais de phase I et se hisse au deuxième rang, après l'Allemagne, pour les études cliniques de la phase II et III.

La recherche scientifique consacrée aux pathologies orphelines ainsi que les essais cliniques pédiatriques sont particulièrement tributaires de la collaboration scientifique pan-européenne. Le faible nombre de patients intégrant ces essais cliniques, la complexité de la mise en place et du suivi de ces études, les contraintes logistiques en matière de traitement et de suivi des patients issus des différents états membres de l'UE sont en effet quelques facteurs qui expliquent la difficulté qui accompagnent les essais cliniques pédiatriques et ceux orientés vers les pathologies orphelines.

La collaboration à l'échelle communautaire devient, dans de telles circonstances, cardinale. Grâce au Royaume-Uni, un grand nombre d'essais cliniques pédiatriques et en lien avec les pathologies orphelines est rendu possible dans l'Union Européenne.

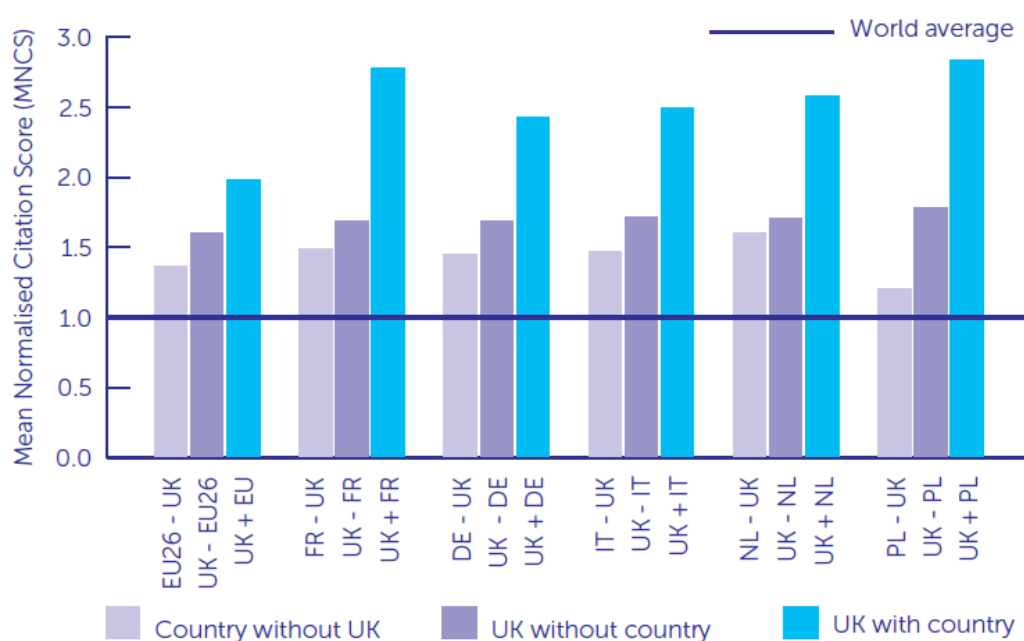
Considéré comme le troisième pays de l'Europe des 28 menant des essais cliniques pan-européens après l'Allemagne et l'Espagne, le Royaume-Uni constitue un terrain fertile qui attire de plus en plus les promoteurs souhaitant tester leurs molécules.¹⁵



