



HAL
open science

De l'Union Européenne au projet du Brexit : les scenarios envisageables et les négociations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne

Amandine Aubert

► **To cite this version:**

Amandine Aubert. De l'Union Européenne au projet du Brexit : les scenarios envisageables et les négociations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02295923

HAL Id: dumas-02295923

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02295923>

Submitted on 24 Sep 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

**DE L'UNION EUROPEENNE AU PROJET DU BREXIT: LES
SCENARIOS ENVISAGEABLES ET LES NEGOCIATIONS
ENTRE LE ROYAUME-UNI ET L'UNION EUROPEENNE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Amandine AUBERT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 23/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Denis WOUESSIDJEW, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres :

Mme. Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Grenoble

M. Jean-Baptiste NICOLLET, Docteur en Pharmacie, Directeur des Affaires Réglementaires France au sein de Merck Biopharma (directeur de thèse)

M. Sébastien GUERINET, Docteur en Pharmacie, Directeur des Affaires Réglementaires UK & Irlande au sein de Merck Biopharma

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	PHARMACIEN	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui	Oui
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui	Non
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	Oui	Non
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Non	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	Oui	Non
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	Oui	Non
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823	Non	Non
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui	Oui
MCF	BRIANCON- MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Non	Non
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Non	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui	Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Non	Non
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	Oui	Non
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Non
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Non
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Non	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Non	Oui
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ- DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	Oui	Oui

MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Non	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Non	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042	Non	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui	Oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	Non	Non
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui	Non
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	Non	Non
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Non	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Non	Non
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui	Oui
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Non
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui	Non
MCF	HININGER- FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Non	Non
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	Oui	Non
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Non	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Non	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	Non	Non
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Non
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	Oui	Non
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Non	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Non	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Non	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Non
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui

AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui	Non
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	Non	Oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	Oui	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Non
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Non	Oui
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Non	Oui
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Non	Non
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	Oui

AHU :	Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER :	Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherches
BCI :	Biologie du Cancer et de l’Infection
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CIB :	Centre d’Innovation en Biologie
CRI :	Centre de Recherche INSERM
CNRS :	Centre National de Recherche Scientifique
DCE :	Doctorants Contractuels Enseignement
DPM :	Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 :	Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB :	Institute for Advanced Biosciences
IBS :	Institut de Biologie Structurale
LAPM :	Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA :	Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM :	Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB :	Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA :	Laboratoire d’Ecologie Alpine
LPSS :	Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR :	Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST :	Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF :	Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH :	Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST :	Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG :	Professeur Agrégé
PRCE :	Professeur certifié affecté dans l’enseignement
PU :	Professeur des Universités
PU-PH :	Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES :	Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l’Energie et la Santé
TIMC- IMAG :	Laboratoire Technique de l’Imagerie, de la Modélisation
UMR:	Unité Mixte de Recherche
UVHCI:	Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur Denis Wouessidjewe, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Je le remercie pour m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

A Monsieur Jean-Baptiste Nicollet, Docteur en Pharmacie, Directeur Affaires Réglementaires France au sein de Merck Biopharma.

Je tiens à le remercier pour m'avoir fait l'honneur de devenir mon Directeur de thèse. Il a su me soutenir et me guider tout au long de la rédaction de cette thèse, en m'apportant des conseils avisés et en s'impliquant dans ce travail. Je le remercie également pour sa gentillesse et pour m'avoir donné l'opportunité de me faire découvrir le service des Affaires Réglementaires au sein d'un laboratoire pharmaceutique, et je tiens à lui exprimer ma respectueuse estime.

A Madame Martine Deletraz-Delporte, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Je tiens à la remercier pour m'avoir fait l'honneur d'accorder de l'attention à toutes mes recherches sur le Brexit et de participer également au jury de cette thèse. Vous m'avez transmis le goût du droit pharmaceutique dès les premiers cours à la faculté de pharmacie. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Sébastien Guérinet, Docteur en Pharmacie, Directeur Affaires Réglementaires Royaume-Uni et Irlande au sein de Merck Biopharma

Je le remercie pour son aide précieuse, son expertise, son professionnalisme ainsi que pour son implication au sujet du Brexit et je tiens à lui en témoigner toute ma gratitude.

A mes parents, ma sœur et mes grands-parents,

Je tiens à les remercier particulièrement pour leur soutien et leur encouragement tout au long de mes études de pharmacie. Ils ont toujours été présents pour moi et m'ont toujours soutenue dans toutes mes décisions, et je tiens à leur témoigner tout mon amour et toute ma reconnaissance.

A mes meilleurs amis, pour votre soutien et pour avoir toujours cru en moi.

Un merci tout particulier à Aude, Maëlle, Manelle, Tharsii, Betty, Gergana, Amélie.

A mes amis de la Faculté de pharmacie de Grenoble et de Montpellier, pour les très bons moments partagés ensemble et sans qui ces études de pharmacie auraient été bien différentes.

LISTE DES FIGURES

Figure n°1: Résultats des votes du référendum pour le Brexit.....	12
Figure n°2: Les étapes de la sortie du Royaume-Uni de l'UE	15
Figure n°3: Les institutions européennes responsables des prises de décisions de l'UE.....	23
Figure n°4: Les différents scénarios des futures relations entre le Royaume-Uni et l'UE selon les objectifs du gouvernement britannique.....	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Comparaison entre le modèle de l'EEE et le modèle de l'AELE	55
Tableau II: Résumé des avantages et inconvénients de chacun des modèles envisagés.....	78

LISTE DES ABREVIATIONS

AECG :	Accord Economique et Commercial Global
AELE/EFTA :	Association Européenne de Libre-Echange
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AUE :	Acte Unique Européen
CECA :	Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier
CEE :	Communauté Economique Européenne
CETA :	Comprehensive Economic and Trade Agreement
CHMP :	Comité des médicaments à usage humain
CJCE :	Cour de justice des Communautés européennes
CJUE :	Cour de Justice de l'Union Européenne
DM :	Dispositifs Médicaux
EEE :	Espace Economique Européen
EFPIA :	Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques
EMA :	European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament
EMA :	Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
EPAR :	Rapport européen public d'évaluation
EU QPPV :	Personne qualifiée pour la pharmacovigilance
FSE :	Fonds Social Européen
GATT :	Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce
JOUE :	Journal Officiel de l'Union européenne
MHRA :	Medicines Healthcare products Regulatory Agency (UK)
NOMA :	Norwegian Medicines Agency
OMC :	Organisation Mondiale du Commerce
PDCO :	Pediatric Committee
PIP :	Plan d'Investigation Pédiatrique
PSUR :	Periodic Update Safety Report / Rapports périodiques actualisés de sécurité
SIDA :	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
TICE :	Traité instituant la Communauté européenne
TUE :	Traité de l'Union Européenne
UE :	Union Européenne

TABLE DES MATIERES



Introduction	12
I. Cadres réglementaires et commerciaux de l'Union Européenne	18
A. Historique et traités constitutifs de l'Union Européenne.....	18
1. Le Traité de Paris – Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier	18
2. Les Traités de Rome – Communauté Economique Européenne	18
3. Le Traité de Maastricht – Union Européenne	19
4. Le Traité d'Amsterdam	20
5. Le Traité de Nice	21
6. Le Traité de Lisbonne.....	21
7. L'Europe actuelle	22
B. L'histoire tumultueuse entre le Royaume-Uni et l'UE.....	25
1. La réticence du Royaume-Uni	25
2. Demandes d'adhésion à la CEE.....	25
3. Entrée du Royaume-Uni dans la CEE et le début des conflits	26
C. La réglementation des produits de santé en Europe	28
1. Les médicaments à usage humain	28
a. La réglementation des médicaments à usage humain	28
b. L'Agence Européenne du Médicament / European Medicines Agency (EMA) ...	29
c. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.....	30
d. Les essais cliniques dans l'Union Européenne	32
2. Les dispositifs médicaux	33
a. La réglementation des dispositifs médicaux	33
b. Les nouvelles dispositions du règlement (UE) 2017/745	34
D. Les relations commerciales de l'Union Européenne	36

1.	Le commerce intracommunautaire	36
2.	Le commerce extérieur	37
a.	L'Organisation Mondiale du Commerce et ses principes fondamentaux	37
b.	L'OMC et l'Union Européenne	39
II.	Le projet du Brexit entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne	41
A.	Etat des lieux des négociations – Projet de l'accord du Brexit	41
B.	Application au domaine pharmaceutique : quels modèles pour le Brexit ?	44
1.	Les objectifs du Royaume-Uni concernant ses futures relations avec l'UE.....	44
2.	Adhésion à l'Espace Economique Européen.....	46
a.	Définition du modèle	46
b.	Structure et organisation du modèle.....	46
c.	Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle norvégien.....	47
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	49
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	49
3.	Adhésion à l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE)	50
a.	Définition du modèle	50
b.	Structure et organisation du modèle.....	50
c.	Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle suisse	52
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	53
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	54
4.	Accord de coopération entre l'UE et les pays tiers	57
a.	Définition du modèle	57
b.	Structure et organisation du modèle.....	57
c.	Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique avec ce type d'accord.....	58
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	59
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	60
5.	Adhésion à une Union Douanière : le modèle Turc	61

a.	Définition du modèle	61
b.	Structure et organisation du modèle.....	61
c.	Réglementations s’appliquant dans le domaine pharmaceutique avec le modèle turc	62
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	64
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	65
6.	Le modèle Canadien	66
a.	Définition du modèle	66
b.	Structure et organisation du modèle.....	66
c.	Réglementations s’appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle canadien.....	67
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	69
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	70
7.	Le modèle de l’Organisation Mondiale du Commerce	72
a.	Définition du modèle	72
b.	Structure et organisation du modèle.....	72
c.	Réglementations s’appliquant dans le domaine pharmaceutique avec ce modèle.	74
d.	Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle	74
e.	Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni.....	77

III. Discussion autour des négociations entre le Royaume-Uni et l’Union Européenne.. 82

A.	Opportunités et risques dans le domaine pharmaceutique en cas de « No Deal » au Royaume-Uni	82
1.	Les autorisations de mise sur le marché des médicaments sur le sol britannique	82
2.	La nouvelle réglementation des médicaments spécifiques au Royaume-Uni	84
a.	Les génériques	84
b.	Les médicaments destinés à la population pédiatrique	84
c.	Les médicaments orphelins.....	85
3.	La pharmacovigilance au Royaume-Uni	85
4.	Les bonnes pratiques	86

B.	Les changements mis en place au niveau des industries pharmaceutiques	87
1.	Le cas des industries pharmaceutiques européennes	87
2.	Le cas des industries pharmaceutiques britanniques	88
Conclusion	91
Bibliographie	94
Résumé	100

Introduction

Le terme « Brexit » vient de la contraction « British » et « Exit » qui correspond à la sortie du Royaume-Uni de l'Union Européenne (UE) dès le 31 octobre 2019. Le Royaume-Uni fait partie de l'Union Européenne depuis le 1^{er} janvier 1973, néanmoins, le référendum du 23 juin 2016 a remis en question l'appartenance du Royaume-Uni à l'Union Européenne. En effet, 51,9% des britanniques ont voté pour un retrait de leur pays de l'UE ^[1]. Les principales raisons du Brexit sont liées au fait que le gouvernement britannique souhaite s'affranchir de l'application stricte des réglementations européennes mais également restaurer la souveraineté nationale ainsi que reprendre le contrôle de l'immigration. En effet, du fait d'une situation économique favorable et d'un marché du travail ultralibéral, le Royaume-Uni est considéré comme étant une destination prisée par les migrants. D'autre part, la libéralisation du commerce britannique est prônée par les « breexeters » qui souhaiteraient aboutir à de nouveaux accords commerciaux avec les différents marchés mondiaux tels que la Chine, les Etats-Unis, l'Asie et l'Amérique Latine ^[2].

UK chooses Brexit

EU referendum results by region

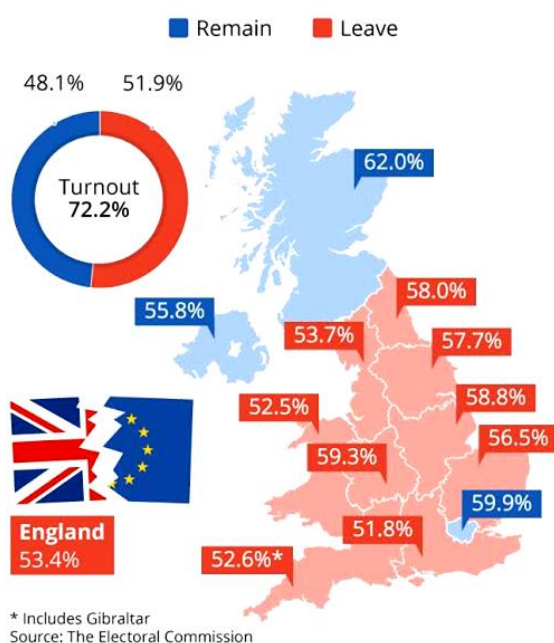


Figure n°1: Résultats des votes du référendum pour le Brexit d'après *The Week*, 24/06/2016 ^[1]

Cependant, les démarches réglementaires que doivent suivre les pays voulant quitter l'Union Européenne sont complexes. Il faut se référer à l'article 50 du traité de l'Union Européenne qui accorde le droit à tout Etat membre, conformément à ses règles constitutionnelles, de se retirer de l'Union Européenne à tout moment. Il établit également la procédure concernant l'organisation des négociations des nouveaux accords qui seront conclus entre l'Etat membre concerné et l'Union Européenne.

Article 50 du traité sur l'Union Européenne ^[3]

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

conformément à l'article 238, paragraphe 3, point b), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne.

5. Si l'État qui s'est retiré de l'Union demande à adhérer à nouveau, sa demande est soumise à la procédure visée à l'article 49.

Il convient dans un premier temps de s'intéresser au processus réglementaire mis en place suite au référendum du 23 Juin 2016 afin de décrire les différentes étapes permettant la sortie du Royaume-Uni de l'UE.

En effet, le Royaume-Uni a notifié son intention de quitter l'Union Européenne le 29 mars 2017 en invoquant l'article 50 du traité sur l'Union Européenne au Conseil européen. Ce dernier (réunissant les 28 chefs d'Etats et de gouvernement), a établi les dispositions du nouvel accord devant être conclu entre le Royaume-Uni et l'UE à la fin de la période de négociation de deux ans. Les questions relatives au libre-échange, le droit de douane aux frontières pour les marchandises et le devenir des Européens installés au Royaume-Uni faisaient partie des interrogations majeures abordées par le Conseil européen.

Etant donné les difficultés pour trouver un accord entre les deux parties, cette période de négociation a été prolongée de sept mois jusqu'au 31 octobre 2019 par le Conseil européen et les 27 autres Etats membres donnant leur consentement à l'unanimité en accord avec le Royaume-Uni. Si les négociations en cours permettent d'aboutir à un accord entre le Royaume-Uni et l'UE, les traités de l'UE cesseront de s'appliquer au Royaume-Uni dès lors que l'accord de retrait entrera en vigueur. Dans la mesure où aucun accord ne serait conclu entre le Royaume-Uni et l'UE au 31 octobre 2019, les traités européens seraient abrogés au Royaume-Uni et entraînerait la sortie de ce dernier avec un « No Deal ». Cette situation pourrait générer des

incertitudes aussi bien sur le plan économique que sur les marchés pharmaceutiques européens et entrainer des risques potentiels pour la santé des Britanniques et des Européens.

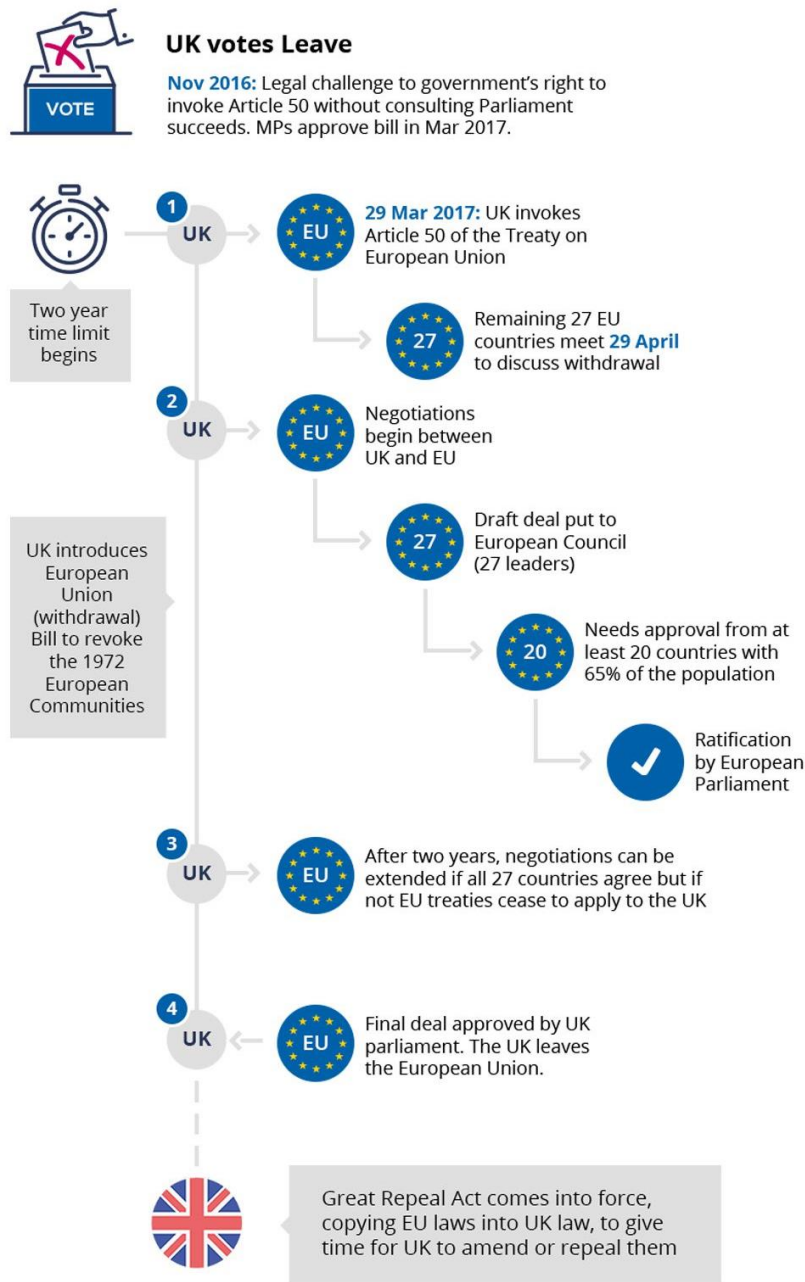


Figure n°2: Les étapes de la sortie du Royaume-Uni de l'UE d'après *Impact of Brexit on international e-commerce*, KULACH.K, 26/11/2018 ^[4]

Le Royaume-Uni possède une place importante dans le secteur pharmaceutique européen. En effet, plus de 2600 médicaments ont une étape de fabrication sur le sol britannique et chaque mois, 45 millions de boîtes de médicaments transitent vers l'étranger alors que 37 millions de

boîtes sont importées. De plus, le Royaume-Uni possède 17% des parts du marché Recherche et Développement en Europe derrière la Suisse et l'Allemagne ^[5].

L'annonce du Brexit a donc créé un impact majeur pour l'industrie pharmaceutique d'autant plus que l'Agence Européenne du Médicament, établie à Londres depuis 1995, a transféré son siège à Amsterdam où une diminution de 30% des employés est prévue ^[6]. Cette institution responsable de l'expertise scientifique des médicaments au niveau européen sera affectée à son tour par le Brexit ce qui peut engendrer certains risques pour la santé des populations européenne et britannique dès la sortie du Royaume-Uni de l'UE.

La déclaration de la directrice générale de l'EFPIA (Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques) insiste sur l'importance d'une coopération entre les Etats dans le secteur pharmaceutique afin de protéger au mieux les patients des conséquences du Brexit :

« L'Europe et le Royaume-Uni ne peuvent pas se permettre d'attendre plus longtemps pour assurer que la coopération nécessaire dans le domaine des médicaments sera en place le jour où le Royaume-Uni quittera l'Europe » ^[7].

Les négociations engagées doivent permettre d'établir des réglementations en faveur de la protection de la santé publique et toutes les interrogations sur le futur du Royaume-Uni restent présentes avec la division du gouvernement britannique. En effet, les « Breexeters » souhaitent s'éloigner de la réglementation européenne et appliquer leurs propres réglementations tandis que les « Remainers » prônent un alignement aussi proche que possible avec l'Union Européenne.

Il conviendra d'exposer dans un premier temps les cadres réglementaires et commerciaux qui régissent l'Union Européenne ainsi que la réglementation actuelle appliquée aux produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne. Nous analyserons ensuite, le projet du Brexit entériné à Bruxelles le 13 Novembre 2018 et les différents scénarios envisageables selon les accords négociés entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Une attention particulière sera portée aux conséquences du Brexit pour le marché européen des produits et services pharmaceutiques et les potentiels risques en termes de santé publique. Enfin, nous aborderons dans cette dernière partie, les discussions autour des négociations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne avec leurs opportunités, leurs risques et leurs challenges dans le secteur pharmaceutique.

I. Cadres réglementaires et commerciaux de l'Union Européenne

A. Historique et traités constitutifs de l'Union Européenne

L'Union Européenne s'est édifiée par étapes progressives au fil des décennies après la fin de la Seconde Guerre Mondiale dans l'objectif de garantir la paix sur le continent européen. Elle s'est élargie à travers différents traités, apportant de nombreux avantages aux Etats membres de l'Union Européenne.