Source: Technopolis Group; European Clinical Trials Database

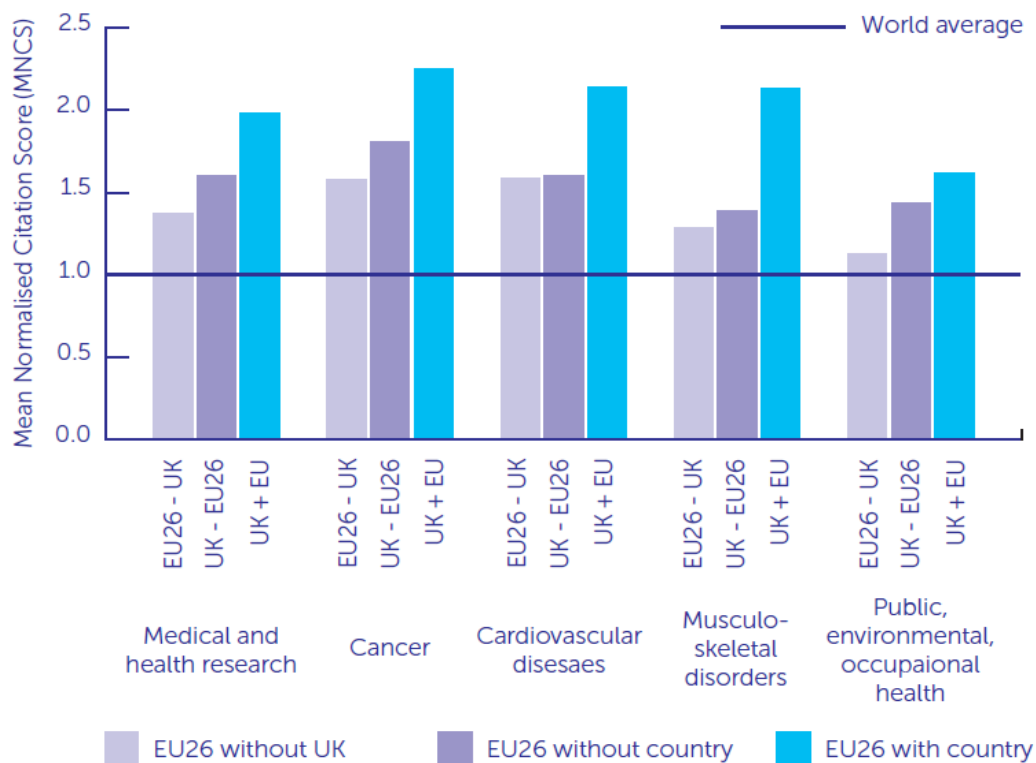
Figure 25 : Le nombre des essais cliniques conduits par pays avec ou sans la collaboration d'un autre état membre de l'UE.

(a) Stratified by five focus countries



Source: Data analysis CWTS, Leiden University; Data source: Web of Science core collection Clarivate Analytics

(b) Stratified by three disease areas and public health



Source: Data analysis CWTS, Leiden University; Data source: Web of Science core collection Clarivate Analytics

Figure 26 : Le « Mean Normalised Citation Score » (MCNS) pour les travaux et les publications de la recherche médicale. Score des publications incluant ou non la collaboration entre l'Europe des 26 et le Royaume-Uni. La ligne horizontale indique la moyenne mondiale.

Enfin, le Brexit illustre une décision politique d'un peuple souverain qui a choisi de changer la nature des liens qu'il a toujours tissé avec l'Union Européenne. Les répercussions de cette décision politique, en matière de la santé notamment, nécessitent d'être comprises et appréhendées par les décideurs politiques. Le Brexit dur est une option qui est loin d'être anodine pour les patients en Europe. Des accords bilatéraux entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne en général et ceux de reconnaissance mutuelle dans le domaine de la santé tout particulièrement nécessitent donc d'être consentis. Ces derniers permettraient de protéger au mieux le patient européen, maintenir l'uniformité des procédures mises en place en Europe, garantir la continuité de l'innovation et un accès plus facile aux médicaments pour les patients.

Toute divergence engendrée par les négociations du Brexit entrainerait une disparité au sein du continent européen et serait néfaste à la fois pour le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Enfin, un partenariat scientifique inébranlable entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne qui

catalyserait la découverte de nouveaux médicaments serait sans doute salué par la communauté scientifique en Europe.^{65 66}

V. Références, bibliographie & webographie

- 1 « **The UK EU referendum: what happens next?** » Publié par David Delaney dans « Europe » le 27 juin 2016.
- 2 **Encyclopédie de sécurité et de santé au travail, « Chapitre 79 – L'industrie pharmaceutique »**, disponible sur : <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm>, consulté le 24.04.2018.
- 3 « **PM Speech on Life Sciences and Opening up the NHS**”, **David Cameroun Speech, 6th December 2011** », disponible sur : <https://www.gov.uk/government/speeches/pm-speech-on-life-sciences-and-opening-up-the-nhs>, consulté le 06.07.2018
- 4 « **Finding a Cure: Getting the Best Brexit Deal for Britain's Life Sciences** », Tryl et Dorrell. Disponible sur https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/nemea/uk/finding_a_cure_brexit.pdf, consulté le 16.04.2018.
- 5 « **What does Brexit mean for UK Research?** » Disponible sur : www.internationalinnovation.com, consulté le 16.10.2016
- 6 « **BREXIT vs SCIENCE Part 1: Brexit and the UK Science and Research industry: What is the British Government's response?** » Brexit vs Sciences – Science Innovation Union – James Smythies, October 24th, 2016. Disponible sur : <http://science-union.org/articlelist/2016/10/23/brexit-series-part1>, consulté le 17.04.2018.
- 7 **National Graphen Institute, « National Graphene Institute – Graphene – The University of Manchester »**. Disponible sur : <https://www.graphene.manchester.ac.uk/about/ngi/> consulté le 24.04.2018.
- 8 « **UK Researchers Digest the Fallout from Brexit** », The Lancet, vol 388, July 9, 2016, Nayanah Siva.
- 9 « **Brexit and Junior Doctors' Contracts: The Real Threats to the NHS** », The Lancet, vol 388, July 16, 2016.
- 10 « **Looking beyond Brexit: union without Union** », The Lancet, vol 16, November 2016.
- 11 « **SmartViews: Brexit – What's next for pharma?** », PharmaTimes magazine - Ana Nicholls, July 2016.
Disponible sur : http://www.pharmatimes.com/magazine/2016/july_2016/smartviews_brexit_-_whats_next_for_pharma, consulté le 17.04.2018

- 12 « **Panorama des biotechnologies au Royaume-Uni** », Science & Technologie au Royaume-Uni, Janvier – Février 2011, n° 55, Ambassade de France au Royaume-Uni – Service Science et Technologie, Claire Mouchot, Benjamin Raimbault.
- 13 « **Pharma’s Cold Brexit Comfort** » – Bloomberg Gadfly, June 24, 2014, Max Nisen. Disponible sur : <https://www.bloomberg.com/gadfly/articles/2016-06-24/brexit-s-effects-on-biotech-pharma>, consulté le 26.10.2016.
- 14 « **BREXIT vs SCIENCE Part 3: Brexit and Biotech** », Brexit vs Sciences – Science Innovation Union – October 24th, 2016, Sandra Ionescu. Disponible sur : <http://science-union.org/articlelist/2016/10/26/brexit-vs-science-part-3>, consulté le 17.04.2018.
- 15 « **The impact of collaboration: The value of UK Medical Research to EU Science and Health** », Peter Varnai, Maike Rentel, Anoushka Davé, Marika De Scalzi, Wia Timmerman, Cristina Rosemberg-Montes, Paul Simmonds. Technopolis Group (May 2017) Disponible sur : http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/uk_and_eu_research_full_report_v6.pdf, consulté le 27.11.2017
- 16 « **Impact of BREXIT on UK Gene and Cell Therapy: The Need for Continued Pan-European Collaboration** », Human Gene Therapy, volume 27 Number 9. Andrew H. Baker, Robin R. Ali, and Adrian J. Trasher.
- 17 «Theresa May clarifies her stance on attempts to remain inside EU », The Independent, 2016.07.11. Disponible sur : <https://www.independent.co.uk/news/uk/politics/theresa-may-brexit-means-brexit-conservative-leadership-no-attempt-remain-inside-eu-leave-europe-a7130596.html>, consulté le 06.07.2018
- 18 « **Brexit : la livre sterling en route vers la parité avec l’euro** », le Monde Economie, Eric Albert, 26.08.2017. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/economie/article/2017/08/26/brexit-la-livre-sterling-en-route-vers-la-parite-avec-l-euro_5176863_3234.html, consulté le 10.05.2018.
- 19 « **Sterling’s Post-Brexit Depression Looks Melodramatic** », Bloomberg, Marc Gilbert, Jan 4, 2017. Disponible sur : <https://www.bloomberg.com/view/articles/2017-01-04/sterling-s-post-brexit-depression-looks-melodramatic>, consulté le 04.01.2017.
- 20 « **Prix des médicaments : le Royaume-Uni prend-il le dessus sur les labos ?** », La Tribune, Jean-Yves Paillé, 22.08.2016. Disponible sur : <https://www.la Tribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/prix-des-medicaments-le-royaume-uni-prend-il-le-dessus-sur-les-labos-593049.html>, consulté le 29.01.2017.
- 21 « **Brexit’s Impact On The Global Pharmaceutical Industry: Future Access To the EU Common Market** », Pharmaceutical online, Yulia Privolnev, July 6, 2016. Disponible sur : <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/brexit-s-impact-on-the-global-pharmaceutical-industry-future-access-to-the-eu-common-market-0001>, consulté le 24.11.2017.