1. Le Traité de Paris – Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier

Le Traité de Paris, signé le 18 avril 1951 pour 50 ans, a institué la première communauté européenne en tant que Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA). Ce traité signé par six pays européens (France, Allemagne, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Italie) a représenté une étape importante dans la construction européenne avec le rapprochement de la France et de l'Allemagne. Les décisions étaient prises par une Haute Autorité représentant l'intérêt général de cette communauté européenne. Se sont également établis lors de la signature de ce traité, l'Assemblée commune, le Conseil des ministres et la Cour de justice des Communautés européennes (CJCE). Ce traité disparaît cependant le 23 juillet 2002.

Le Royaume-Uni décida dans un premier temps de ne pas adhérer à cette communauté contestant le caractère supranational de celle-ci.

2. Les Traités de Rome – Communauté Economique Européenne

Le 25 Mars 1957, six ans après le traité de Paris, sont signés par les mêmes Etats les deux traités de Rome créant respectivement la Communauté Economique Européenne (CEE) et la

Communauté Européenne de l'Energie Atomique (CEEA) plus couramment connue sous la dénomination EURATOM. L'objectif principal de la CEE était de générer des politiques communes et de mettre en place un marché commun pour la communauté européenne avec la création d'une union douanière permettant la libre circulation des marchandises et des personnes pour les états membres de la CEE. Du fait de la naissance de la CEE, de nouvelles institutions ont dû être créées telles que la Commission Européenne et le Parlement européen. En 1968, les droits de douane étaient totalement supprimés entre les états membres de la CEE renforçant ainsi les échanges commerciaux entre les pays de la CEE mais également avec l'international.

La CEE s'est ensuite élargie aux pays de l'Europe du Nord et du Sud aboutissant en 1986 à l'Europe des Douze. L'Acte unique européen (AUE) voté en 1986 a permis de mettre en place le Marché unique européen à partir de Janvier 1993, celui-ci impliquant la disparition des frontières intérieures quelles qu'elles soient (physiques et techniques) afin de favoriser la libre circulation des marchandises et des populations au sein de la CEE.

Le Traité de Rome CEE est ainsi devenu le Traité instituant la Communauté européenne (TICE).

3. Le Traité de Maastricht – Union Européenne

Le Traité de Maastricht est signé le 7 février 1992 établissant ainsi l'Union Européenne. Celle-ci est fondée sur la base de trois piliers dont le pilier communautaire où les institutions Européennes prennent de l'ampleur et une place de plus en plus importante au sein de l'Union européenne et des Etats membres. L'UE souhaite également mettre en place une politique étrangère et de sécurité commune entre les Etats membres ainsi qu'une coopération au niveau de la justice et des procédures intergouvernementales.

Ce traité de Maastricht permet également d'instaurer la citoyenneté européenne donnant le droit aux citoyens européens de circuler et de résider dans les Etats membres de l'Union Européenne sans restriction, le droit de voter et de se présenter aux élections européennes ou encore le droit de saisir la Cour de justice des Communautés européennes en cas de litige.

Le dernier point important du Traité de Maastricht est la mise en place d'une monnaie unique au sein de l'Union Européenne, l'euro, permettant l'établissement d'une Union économique et monétaire et la convergence des politiques économiques des Etats membres à partir du premier Janvier 1999.

Le Traité de Maastricht établit donc en 1992 les fondements de l'Union Européenne et les principaux droits et avantages des Etats membres de l'UE. Il devient par la suite le Traité de l'Union Européenne (TUE).

Le droit d'appartenance à l'Union Européenne est régi par des critères d'adhésion déterminés lors du Conseil européen de Copenhague en 1993. Les pays entrants doivent satisfaire aux critères politiques (démocratie du pays garantie, respect des droits de l'Homme), économiques (économie durable) et respecter l'acquis communautaire de l'Union Européenne (pouvoir se conformer aux obligations et législations adoptées depuis sa construction).

4. Le Traité d'Amsterdam

Le Traité d'Amsterdam donne une nouvelle dimension au Traité de Maastricht lors de sa signature le 2 Octobre 1997. Le nouveau traité élargit les champs d'application du cadre communautaire et crée « un espace de liberté, de sécurité et de justice » au sein de l'Union Européenne suite à l'accord Schengen de 1995. En effet, les citoyens européens peuvent circuler librement sans contrôle aux frontières dans les pays signataires de cette convention et

une coopération policière est mise en place notamment pour renforcer la lutte contre le terrorisme, le commerce de drogues et d'armes ainsi que la fraude et la corruption.

5. [Le Traité de Nice](#)

Le Traité de Nice de 2001 prévoit une modification de la structure de l'Union Européenne, tant au niveau institutionnel que décisionnel, pour permettre un élargissement du nombre d'Etats membres dans l'UE. C'est ainsi qu'en 2004, 10 pays de l'Europe de l'Est rejoignent l'Europe des Quinze. Cependant, face à l'élargissement important de l'Union Européenne avec désormais 25 Etats membres, le Traité de Nice n'est pas suffisant pour assurer l'avenir de l'UE et prévoit l'instauration d'une Constitution de l'Europe qui ne sera finalement jamais adoptée.

6. [Le Traité de Lisbonne](#)

Le 13 Décembre 2007, le Traité de Lisbonne est signé entre les 27 Etats membres appartenant à l'Union Européenne lors d'une conférence intergouvernementale. Il consiste principalement en une modification des traités européens suite à l'élargissement de l'Union Européenne, notamment le traité de l'Union européenne (TUE) et le traité instituant la Communauté européenne (TICE). Le TUE conserve son appellation de traité de l'Union Européenne tandis que le TICE devient le traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne. De plus, le terme « communauté » est abandonné au profit du mot « Union » et le concept d'une Europe constitutionnelle est finalement écarté.

L'article 49A du Traité de Lisbonne, réaffirme la nécessité de satisfaire aux critères d'adhésion de Copenhague pour entrer dans l'Union Européenne en tant qu'Etat membre. Cet article 49A du traité de Lisbonne est devenu l'article 50 du traité sur l'Union Européenne permettant à tout Etat membre de se retirer de l'Union Européenne à tout moment conformément à ses règles

constitutionnelles. C'est ainsi que le Royaume-Uni invoqua cet article 50 le 29 Mars 2017 afin de quitter l'Union Européenne.

Le traité de Lisbonne consolide la politique européenne de sécurité et de défense en la renommant politique de sécurité et de défense commune pour lutter principalement contre le terrorisme et la prévention des conflits ^[8]. Il entre en application le 1^{er} décembre 2009 et par ce biais la Cour de Justice des Communautés européennes devient la Cour de Justice de l'Union européenne.

Ce traité munit l'Union Européenne de méthodes de travail plus performantes et crée une présidence permanente au Conseil européen.

7. L'Europe actuelle

Une fois le Royaume-Uni définitivement sorti de l'Union Européenne, celle-ci comptera 27 Etats membres. Néanmoins, cinq autres pays sont actuellement candidats à l'adhésion à l'Union Européenne: l'Albanie, l'ancienne République yougoslave de Macédoine, le Monténégro, la Serbie et la Turquie ^[9].

L'Union Européenne s'est construite au cours d'un long processus s'étendant sur plusieurs décennies et elle s'est également dotée d'institutions rassemblant les intérêts nationaux et l'intérêt commun des 500 millions de citoyens européens.

Le « triangle institutionnel » de l'UE réunit depuis toujours la Commission européenne, le Conseil de l'Union Européenne et le Parlement européen associés à la Cour de Justice de l'Union Européenne.

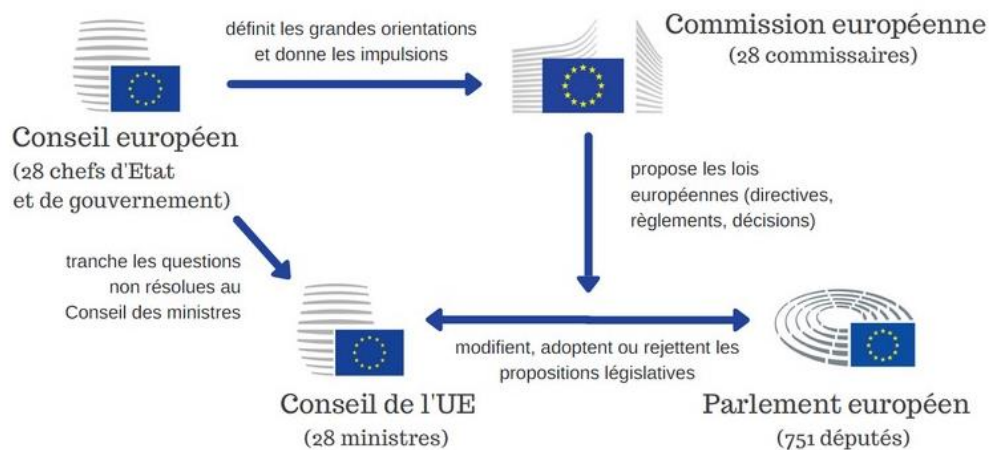


Figure n°3: Les institutions européennes responsables des prises de décisions de l'UE d'après *Toute l'Europe*, V.LEQUEUX, *Les institutions européennes*, 03/08/2018 ^[10]

Le Conseil européen rassemble les 28 chefs d'Etat ou de gouvernement lors de sommets européens qui défendent les intérêts de leur pays respectif. Le rôle principal du Conseil européen est de déterminer les grandes orientations politiques, économiques et sociales de l'Union Européenne permettant par la suite à la Commission européenne de rédiger les lois qui régissent l'UE. C'est également le Conseil européen qui décide des réformes des traités en place tout comme le financement du budget européen ou encore de l'élargissement de l'UE ^[11].

La Commission Européenne détient quant à elle le pouvoir exécutif de l'Union Européenne. Elle agit dans l'intérêt général des citoyens européens et de l'Union. Les décisions sont prises de façon collégiales au sein de la Commission suite aux orientations et aux impulsions données par le Conseil européen. Elle élabore ainsi les textes de lois européennes dans tous les champs de compétences de l'UE avant de les soumettre au Conseil de l'UE et au Parlement européen qui adopteront ou rejeteront ces lois ^[12]. La Commission Européenne dispose de trois principales fonctions à l'intérieur de l'UE qui sont les fonctions législative, exécutive et de contrôle ^[12]. Enfin, c'est elle qui approuve l'autorisation de mise sur le marché européen d'un nouveau médicament après obtention de l'avis positif de l'Agence Européenne du Médicament.

Ainsi, l'Union européenne continue actuellement de se réformer pour satisfaire à l'évolution du monde économique et commercial.

Elle présente néanmoins de nombreux avantages pour les citoyens européens et les États membres tant au niveau de la sécurité que du commerce extérieur avec l'existence d'une zone de libre-échange et la mise en place d'un marché unique avec le respect des quatre libertés fondamentales (libre circulation des personnes, des biens, des services et des capitaux) favorisant le commerce intra-communautaire.