- 22 « **Into the unknown: European M&A outlook 2016** », CMS, Vincent Dirckx, Helen Rodwell, John Hammond. Disponible sur : <https://cms.law/en/INT/Publication/Into-the-unknown-European-M-A-Outlook-2016>, consulté le 09.06.2018.
- 23 « **Brexit Shock Dodged by U.K. Pharma as Innovation Spurs Deals** », Bloomberg Technology, Manuel Baigorri, August 1, 2016. Disponible sur : <https://www.bloomberg.com/professional/blog/brexit-shock-dodged-u-k-pharma-innovation-spurs-deals/>, consulté le 17.04.2018.
- 24 « **The Government's Negotiating Objectives for Exiting the EU: Prime Minister speech** », HM Government, 17 January 2017, Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/speeches/the-governments-negotiating-objectives-for-exiting-the-eu-pm-speech>, consulté le 17.01.2018.
- 25 « **Le secteur pharmaceutique britannique se prépare aux bouleversements d'un Brexit** », EurActiv.com, Elsa Holmstedt Pell, 31 mai 2016. Disponible sur : <https://www.euractiv.fr/section/innovation-entreprises/news/uk-pharma-sector-braced-for-regulatory-shake-up-after-brexit/>, consulté le 17.04.2018.
- 26 « **Guidelines Cause UK Health Charities to Be Silent on Brexit** », The Lancet, Vol 387, June 4, 2016? Barbara Casassus. Disponible le : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30714-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30714-0/fulltext), consulté le 17.04.2018.
- 27 « **EMA on Brexit: New Headquarters Locale Will be Decided by Member States** », Regulatory Affairs Professionals Society, Zachary Brennan, 06 July 2016. Disponible sur : <https://www.raps.org/regulatory-focus%E2%84%A2/news-articles/2016/7/ema-on-brexit-new-headquarters-locale-will-be-decided-by-member-states>, consulté le 24.02.2017.
- 28 « **Joint letter regarding the criteria for the re-location of the EMA in the context of the Conduct of the Negotiations with the UK under Article 50 TFEU** ». Disponible sur : http://www.politico.eu/wp-content/uploads/2017/02/Letter-criteria-re-location-EMA-DG-SANTE-February-2017-2.pdf?utm_source=POLITICO.EU&utm_campaign=cd5ad5b2d6-EMAIL_CAMPAIGN_2017_02_27&utm_medium=email&utm_term=0_10959edeb5-cd5ad5b2d6-189620441, consulté le 17.03.2017.
- 29 « **Brexit's Impact On The Global Pharmaceutical Industry: Market Authorization & Pricing** », Pharmaceutical on line, Yulia Privolnev, July 12, 2016. Disponible sur : <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/brexit-s-impact-on-the-global-pharmaceutical-industry-market-authorization-pricing-0001>, consulté le 24.11.2017.
- 30 « **EMA and Heads of National Competent Authorities Discuss Consequences of Brexit** », European Medicine Agency, 28 April 2017. Disponible sur :

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/04/WC500226559.pdf, consulté le 12.05.2017.
- 31 « **EMA Prepares for Brexit: Business Continuity Plan Aims to Preserve Agency's Ability to Protect Public and Animal Health** », European Medicine Agency, 1 August 2017.
Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/08/WC500232808.pdf, consulté le 06.06.2017.
- 32 « **23 villes offrent d'accueillir les agences de l'UE établies au Royaume-Uni** », communiqué de presse du 01.08.2018, Conseil européen – Conseil de l'Union européenne. Disponible sur : <http://www.consilium.europa.eu/fr/press/press-releases/2017/08/01/uk-based-eu-agencies/>, consulté le 13.11.2017.
- 33 « **Brexit: action points for intellectual property rights-holders** », Mark Owen and Jo Joyce, Taylor Wessing, 10 October 2016. Disponible sur : [https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/w-003-8761?transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&firstPage=true&bhcp=1](https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/w-003-8761?transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true&bhcp=1), consulté le 03 février 2017.
- 34 « **Propriété industrielle : les conséquences du Brexit** », Lexing Droit Propriété Industrielle, Virginie Brunot, le 12.07.2016. Disponible sur : <https://www.alain-bensoussan.com/avocats/brexit-et-propriete-industrielle/2016/07/12/>, consulté le 06.06.2017.
- 35 « **Incidences du Brexit sur l'adoption du brevet européen à effet unitaire** », WAN Avocats. Disponible sur : <https://www.wan-avocats.com/fr/incidences-du-brexit-sur-ladoption-du-brevet-europeen-a-effet-unitaire/>, consulté le : 24.07.2017.
- 36 « **Brexit : Quels impacts pour vos marques et brevets ?** », August & Debouzy Avocats. Disponible sur : <https://www.august-debouzy.com/fr/blog/113-brexit-quels-impacts-pour-vos-marques-et-brevets>, consulté le 27.07.2017.
- 37 « **Le Brexit, la propriété intellectuelle et nous** », Granut Avocats. Disponible sur : <https://www.granut.com/IMG/pdf/brexit-propriete-intellectuelle-granut-2016.pdf>, consulté le 26.07.2017.
- 38 « **Brexit : Quelles conséquences en matière de propriété intellectuelle ?** », François Herpe, 11.07.2016, (Cabinet Cornet Vincent Ségurel). Disponible sur : <https://www.efl.fr/actualites/affaires/biens-de-l-entreprise/details.html?ref=ui-995ab5d7-ef8e-4fd9-a22d-ec0f5ab845bf>, consulté le 27.07.2017.
- 39 « **UK pharmaceutical industry letter to The Observer, 8 May 2016** », the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). Disponible sur : <https://www.abpi.org.uk/media-centre/news/2016/may/uk-pharmaceutical-industry-to-support-the-uk-remaining-in-europe/>, consulté le 01.12.2016.