B. L'histoire tumultueuse entre le Royaume-Uni et l'UE

1. La réticence du Royaume-Uni

Dès 1946, Winston Churchill, ancien Premier ministre britannique déclare qu'il serait dans l'intérêt de la France et de l'Allemagne de mettre en place les « Etats-Unis d'Europe » afin de protéger le continent suite à la Seconde Guerre Mondiale. Néanmoins, Churchill ne souhaite pas inclure son propre pays, le Royaume-Uni, dans ce projet d'Europe préférant consolider ses relations avec le Commonwealth.

Le refus du Royaume-Uni de prendre part à cette Communauté européenne persiste dans le temps. En effet, lors de la présentation de la Communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA) par Robert Schuman en 1950, le Royaume-Uni refuse catégoriquement d'adhérer à cette communauté craignant que celle-ci porte préjudice à la souveraineté nationale ainsi qu'à ses relations commerciales privilégiées avec tous les pays du Commonwealth ^[13].

2. Demandes d'adhésion à la CEE

Lors de la création de la Communauté économique européenne (CEE) en 1957, le Royaume-Uni ne fait pas partie des 6 pays fondateurs de cette communauté, mais face à de nouvelles difficultés économiques et l'arrivée de la décolonisation au début des années 1960, le Premier ministre britannique décide finalement de déposer une première candidature d'adhésion à la CEE en 1961.

Néanmoins, le général de Gaulle s'oppose par deux fois en 1963 et 1967 à l'adhésion du Royaume-Uni à la CEE. En effet, les britanniques veulent adhérer à la CEE sans se soumettre à toutes les obligations qu'impliquent cette communauté notamment en termes de politique agricole commune. La France a donc décidé de refuser l'entrée du Royaume-Uni dans la CEE

jugeant que cela porterait atteinte aux acquis communautaires si les britanniques venaient à rentrer dans la CEE selon leurs propres conditions.

3. Entrée du Royaume-Uni dans la CEE et le début des conflits

Le Royaume-Uni finit par entrer dans la Communauté économique européenne en 1973, après une troisième demande d'adhésion à la CEE validée par ses six Etats membres dont la France.

Néanmoins, du fait des difficultés économiques et sociales dans les années 1970 au Royaume-Uni, un questionnement vis-à-vis de l'appartenance à cette Communauté économique européenne ressurgit. Le Royaume-Uni réussit à sortir de cette impasse en obtenant de la part de la CEE, une diminution mineure de la participation au budget européen. Cette concession évite un « premier Brexit » lors du référendum en 1975 puisque les britanniques approuvent à 67% l'adhésion du Royaume-Uni à la CEE.

Les conflits réapparaissent dès lors que Margaret Thatcher arrive au pouvoir au Royaume-Uni en 1979. En effet, la première ministre britannique entend obtenir de la CEE un rabais de la participation de son pays au budget communautaire : « *I want my money back* » déclare-t-elle lors du sommet de Dublin le 30 Novembre 1979. Toutefois, les présidents français et allemands ne souhaitent pas accorder cette nouvelle concession au Royaume-Uni. Il s'ensuit donc un bras de fer entre le Royaume-Uni et la CEE du fait de l'inflexion de Margaret Thatcher. En effet, elle n'hésite pas à bloquer et paralyser la construction européenne pour obtenir ce qu'elle désire pour son pays. Finalement, la CEE se résout à accorder au Royaume-Uni ce fameux rabais sur sa participation au budget communautaire lors du sommet de Fontainebleau le 26 juin 1984.

En 1992, le Royaume-Uni accepte de ratifier le traité de Maastricht mais encore une fois, le premier ministre John Major demande une nouvelle concession à la CEE, avec la mise en place

d'une « clause de retrait » lui permettant de ne pas adhérer à l'instauration d'une monnaie commune, l'euro.

Après toutes ces années d'opposition, la venue de Tony Blair au pouvoir en 1997 permet de calmer les relations entre Londres et Bruxelles. Le Royaume-Uni souhaite désormais participer activement à la politique européenne malgré sa volonté de conserver la souveraineté des Etats membres.

Par la suite, les rapports entre le Royaume-Uni et l'UE se dégradent à nouveau avec notamment la montée du Parti pour l'indépendance du Royaume-Uni (UKIP). L'arrivée de David Cameron en 2010, en tant que premier ministre britannique, favorise également le déclin des bonnes relations qu'avait entrepris Tony Blair avec l'UE. En effet, David Cameron, eurosceptique, refuse en 2011 de ratifier la modification du traité de Lisbonne ne souhaitant pas renforcer la discipline budgétaire européenne. De plus, il promet au peuple britannique d'organiser un référendum sur l'appartenance du Royaume-Uni à l'UE s'il est réélu. Après sa réélection, David Cameron préférera négocier un nouvel accord avec l'Europe plutôt que de sortir définitivement le Royaume-Uni de l'UE ^[13].

Le référendum pour le Brexit est finalement organisé le 23 juin 2016 à Londres où la sortie du Royaume-Uni de l'UE remporte 51,9% des suffrages. S'en suivent des débats politiques entre le Royaume-Uni et l'UE afin de négocier les modalités de sortie du Royaume-Uni.

Les relations entre Londres et Bruxelles ont donc toujours été tumultueuses et l'appartenance du Royaume-Uni à l'UE a constamment été remise en question au fil des décennies.

C. La réglementation des produits de santé en Europe

L'Union Européenne a pour objectif d'assurer un niveau élevé de protection de la santé publique par l'intermédiaire d'un cadre légal commun et harmonisé entre les Etats membres pour les produits de santé et de garantir la libre circulation des médicaments. L'existence de réglementations garantissant une qualité et sécurité élevées concernant les produits pharmaceutiques au sein de l'Union Européenne permet d'atteindre plus facilement l'objectif de santé publique.

1. Les médicaments à usage humain

a. La réglementation des médicaments à usage humain

Les médicaments à usage humain sont aujourd'hui régis par la directive 2001/83/CE qui a instauré un code communautaire pour ces médicaments depuis 2001. Elle comprend des chapitres relatifs à l'autorisation, la fabrication et à la distribution des médicaments à usage humain au sein de l'UE. En effet, un médicament ne peut être mis sur le marché européen qu'après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), celle-ci se basant sur les résultats des études non-cliniques et cliniques et sur l'évaluation de la qualité, sécurité et efficacité du médicament.

Il existe différents organes réglementaires compétents pour l'évaluation et la surveillance pré et post-market des médicaments à usage humain dans l'UE : les autorités nationales compétentes de tous les Etats membres, l'Agence européenne du médicament et enfin la Commission européenne. Tous ces organes agissent ensemble pour partager des connaissances et compétences relatives aux médicaments à usage humain afin de garantir un niveau élevé de santé publique en Europe et une réglementation harmonisée et efficace pour tous les Etats membres ^[14].

b. L'Agence Européenne du Médicament / European Medicines Agency (EMA)

L'Agence européenne du médicament a été fondée en 1995 sous l'appellation EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Elle était initialement basée à Londres puis elle a été délocalisée à Amsterdam en 2019 suite à l'annonce du Brexit. Il s'agit d'une agence communautaire qui exécute ses activités selon le règlement (CE) n° 726/2004.

Elle est composée de sept comités scientifiques qui évaluent les différentes classes de médicaments :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité des thérapies innovantes (CAT)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)

Elle a pour rôle de conseiller les industries pharmaceutiques, les Etats membres et les institutions européennes ainsi que de coordonner et d'évaluer la qualité, sécurité et efficacité des nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché en fournissant des avis scientifiques. Ces avis scientifiques sont destinés aux institutions européennes (principalement la Commission européenne) et aux autorités compétentes des Etats membres. L'EMA a également l'obligation de rédiger un rapport européen public d'évaluation (EPAR) pour tous les médicaments qu'elle évalue afin d'en informer le public ^[14].

D'autre part, l'EMA coordonne les activités de pharmacovigilance des Etats membres. Tous les effets indésirables signalés par les patients, les professionnels de santé ou les industries pharmaceutiques sont enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance européenne « EudraVigilance » dirigée par l'EMA. De plus, l'innocuité des médicaments mis sur le marché

dans l'UE est surveillée tout au long de leur cycle de vie afin de mettre en place des mesures nécessaires s'il s'avère que la balance bénéfique/risque des médicaments devient défavorable.

L'EMA n'a cependant pas pour mission de fixer le prix et le remboursement des médicaments commercialisés. Cette activité relève de la seule compétence des Etats membres avec des négociations entre les gouvernements et les industries pharmaceutiques au niveau national ^[14].

c. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

Afin de protéger la santé publique et d'assurer la disponibilité aux citoyens européens de médicaments de haute qualité, sécurité et efficacité, tous les médicaments doivent faire l'objet d'une approbation au niveau national ou européen avant leur commercialisation. Les industries pharmaceutiques peuvent utiliser différents types de procédures pour mettre leur médicament sur le marché ^[14].

- ❖ Procédure centralisée : elle est définie dans le règlement (CE) n° 726/2004 qui établit une procédure d'évaluation scientifique centralisée au niveau européen et réalisée par le CHMP au sein de l'EMA pour les médicaments à usage humain. Cette procédure permet d'aboutir à une autorisation de mise sur le marché unique du médicament dans tous les Etats membres de l'UE de façon simultanée et un accès direct au marché de l'UE. L'évaluation réalisée par le CHMP dure 210 jours au terme de laquelle le comité délivre un avis scientifique positif ou négatif à destination de la Commission européenne. C'est cette dernière qui décide d'octroyer l'AMM communautaire en prenant en considération l'avis de l'EMA. Une fois l'obtention de l'AMM par la Commission européenne, le titulaire peut commercialiser son médicament dans tous les Etats membres de l'UE.

Il est obligatoire d'utiliser la procédure centralisée dans les cas suivants :

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active destinée au traitement des cancers, diabète, syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), maladies neurodégénératives et maladies virales.
 - Les médicaments orphelins (médicaments destinés au traitement de maladies rares dont la prévalence est de moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'UE).
 - Les médicaments issus de procédés de biotechnologie
 - Les médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire)
- ❖ Procédure décentralisée : elle est définie dans la directive 2001/83/CE. Elle s'applique aux médicaments qui n'ont pas encore reçu d'AMM dans aucun Etat membre de l'UE et qui ne sont pas éligibles à la procédure centralisée. Le demandeur d'AMM détermine l'Etat membre de référence qui évaluera la demande de façon conjointe avec les Etats membres concernés. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché du médicament est accordée, il y a l'obtention d'une AMM nationale de façon simultanée dans chacun des Etats membres concernés par la demande.
- ❖ Procédure de reconnaissance mutuelle : elle est définie dans la directive 2001/83/CE et s'applique aux médicaments qui ont déjà reçu une AMM dans au moins un Etat membre de l'UE. L'Etat membre de référence (celui possédant déjà l'AMM nationale) partage ainsi son évaluation scientifique sur le médicament aux Etats membres concernés et ces derniers doivent reconnaître mutuellement l'AMM nationale afin de pouvoir commercialiser son médicament dans ces Etats.