- 40 « **The EU Referendum and the UK Environment: The Future Under a “Hard” and a “Soft” Brexit** », Technical Report – Andrew Jordan, Vivaine Gravey, Charlotte Burns - August 2016. Disponible sur : <http://ukandeu.ac.uk/wp-content/uploads/2016/08/The-Environment-under-Soft-or-Hard-Brexit.pdf>, consulté le 23 novembre 2016.
- 41 « **Le Brexit exclurait Londres des accords commerciaux internationaux** », EurActiv.com, Matthew Tempest, 05 janvier 2016. Disponible sur : <https://www.euractiv.fr/section/l-europe-dans-le-monde/news/le-brexit-exclurait-londres-des-accords-commerciaux-internationaux/>, consulté le 18 novembre 2016.
- 42 « **The Government’s Negotiating Objectives: The White Paper** », House of Commons, 04 April 2017.
Disponible sur : <https://publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmexeu/1125/1125.pdf>, consulté le 22.04.2018.
- 43 « **Prime Minister’s letter to Donald Tusk Triggering Article 50** », HM Government, 29 March 2017. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/prime-ministers-letter-to-donald-tusk-triggering-article-50/prime-ministers-letter-to-donald-tusk-triggering-article-50>, consulté le 01.04.2017.
- 44 « **Negotiators: Who’s Who** », Bloomberg Reports, Simon Kennedy, February 2017.
- 45 « **Questions and Answers Related to the United Kingdom’s Withdrawal from the European Union with Regard to National Authorized Medicinal Products for Human Use** », European Medicine Agency, CMDh, 1 December 2017. CMDh/361/2017, Rev.1.
Disponible sur : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_361_2017_clean.pdf, consulté le 15.12.2017.
- 46 « **Questions and Answers Related to the United Kingdom’s Withdrawal from the European Union with Regard to the Medicinal Products for Human and Veterinary Use within the Framework of the Centralised Procedure** », European Commission, European Medicines Agency. Rev 02, published 23 January 2018. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/ga_on_brexit.pdf, Consulté le 27.02.2018.
- 47 « **Notice to Marketing Authorisation Holders of Centrally Authorized Medicinal Products for Human and Veterinary Use** », European Commission and European Medicine Agency. Rev 01, published on 29 January 2018. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/05/WC500226603.pdf, consulté le 01.01.2018.
- 48 « **Notice to Marketing Authorisation Holders of National Authorized Medicinal Products for Human Use** », European Medicine Agency, CMDh, 02 May 2017. CMDh/360/2017.
Disponible sur :

- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_360_2017.pdf, consulté le 02.06.2017.
- 49 « **Brexit: Future of the EMA and EU/UK collaboration on medicines** », Martyn Hann, Nina O'Sullivan, 27 July 2017. Disponible sur : <https://www.mishcon.com/news/publications/inside-life-sciences/brexit-future-of-the-ema-and-eu-or-uk-collaboration-on-medicines>, consulté le 10.05.2018.
- 50 « **Règlement (CE) No 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins** ». Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>.
- 51 « **Brexit and Rare Diseases: Big Risk, Bigger Opportunity** » Hanna I. Hyry, Timothy M. Cox and Jonathan C. P. Roos. Department of Medicine, University of Cambridge. January 2017. Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/03007995.2017.1284053?needAccess=true>, consulté le 02.11.2017.
- 52 « **Les propositions de nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux : évolution ou révolution ?** », l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé, Jean-Claude Ghislain, 29 novembre 2013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/baeb1c17527a04360f9b3cd694841e75.pdf, consulté le 18.02.2017.
- 53 « **Post-Brexit Fall-Out for the UK Pharma and Medical Device Industries - Clinical Trials Arena** », David Shaw, Global Data, June 2016.
- 54 « **PharmacoVigilance : intrications du droit des affaires avec les réglementations européenne et nationale** », Jean-Paul Demarez. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Pharmacovigilance_Intrication_du_droit_des_affaires_avec_les_reglementations_europeenne_et_nationale.pdf, consulté le 04.05.2018.
- 55 « **Brexit and the QPPV** », Barber John, 25.04.2017. Disponible sur : <https://fr.slideshare.net/JohnBarber7/brexit-and-the-qppv-pipeline-april-2017>, consulté le 23.04.2018.
- 56 « **Brexit Means Brexit, but What of Pharmacovigilance?** », Prescriber, Volume 28, n°8, Steve Titmarsh, 01.08.2017. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/psb.1601>, consulté le 05.10.2017.
- 57 « **Brexit Considerations for March 2019** », Diamonds Pharma Services. Disponible sur : <https://www.diamondpharmaservices.com/blog/the-brexit-package>, consulté le 07.10.2017.
- 58 « **Into the Unknown: UK Pharmacovigilance after Brexit** », the Pharmaceutical Journal. Julia Robinson, 17 May 2017. Disponible sur : <https://www.pharmaceutical->

- journal.com/opinion/blogs/into-the-unknown-uk-pharmacovigilance-after-brexit/20202803.blog?firstPass=false, consulté le 10.10.2017.
- 59 « **Annual Report 2016** », European Medicines Agency. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2017/05/WC500227334.pdf, consulté le 03 janvier 2018.
- 60 « **The European Commission and EMA publish a Q&A Document Concerning Centrally Authorised Marketing Authorisations | Lexology** », Elisabethann Wright, Fabien Roy, Marta Miglietti.
Disponible sur : <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=25b85f54-0c7b-4bc0-a9a6-48b1628d86b4>, consulté le 07.10.2017.
- 61 « **Falsified Medicines Directive (FMD): Dispensing Doctors Association** ». Jerome Bertin, 18.10.2017. Disponible sur : <https://www.dispensingdoctor.org/wp-content/uploads/2017/10/SecurMed.pdf>, consulté le 30.10.2017.
- 62 « **Règlement Délégué (UE) 2016/161 de la Commission - du 2 octobre 2015 - complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain** ».
- 63 « **Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés - Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE** ».
Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf.
- 64 « **Falsified Medicines Directive: opportunity or obstacle?** », The Pharmaceutical Journal, 25 April 2017, Daloni Carlisle. Disponible sur : <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/falsified-medicines-directive-opportunity-or-obstacle/20202646.article>, consulté le 12.12.2017.
- 65 « **UK Ministers Seek a Soft Brexit for Pharma** », Richard Staines, July 04, 2017. Disponible sur : <https://pharmaphorum.com/news/uk-government-hopes-close-work-ema-post-brexit/>, consulté le 15.10.2017.
- 66 « **UK Government Wants Close Scientific Ties with Europe after Brexit** », The Pharmaceutical Journal, Sept 2017. Disponible sur : <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/uk-government-wants-close-scientific-ties-with-europe-after-brexit/20203535.article>, consulté le 15.10.2017.



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté 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 ; 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 et

Méprisé de mes confrères si j'y

Manque.

Mademoiselle YOUSOUFI Hajar

LE BREXIT ET SON IMPACT SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Données d'Octobre 2016 à Décembre 2017

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année : 2018

Mots clés : Brexit – Union Européenne – Industrie Pharmaceutique – Médicament à usage humain -
Réglementation Pharmaceutique.

RESUME

Le Brexit illustre une décision politique d'un peuple souverain qui a choisi de quitter l'Union Européenne. Ce dernier sera, dès le 29 mars 2019, considéré comme un nouvel état tiers par l'UE. En optant pour le « Brexit dur », le Royaume-Uni devra négocier près de 200 accords commerciaux et revoir 80.000 pages de lois communautaires.

L'impact considérable du Brexit sur l'industrie pharmaceutique inquiète la communauté scientifique. Le « Brexit dur » est une option qui est loin d'être anodine pour les patients en Europe. Des accords bilatéraux entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne en général, et ceux de reconnaissance mutuelle dans le domaine de la santé tout particulièrement, nécessitent d'être consentis afin de protéger au mieux le patient européen, maintenir l'uniformité des procédures de mise sur le marché des médicaments instaurées en Europe, garantir la continuité de l'innovation et un accès plus facile aux médicaments pour les patients. Toute divergence engendrée par les négociations du Brexit entraînerait une disparité au sein du continent européen et serait néfaste à la fois pour le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Un partenariat scientifique solide entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne qui catalyserait la découverte de nouveaux médicaments serait sans doute salué par la communauté scientifique en Europe.

JURY

Président : Madame Catherine MULLIE-DEMAILLY, Maître de Conférence en Epidémiologie et Santé Publique et Enseignant Chercheur à l'UFR de Pharmacie - UPJV.

Membres :

- **Monsieur Pascal SONNET**, Professeur de Chimie Thérapeutique et Enseignant Chercheur à l'UFR de Pharmacie – UPJV.
- **Monsieur Benoît JACQ**, Professeur associé à l'IAE Amiens – Stratégie, Innovation, Propriété Intellectuelle, Entreprenariat – IAE Amiens – UPJV.