La procédure décentralisée ainsi que de reconnaissance mutuelle se rejoignent sur le principe d'évaluation. En effet, les Etats membres concernés par la demande d'AMM reconnaissent de

façon réciproque les évaluations scientifiques réalisées par l'Etat membre de référence grâce à l'harmonisation des réglementations des pays membres de l'UE.

d. Les essais cliniques dans l'Union Européenne

Les essais cliniques doivent désormais suivre le nouveau règlement (UE) n°536/2014 (entré en vigueur en mai 2016) abrogeant la directive 2001/20/CE. La réalisation d'essais cliniques par les industries pharmaceutiques constitue la base de l'évaluation de l'Agence européenne du médicament. En effet, les résultats des essais cliniques fournissent à l'EMA des informations concrètes et pertinentes sur l'utilisation du nouveau médicament chez les patients lui permettant de fournir des avis scientifiques à la commission européenne.

Ce nouveau règlement implique une nouvelle procédure d'autorisation d'essai clinique simplifiée. Tout promoteur d'essais cliniques, réalisés dans un ou plusieurs Etats membres de l'UE, dépose un seul dossier d'autorisation d'essai clinique au niveau d'un portail internet européen. Par la suite, la procédure d'évaluation de l'essai clinique est faite par un ou plusieurs Etats membres qui évaluent une première partie scientifique et une deuxième partie éthique. Une décision nationale unique par Etat membre concerné est alors rendue dans un délai de 60 jours.

Il apporte une plus grande transparence des essais, un niveau élevé de protection des personnes ainsi qu'un cadre juridique commun à tous les Etats membres. Tout cela renforce l'attractivité de l'UE et un meilleur accès des patients aux traitements innovants ^[15].

2. Les dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux (DM) sont très nombreux et regroupés en différentes classes en fonction de leur risque: I, IIa, IIb, III et DMI (dispositifs médicaux implantables). Cette grande diversité de dispositifs médicaux nécessite donc un cadre réglementaire précis pour assurer la sécurité des utilisateurs de dispositifs médicaux dans l'UE. Pour pouvoir être commercialisés et circuler librement dans l'UE, tous les dispositifs médicaux doivent porter le marquage CE qui apporte la preuve que le dispositif répond à des exigences essentielles en matière de sécurité et de performance clinique.

a. La réglementation des dispositifs médicaux

Entré en vigueur le 26 mai 2017, le règlement (UE) 2017/745 relatifs aux dispositifs médicaux sera applicable à partir du 26 mai 2020, abrogeant la directive 93/42/CEE dès 2025. Il permet une application directe de la réglementation qui sera ainsi commune à tous les Etats membres. Ce règlement conserve le principe du marquage CE mais renforce la classification des DM et modernise la législation précédente en diminuant le nombre de procédures d'évaluation.

Le marquage CE est apposé par le fabricant sur le DM après une évaluation de la documentation technique du DM par un organisme notifié selon la classification du DM ou par lui-même selon le procédé de l'auto certification pour la classe I. Cette documentation technique comporte des informations sur la conception, la conformité aux normes ainsi que les évaluations précliniques et cliniques du DM.

L'organisme notifié s'assure que le DM répond bien aux exigences générales en matière de sécurité et de performance avant de fournir au titulaire du DM un rapport sur l'évaluation de la documentation technique. Ce contrôle porte sur l'examen du rapport bénéfice/risque issu de l'évaluation clinique, de la gestion des risques, de la notice d'utilisation, de la formation de l'utilisateur et du plan de surveillance après commercialisation contenant également un plan du

suivi clinique après commercialisation. Si le dispositif est conforme aux dispositions du règlement alors l'organisme notifié délivrera un certificat d'évaluation UE de la documentation technique pour une durée de cinq ans renouvelable ^[16].

b. Les nouvelles dispositions du règlement (UE) 2017/745

❖ L'évaluation clinique

L'évaluation clinique basée sur l'examen critique des données cliniques issues essentiellement de publications scientifiques pertinentes et des résultats des investigations cliniques permet l'utilisation de données d'équivalence avec un autre dispositif jugé similaire et déjà commercialisé afin de démontrer la conformité aux exigences générales de sécurité et de performances. Néanmoins, ce nouveau règlement impose la réalisation d'investigations cliniques pour les dispositifs médicaux présentant un risque élevé (dispositifs implantables notamment) et décrit clairement les exceptions à la mise en place de ces investigations cliniques.

❖ Le plan de surveillance après commercialisation

La mise en place du plan de surveillance après commercialisation concerne toutes les classes de dispositifs médicaux. Il a pour objectif de rassembler de façon proactive toutes les données relatives à la qualité, à la sécurité et aux performances du DM durant toute sa durée de vie pour en assurer son suivi et instaurer des mesures préventives ou correctives nécessaires. Il est obligatoire pour les titulaires de DM de réaliser des résumés périodiques de sécurité (PSUR) selon une fréquence variant avec la classe du DM, accessibles par les autorités compétentes via la base de données européenne des DM « Eudamed » ^[17].

❖ Amélioration de la transparence et de la traçabilité

La transparence sera améliorée grâce à la mise en place de deux bases de données centrales européennes.

- Base de données IUD : pour renforcer la traçabilité des DM, le règlement prévoit l'instauration d'un identifiant unique (IUD) pour tous les DM au sein de l'UE, enregistré sur la base IUD. Il permet d'identifier tout DM circulant dans l'UE tout au long de son cycle de vie et être en mesure d'identifier qui en est son fournisseur. Ce système d'identification unique constitue également une mesure pour lutter contre la contrefaçon.
- Base de données « Eudamed » : elle est accessible aussi bien aux autorités compétentes qu'au public sous certaines conditions. Cette base de données donne accès à toutes les informations non confidentielles concernant les DM ainsi qu'aux résumés des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques pour les DM implantables et de classe III. Tous les DM ainsi que les opérateurs économiques doivent être enregistrés dans la base de données « Eudamed » ^[18].

Ainsi la nouvelle législation sur les dispositifs médicaux permet d'améliorer leur contrôle avant et après leur mise sur le marché ainsi que leur traçabilité au sein de l'UE. L'objectif étant de remplacer l'évaluation effectuée par les organismes notifiés afin d'aboutir à une évaluation stricte et identique des dispositifs médicaux dans tous les Etats membres.

D. Les relations commerciales de l'Union Européenne

1. Le commerce intracommunautaire

Les échanges commerciaux au sein de l'Union Européenne reposent sur le marché unique entre les Etats membres, instauré dès l'adoption des Traités de Rome en 1957. Il regroupe tous les Etats membres de l'UE ainsi que trois pays de l'AELE (Association Européenne de Libre Echange) à savoir la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein qui font également partie de ce « marché intérieur » par la signature d'accords bilatéraux ou multilatéraux avec l'UE.

L'Espace Economique Européen (EEE) ainsi créé (28 Etats membres de l'UE + 3 Etats membres de l'AELE) est une union douanière favorisant l'efficacité économique avec une suppression des droits de douane entre les Etats membres et le respect des quatre libertés fondamentales :

- Libre circulation des biens : ce principe impose une suppression des tarifs douaniers, des taxes et une interdiction de restrictions en termes de quantité pour tous les échanges commerciaux au sein de l'UE. D'autre part, l'instauration du principe de reconnaissance mutuelle implique que les Etats membres ont l'obligation d'accepter sur leur territoire tous produits fabriqués et commercialisés légalement par un autre Etat membre de l'UE, ces produits devant respecter des normes techniques et sanitaires.
- La libre circulation des personnes : ce principe prévu par les Traités de Rome dès 1957 ne concernait à l'origine que les travailleurs au sein de l'UE. Il s'est ensuite étendu à l'ensemble des citoyens européens voulant voyager, étudier voire résider dans un autre Etat membre à partir de 1990. De plus, la signature des accords de Schengen en 1995 a simplifié la libre circulation des personnes en supprimant le contrôle d'identité aux frontières des Etats membres de l'UE. Néanmoins, l'entrée dans un Etat membre peut être soumise à des restrictions pour des raisons d'ordre public. Enfin, la libre circulation

des travailleurs garantit le respect de la non-discrimination ainsi qu'une égalité de traitement dans le pays d'accueil.

- La libre circulation des services : toute personne physique ou morale prestataire de services a la liberté de s'installer ou d'exercer ses services dans les Etats membres de l'UE qu'elle souhaite sans restriction douanière ou administrative. Il existe cependant des champs exclus de cette libre circulation des services. Toutes les activités participant à l'exercice de l'autorité publique ne sont pas autorisées.
- La libre circulation des capitaux : la possibilité d'effectuer des opérations financières identiques dans tous les Etats membres s'applique aussi bien aux mouvements des capitaux entre les Etats membres qu'entre les Etats membres et les pays tiers. Elle a été rendue possible grâce à la mise en place d'une Union économique et monétaire par le Traité de Maastricht en 1992.

Le marché unique nécessite également la mise en place de dispositions et de règles communes en ce qui concerne la concurrence et les droits de douane (tarif douanier commun) envers les pays tiers ainsi qu'une harmonisation des réglementations au niveau de la santé et de l'environnement ^[19].

2. Le commerce extérieur

a. L'Organisation Mondiale du Commerce et ses principes fondamentaux

Créée en 1995, l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) siégeant à Genève est l'unique organisation internationale définissant les règles du commerce s'appliquant entre les différents pays du monde. La majorité des pays et des puissances commerciales ont signé les Accords de l'OMC qui assurent les principes fondamentaux du commerce multilatéral, libre et équitable dans l'intérêt de tous les pays, à savoir, la non-discrimination des partenaires commerciaux, une

amélioration de la transparence, plus d'ouverture et de compétitivité de la part des entreprises en sanctionnant les pratiques déloyales.

L'ancien Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce (GATT) est à l'origine des Accords de l'OMC qui contiennent environ une trentaine d'accords. Ces accords régissent principalement :

- Le commerce des marchandises avec la réduction des tarifs douaniers et des obstacles au commerce, les règles de non-discrimination et les moyens de lutte contre le dumping (prix des marchandises inférieur au coût de la production).
- Le commerce des services avec certains secteurs (banques, compagnies d'assurance, télécommunication...) ayant la possibilité de s'ouvrir à la concurrence internationale.
- La protection des droits de propriété intellectuelle (marques, brevets, dessins et modèles, droits d'auteur) lors des échanges commerciaux (Accords sur les ADPIC instaurés le 1^{er} janvier 1995).
- Le système de règlement des différends permet à l'OMC de veiller à l'application des règles sur le commerce par les pays signataires de ces accords et de statuer sur tout litige commercial survenant entre les différents pays.

En dehors des règles sur le commerce définies par l'OMC, cette organisation a également un rôle de protection des consommateurs, de l'environnement ou encore de la santé des populations [20].

En effet, différents pays (les Etats membres de l'UE, le Canada, le Japon, la Suisse, la Norvège et les USA) ont signé l'accord de l'OMC sur le commerce des produits pharmaceutiques avec l'initiative « zero-for-zero initiative » [21] en 1994 permettant de conclure entre ces pays à un

abaissement majeur voire un abandon des tarifs douaniers pour les produits de santé. La suppression de taxes douanières concerne uniquement les produits pharmaceutiques et les intermédiaires chimiques utilisés pour leur production ainsi que tous les principes actifs ayant une dénomination commune internationale. Cet accord a été mis en place afin de favoriser l'accès au marché international des produits de santé et leur accessibilité par les populations les plus défavorisées ^[21].

b. L'OMC et l'Union Européenne

L'Union Européenne est une puissance commerciale qui promeut un commerce international basé sur le libre-échange pour que ses entreprises bénéficient d'un accès équitable au marché international et favorise la croissance économique de l'UE.

Les principaux partenaires commerciaux de l'UE sont les Etats-Unis, la Chine et la Suisse. Cependant, la majorité des exportations et des importations des Etats membres de l'UE se fait entre les Etats membres eux-mêmes.

Au sein de l'OMC, l'UE est représentée par la Commission européenne qui négocie les accords commerciaux auprès des pays tiers et les intérêts de l'UE pour les 28 Etats membres. Néanmoins, ces Etats membres sont des membres de l'OMC à part entière et sont soumis à des règles de commerce extérieur et des tarifs douaniers communs à l'égard des pays tiers selon la politique commerciale européenne.

La politique commerciale européenne dans le commerce international possède deux objectifs principaux :

- ❖ L'un des objectifs de l'UE concernant le commerce extérieur est la mise en place des échanges bilatéraux avec notamment les accords de libre-échange. Les accords commerciaux entre l'UE et un pays tiers ont pour but d'améliorer les échanges de biens

et de services en réduisant les tarifs douaniers entre les signataires de l'accord et en créant un cadre d'investissement favorable (réduction des risques et des freins à l'investissement) pour les entreprises européennes et les pays tiers. Ces accords commerciaux peuvent également prévoir le rapprochement des réglementations (coopération entre les Etats avec l'échange d'expertise, d'informations et de documents scientifiques) et l'ouverture aux marchés publics étrangers. L'UE a d'ailleurs signé en 2016 un accord économique et commercial avec le Canada pour mettre en avant les intérêts économiques de l'UE ^[22].

- ❖ L'autre axe du commerce extérieur de l'UE est la défense de l'UE contre les pratiques de concurrence déloyale avec l'instauration de mesures anti-dumping (imposition d'un droit d'importation supplémentaire sur le produit importé pour en rapprocher le prix du marché) et de mesures anti-subsidiation (imposition d'un droit d'importation compensateur pour les importations subventionnées) dès lors que ces usages causent un préjudice aux producteurs nationaux ^[23].

II. Le projet du Brexit entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne

A. Etat des lieux des négociations – Projet de l'accord du Brexit

Le vendredi 29 mars 2019, le Royaume-Uni devait définitivement quitter l'Union Européenne. Les phases de négociations visant à trouver un accord entre les deux parties avaient commencé le 29 mars 2017 et s'étaient intensifiées ces derniers mois pour arriver à un accord entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne le 13 novembre 2018.

Avant la conclusion de cet accord, la Première Ministre britannique Theresa May et son gouvernement avaient dévoilé leur proposition concernant les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union européenne dans le souhait d'accélérer les négociations le 7 juillet 2018. Son « Chequers Plan », dont l'objectif était d'aboutir à un Soft Brexit, se centrait sur la mise en place d'une zone de libre-échange. Les douze points du « Chequers Plan » sont présentés ci-dessous ^[24] :

1. Le Royaume-Uni doit quitter l'UE le 31 Octobre 2019 (initialement prévu le 29 Mars 2019)
2. Mettre fin à la libre circulation des personnes et reprendre le contrôle des frontières du Royaume-Uni
3. Arrêt des contributions financières annuelles auprès de l'Union Européenne
4. Mise en place d'un nouveau modèle douanier favorable aux entreprises avec la liberté de conclure de nouveaux accords commerciaux dans le monde entier

5. Zone de libre-échange entre le Royaume-Uni et l'UE dotée d'un règlement commun concernant les produits industriels et agricoles et propice au maintien des emplois
6. Engagement du Royaume-Uni à maintenir des normes élevées en matière de droits des consommateurs et des travailleurs ainsi que la protection de l'environnement
7. Verrouillage parlementaire de toutes les nouvelles règles et réglementations
8. Quitter la politique agricole commune et la politique commune de pêche
9. Rétablir la suprématie des tribunaux britanniques en mettant fin à la juridiction de la Cour de Justice de l'Union européenne au Royaume-Uni
10. Aucun rétablissement d'une frontière physique entre l'Irlande du Nord et l'Irlande du Sud ou entre l'Irlande du Nord et la Grande-Bretagne
11. Poursuite d'une coopération étroite en matière de sécurité afin d'assurer la sécurité de la population britannique
12. Mise en place d'une politique étrangère et de défense indépendante travaillant en étroite collaboration avec l'UE et d'autres alliés

Malgré de nombreux sommets européens, les deux parties ont eu du mal à trouver un compromis au sujet du Brexit. En effet, lors du sommet de Salzburg en Autriche le 20 Septembre 2018, l'Europe des Vingt-Sept avait rejeté la proposition britannique estimant que cette dernière était incompatible avec le système du marché unique européen et ses quatre libertés fondamentales de libre circulation des biens, des services, des personnes et des capitaux.

Les efforts engagés par les deux parties ont toutefois permis d'aboutir le 13 novembre 2018 à un accord qui aurait permis au Royaume-Uni de bénéficier d'une période de transition de 21

mois (du 29 mars 2019 au 31 décembre 2020) pour négocier ses futures relations avec l'UE et donc de rester dans l'Union douanière. Cette période de transition prévoyait ainsi une situation inchangée pour le Royaume-Uni en ce qui concernait l'accès au marché unique européen et l'union douanière. Mais cet accord impliquait également le retrait du Royaume-Uni des institutions européennes avec tout de même l'obligation d'appliquer les politiques européennes sans pouvoir prendre part aux décisions de l'UE. Ils n'auraient pas la possibilité de pouvoir signer de nouveaux accords de libre-échange et devraient continuer de participer au financement du budget annuel de l'UE ^[25].

Cet accord ne satisfaisait pas la majorité des britanniques mais il n'en restait pas moins « le meilleur accord possible pour éviter une sortie brutale de l'UE » déclarait Tom Tugendhat (député britannique) à la veille du vote du gouvernement britannique sur l'accord du Brexit ^[26]. Pour être mis en place, cet accord nécessitait une ratification du parlement britannique avec un vote à la majorité. Le 15 janvier 2019 s'est tenu le vote sur l'accord du Brexit négocié par Theresa May avec un résultat très prononcé de votes contre cet accord par le gouvernement britannique (432 voix contre et 202 voix pour) ^[27]. Ce vote a eu pour conséquence de remettre en question l'avenir des relations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne et le risque d'aboutir à un « No Deal » est de plus en plus présent.

A ce jour, le Royaume-Uni se retrouve dans une impasse et il est important de s'intéresser aux diverses options concernant les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne. Il existe différents accords commerciaux qui ont été établis ces dernières années entre l'Union Européenne et des pays tiers n'appartenant pas à l'UE. Certains de ces accords commerciaux pourraient être envisageables par le Royaume-Uni et nous allons les analyser dans la partie suivante.

B. Application au domaine pharmaceutique : quels modèles pour le Brexit ?

1. Les objectifs du Royaume-Uni concernant ses futures relations avec l'UE

Le Royaume-Uni souhaiterait aboutir à un accord permettant de satisfaire les objectifs du Brexit énoncés ci-dessous :

- ✓ Absence de contribution financière auprès de l'UE
- ✓ Contrôle de l'immigration
- ✓ Libre-échange douanier
- ✓ Absence de compétence de la Cour de Justice de l'Union européenne
- ✓ Absence d'obligation d'appliquer la réglementation de l'UE
- ✓ Accords bilatéraux de libre-échange

De son côté, la Commission Européenne avait publié le 19 Décembre 2017 par l'intermédiaire de Michel Barnier, négociateur en chef chargé de la préparation et de la conduite des négociations avec le Royaume-Uni, un document expliquant de façon très simplifiée les différents accords que pourraient entrevoir le Royaume-Uni avec l'UE au terme des négociations en prenant en considération les « Red Lines » britanniques qui feraient obstacle à tel ou tel modèle.

Suite au vote des parlementaires britanniques refusant d'adopter l'accord du Brexit (mise en place d'une période transitoire de 21 mois) négocié entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne le 15 janvier 2019, les futures relations entre les deux parties restent incertaines et il est intéressant de regarder quels sont les rapports que l'Union européenne entretient avec les pays tiers.

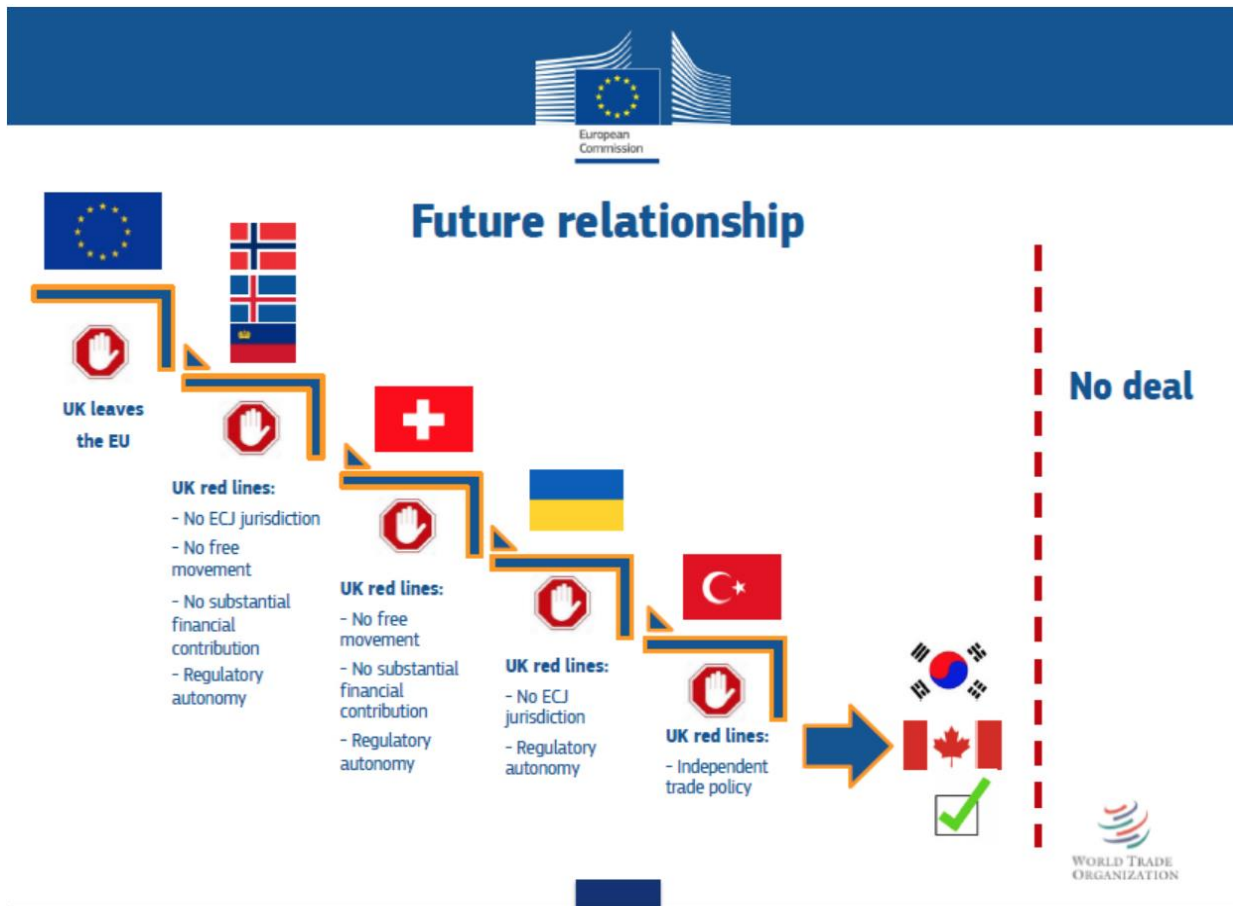


Figure n°4: Les différents scénarios des futures relations entre le Royaume-Uni et l’UE selon les objectifs du gouvernement britannique, d’après The European Commission, 19/12/2017 [28]

Cette figure illustre les six modèles d’accords existants entre l’UE et des pays tiers dont le Royaume-Uni pourrait s’inspirer en vue d’établir ses futures relations avec l’UE : adhésion à l’Espace Economique Européen, adhésion à l’Association Européenne de Libre-Echange, accord de coopération, adhésion à une union douanière, Accord Economique et Commercial Global ou accord suivant l’Organisation Mondiale du Commerce.

La suite de cette partie développe chacun des accords établis entre l’Union Européenne et les pays tiers tout en prenant en considération les motivations initiales du Brexit. De plus, les conséquences pour le domaine pharmaceutique seront également abordées pour chacun des modèles.

2. Adhésion à l'Espace Economique Européen

Lorsque le Royaume-Uni quittera l'Union européenne, il se retirera également de l'Espace Economique Européen (EEE). Afin de demeurer dans le marché unique européen, il pourrait intégrer l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) et demander par ce biais à faire partie de l'EEE.

a. Définition du modèle

L'Espace Economique Européen est une union économique apparue en 1994 selon l'article 217 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne et elle comprend les 28 Etats membres de l'UE ainsi que les trois pays faisant partie de l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) à savoir la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein. Le « modèle norvégien » est souvent utilisé comme exemple dès lors qu'on s'intéresse à l'adhésion à l'EEE.

b. Structure et organisation du modèle

C'est une union qui a pour objectif d'étendre les droits et obligations du marché intérieur définies dans l'UE aux pays de l'AELE (sauf la Suisse n'ayant pas souhaité adhérer à l'EEE). Ce marché unique européen permet donc l'absence de taxes imposées aux frontières de tous les pays adhérant à l'EEE à condition de respecter les quatre libertés fondamentales du marché unique ^[29]. Ces quatre libertés s'appliquent ainsi aux trois pays de l'AELE tout comme les politiques européennes y compris celles relatives à la santé, l'environnement, la recherche et développement technologique... Les pays de l'AELE ne participent cependant pas à l'élaboration des actes législatifs de l'UE mais ils ont un droit de consultation lors de la préparation de ces lois. Dès lors que ces actes sont intégrés à l'accord de l'EEE, cela nécessite une transposition en droit interne dans ces pays.

Néanmoins, cet accord sur l'espace économique européen n'implique pas l'application de l'ensemble des exigences du marché intérieur. En effet, la Norvège, le Lichtenstein et l'Islande peuvent décider de leur propre politique agricole, commerciale, relative à la pêche, de la politique étrangère et de sécurité ainsi que dans le secteur de la justice et des affaires intérieures bien qu'ils adhèrent à l'espace Schengen. De plus, la Norvège n'est pas membre de l'Union Douanière ni de l'Union Economique et Monétaire et elle a donc la possibilité de déterminer sa propre politique commerciale et de fixer les taxes douanières qu'elle souhaite pour les marchandises en provenance des pays tiers à l'exception des produits pharmaceutiques puisque la Norvège fait partie de l'accord « zero-for-zero initiative » de l'OMC ^{[30], [31]}. Elle est donc libre de passer des accords de libre-échange avec des pays tiers.

Ils ne reçoivent pas de financement et de fonds de développement de la part de l'Union européenne. Toutefois, ils peuvent participer à de nombreux programmes européens tels qu'Horizon 2020 (programme pour l'amélioration de l'innovation dans l'UE), Erasmus + (programme donnant la possibilité d'étudier à l'étranger) en contrepartie d'une contribution financière à l'UE ^{[32], [33]} et cette libre circulation des personnes permettrait ainsi aux employés et chercheurs britanniques de continuer à travailler et de demeurer dans un pays de l'UE.

Avec cet accord, les pays membres de l'AELE doivent également verser des cotisations à l'UE afin de participer à la réduction des disparités sociales et économiques entre les différentes régions de l'EEE.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle norvégien

La réglementation des médicaments à usage humain en Norvège est semblable à la réglementation européenne précédemment décrite. En effet, la directive 2001/83/EC s'applique également dans les Etats membres de l'EEE qui les contraignent à respecter les mêmes règles et

obligations en ce qui concerne l'autorisation et la surveillance des médicaments (à l'exception du règlement pédiatrique et des médicaments orphelins). Il en ressort que les demandes d'autorisation de mise sur le marché européen ont un contenu identique à celle des pays de l'UE et ils peuvent notamment bénéficier des médicaments évalués par différentes procédures, centralisée, reconnaissance mutuelle et décentralisée ^[34].

En Norvège, les essais cliniques pour les médicaments à usage humain vont suivre le nouveau règlement européen (UE) n°536/2014 à partir de 2019 ^[35].

De plus, l'Agence Norvégienne des médicaments (NOMA) participe activement au comité de pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament (PRAC). De ce fait, tous les cas de pharmacovigilance identifiés dans les pays de l'EEE sont reportés dans la base de données européenne Eudravigilance favorisant l'échange d'informations sur les effets indésirables entre les Etats membres.

Les réglementations norvégiennes en matière de dispositifs médicaux intégraient jusqu'à présent les trois directives européennes (directive 93/42 article 1, 2a ; loi n°6 du 12 Janvier 1995 et règlement n°1690 du 15 Décembre 2005). Ces réglementations vont être modifiées en Norvège suite à la mise en place de la nouvelle réglementation européenne des dispositifs médicaux et des dispositifs de diagnostics in-vitro. En ce qui concerne l'accord EEE et les exigences applicables aux dispositifs médicaux, la Norvège a les mêmes droits et obligations que les autres Etats membres de l'UE. Ainsi, les dispositifs médicaux marqués CE pourront circuler librement dans tous les pays de l'UE et de l'EEE.

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

Ce scénario, souvent associé à un « Soft Brexit », n'engendrerait ainsi aucune conséquence pour la santé publique puisque le Royaume-Uni présenterait une collaboration étroite avec l'UE et suivrait les réglementations européennes en matière de santé et d'environnement. En effet, il continuerait d'appliquer la réglementation européenne des médicaments à usage humain (à l'exception des médicaments orphelins et du règlement pédiatrique) et des dispositifs médicaux afin de garantir la même qualité, efficacité et sécurité des médicaments et DM commercialisés sur le marché unique européen.

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

Il est certain que le modèle de l'Espace Economique Européen (EEE) serait le plus à même d'entretenir des relations proches entre le Royaume-Uni et l'UE et mettrait à moindre mal les futures relations entre les deux parties avec la capacité pour le Royaume-Uni de mettre en place des accords de libre-échange avec les pays tiers. La possibilité d'aboutir à un accord entre le Royaume-Uni et l'UE basé sur le modèle norvégien est cependant peu probable.

D'une part, le Royaume-Uni souhaite reprendre le contrôle de la libre circulation des personnes ce qui est contradictoire avec le marché unique. D'autre part, le Royaume-Uni se verrait dans l'obligation de contribuer financièrement au budget de l'UE et d'appliquer la réglementation européenne sans que ce dernier ne puisse participer à la rédaction de ces lois. En effet, bien que formellement les lois européennes ne soient plus une source de législation pour les lois britanniques, une grande partie continuerait de l'être en réalité afin de satisfaire aux exigences réglementaires nécessaires aux entreprises britanniques pour garantir leur accès aux marchés européens ce qui serait contraire aux motivations du Brexit énoncées précédemment.

3. Adhésion à l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE)

a. Définition du modèle

L'Association Européenne de Libre-Echange est également connue sous l'acronyme anglais EFTA (European Free Trade Association) dont le siège est situé à Genève. L'AELE est une association regroupant la Suisse, la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein. La Suisse est le seul pays de cette union qui ne participe pas à l'Espace Economique Européen, cette Association Européenne de Libre-Echange est donc souvent considérée comme étant le « modèle suisse ». Le partenariat entre la Suisse et l'Union Européenne s'est construit après plusieurs années de négociations avec la mise en place de plus de 120 accords bilatéraux, la Suisse voulant préserver son intégration économique au sein de l'UE.

b. Structure et organisation du modèle

Certes la Suisse n'appartient ni à l'UE ni à l'EEE mais elle a su négocier de nombreux accords bilatéraux lui permettant d'avoir une relation singulière avec l'UE. Un premier accord de libre-échange a été signé en 1972 entre la Suisse et l'UE suivi par plusieurs séries d'accords bilatéraux donnant lieu à l'alignement d'une partie du droit suisse avec la législation européenne.

Les premiers accords bilatéraux appelés « accords bilatéraux I » et signés en 1999 concernaient principalement la libre circulation des personnes, les transports, le commerce de produits agricoles, l'ouverture des marchés publics ainsi que la recherche. En effet, la Suisse a la possibilité de participer aux différents programmes de recherche et d'innovation de l'UE tels qu'Horizon 2020. Les « accords bilatéraux II » signés en 2004 prévoyaient la participation de la Suisse en matière de frontières et de libre circulation des personnes avec les accords Schengen, une coopération pour la lutte contre la fraude ainsi qu'une contribution financière de

la Suisse pour participer à la réduction des disparités sociales et économiques dans les nouveaux Etats membres de l'UE ^[36].

Ces accords bilatéraux permettent ainsi à la Suisse un accès sélectif au marché unique européen. Pour cela, la Suisse a dû se conformer à la réglementation de la libre circulation des personnes sur son territoire malgré sa réticence, ce principe faisant partie des quatre libertés fondamentales associées au marché unique en Europe ^[37].

Toutefois, l'initiative populaire contre l'immigration votée par la confédération helvétique en 2014 est contraire au principe de libre circulation des personnes dans l'UE. Elle a remis en question les relations bilatérales entre les deux parties. En effet, l'ensemble de ces accords repose sur une clause guillotine « du tout ou rien ». Si un seul de ces accords bilatéraux venait à être rompu, les relations entre la Suisse et l'UE pourraient être suspendues, rendant impossible l'accès au marché unique européen et donc des conséquences économiques majeures pour la Suisse.

Tout comme les pays de l'EEE, la Suisse n'est pas membre de l'Union Douanière et peut donc déterminer sa propre politique commerciale et les taxes douanières qu'elle souhaite pour les marchandises en provenance des pays tiers à l'exception des produits pharmaceutiques puisqu'elle fait partie de l'accord « zero-for-zero initiative » de l'OMC. Ainsi, en dehors des accords bilatéraux établis avec l'UE, la Suisse étant membre de l'AELE a également la possibilité de mettre en place et de négocier des accords de libre-échange avec des pays tiers tels que les Etats-Unis, le Japon ou encore la Chine.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle suisse

La législation des médicaments en Suisse est régie par la loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques LPTh). Celle-ci vise à garantir la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces. Cependant la législation suisse relative aux médicaments à usage humain découle de la réglementation européenne. En effet, la transposition en droit suisse des directives européennes sur les médicaments permettent une reconnaissance mutuelle aisée de médicaments préalablement autorisés par l'autorité compétente Suisse (SwissMédic) sur le marché européen. A l'inverse, les médicaments autorisés en Europe seront facilement accessibles à la Suisse après une révision auprès de l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

En ce qui concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouveaux médicaments en Suisse, l'unique procédure existante est la procédure nationale. La Suisse n'a pas la possibilité de participer aux différentes procédures décentralisée, de reconnaissance mutuelle ou encore centralisée au niveau européen. De ce fait, l'autorisation de commercialisation d'un nouveau médicament est en général retardée par rapport aux autres Etats membres de l'UE.

Le système de pharmacovigilance suisse est sous la responsabilité du Centre national de pharmacovigilance de SwissMédic qui travaille en étroite collaboration avec le Centre international de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (UPPSALA en Suède). Toutes les informations relatives aux effets indésirables de médicaments sont donc directement transmises à ce centre international sans passer par Eudravigilance comme c'était le cas pour les pays de l'EEE ^[38].

En ce qui concerne les dispositifs médicaux, ils sont également réglementés par la loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux dont la Suisse a d'ailleurs prévu une révision de sa législation pour s'aligner avec les nouveaux règlements européens relatifs aux DM dès 2020. La Suisse a également signé avec l'UE, les pays de l'AELE et la Turquie, des accords de reconnaissance mutuelle en ce qui concerne l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux. Cela signifie que tous les pays signataires de cette convention reconnaissent les certificats octroyés par les autorités suisses en charge de l'évaluation de la conformité des DM et réciproquement, la Suisse reconnaît les certificats de conformité des DM délivrés par les organismes notifiés des autres Etats participant à cette convention. Les DM conformes aux lois européennes en vigueur possèdent donc le marquage CE indispensable pour leur libre circulation dans l'EEE mais également en Suisse ^[39].

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

Si le Royaume-Uni venait à choisir le modèle suisse pour établir ses futures relations avec l'UE, les répercussions au niveau pharmaceutique seraient mineures. En effet, en adhérant à l'AELE, le Royaume-Uni pourrait certes appliquer sa propre législation au niveau des produits pharmaceutiques mais son objectif étant de poursuivre les échanges commerciaux de médicaments et de dispositifs médicaux avec l'UE, ses lois relatives aux produits de santé devraient se rapprocher le plus possible des réglementations européennes afin de faciliter la reconnaissance mutuelle de ces derniers.

Néanmoins, en ce qui concerne les demandes d'AMM pour les nouveaux médicaments, le Royaume-Uni n'aurait accès qu'à la procédure nationale. Les différentes procédures, centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle de l'UE ne lui seraient pas accessibles rendant ainsi les décisions d'autorisation des médicaments plus longues sur le territoire

britannique. Les médicaments autorisés dans l'UE nécessiteraient ainsi une approbation préalable des évaluations européennes par l'autorité compétente anglaise (MHRA) engendrant une commercialisation retardée par rapport aux autres Etats membres de l'EEE. Cela pourrait donc « in fine » être préjudiciable aux patients anglais.

D'autre part, le Royaume-Uni pourrait rejoindre l'accord pharmaceutique de l'OMC, « zero-for-zero initiative » comme la Suisse pour faciliter le commerce et la circulation des produits pharmaceutiques en supprimant leurs taxes douanières et favorisant ainsi l'accès des médicaments aux patients britanniques et européens.

Enfin, le Royaume-Uni ne pourrait pas avoir accès à la base de données de pharmacovigilance européenne Eudravigilance ce qui constitue un inconvénient pour les patients des deux régions puisque toutes les sources d'informations sur les effets indésirables permettent d'améliorer la sécurité des patients. En revanche, le Royaume-Uni pourrait entreprendre une collaboration avec le Centre international de pharmacovigilance de l'OMS comme c'est le cas de la Suisse.

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

Le modèle suisse apporte effectivement moins de contraintes que le modèle de l'Espace Economique Européen et tout comme ce dernier il donnerait la possibilité au Royaume-Uni de négocier des accords de libre-échange avec des pays tiers.

Il n'en reste pas moins que l'adhésion au marché unique européen selon le « modèle suisse » requiert le respect des quatre libertés fondamentales dont la liberté de circulation des personnes. Ceci représente un frein pour le Royaume-Uni d'appartenir à l'AELE. De plus, au vue des longues années de négociations engagées par la Suisse pour aboutir à tous ces accords bilatéraux avec l'UE, le modèle suisse ne peut pas apporter de solutions immédiates au Royaume-Uni.

D'autre part, les accords établis entre la Suisse et l'Union Européenne sont fondés sur les lois européennes en vigueur. Cela signifierait pour le Royaume-Uni que quitter l'UE n'empêcherait en aucun cas l'influence de la législation européenne sur les relations entre le Royaume-Uni et l'UE dans certains domaines, mais bien au contraire, les droits décisionnels du Royaume-Uni sur ces lois seraient limités et il devrait accepter de manière passive les décisions de l'UE. En revanche, le Royaume-Uni pourrait mettre en place des accords de libre-échange avec les pays tiers. Enfin, il serait dans l'obligation de continuer à participer au financement du budget annuel européen ce qui est contraire aux « Red Lines » du Brexit.

Tableau I : Comparaison entre le modèle de l'EEE et le modèle de l'AELE

	Espace Economique Européen (EEE)	Association Européenne de Libre-Echange (AELE)
Type d'accords avec l'UE	Espace économique avec l'UE et respect des 4 libertés fondamentales (liberté de circulation des personnes, des marchandises, des services et des capitaux)	Accords bilatéraux avec l'UE impliquant la libre circulation des personnes
Accès au marché unique de l'UE	En totalité → soumis à la réglementation européenne Absence de taxe aux frontières	Accès sélectif et alignement d'une partie du droit avec la législation européenne Absence de taxe aux frontières
Participation à la législation	Non mais droit de consultation et transposition des actes législatifs en droit interne	Aucune participation et doit accepter de façon passive la législation européenne relative aux accords bilatéraux
Cour de Justice de l'UE	Sous la juridiction de la CJUE	Sous la juridiction de la Cour de l'AELE
Espace Schengen	Adhésion → libre circulation des personnes sans contrôle aux	Adhésion → libre circulation des personnes sans contrôle aux frontières mais peut appliquer des

	frontières et libre circulation des marchandises	contrôles sur les marchandises aux douanes
Union Douanière	N'en fait pas partie → propre politique commerciale et tarifs douaniers avec les pays tiers Exception : pas de tarifs douaniers pour les produits pharmaceutiques « zero-for-zero initiative »	N'en fait pas partie → propre politique commerciale et tarifs douaniers avec les pays tiers Exception : pas de tarifs douaniers pour les produits pharmaceutiques « zero-for-zero initiative »
Accords de Libre-Echange	Oui → avec les pays tiers hors UE	Oui → avec l'UE et les pays tiers hors UE
Contribution au budget de l'UE	Doit contribuer à la réduction des disparités sociales et économiques dans l'UE	Doit contribuer à la réduction des disparités sociales et économiques dans l'UE
Réglementations des produits pharmaceutiques	Identiques à celles de l'UE en ce qui concerne les médicaments : Directive 2001/83/EC (excepté règlement pédiatrique et orphan drugs) → procédures centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle Mêmes règlements européens pour les essais cliniques et les DM Eudravigilance pour le système de pharmacovigilance	Loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux mais découle de la réglementation européenne Uniquement la procédure d'AMM nationale donc retard à la commercialisation Pharmacovigilance : collaboration avec le Centre international de pharmacovigilance de l'OMS
Bilan	Peu de conséquences pour le Royaume-Uni au niveau économique et pharmaceutique mais modèle qui ne respecte pas les volontés du Brexit (<i>ne plus appliquer la réglementation UE, contrôle de la circulation des personnes et absence de financement dans l'UE</i>)	Peu d'impact pour le Royaume-Uni avec moins de contraintes que l'EEE mais impact mineur au niveau pharmaceutique et modèle long à mettre en place

4. Accord de coopération entre l'UE et les pays tiers

a. Définition du modèle

Les accords de coopération sont mis en place entre l'UE et un pays tiers n'appartenant pas à l'UE dans l'objectif d'établir une collaboration étroite entre les deux parties. Ces accords de coopération sont en général mis en place pour les pays souhaitant entrer dans l'UE dans le futur comme en témoignent les derniers accords conclus avec l'Ukraine en septembre 2017 et non pour en sortir ! Néanmoins ce « modèle ukrainien » pourrait intéresser le Royaume-Uni car il respecte un certain nombre de critères relatif au Brexit.

b. Structure et organisation du modèle

Cet accord de coopération entre l'UE et l'Ukraine a été négocié selon l'article 218 du traité sur le fonctionnement de l'UE. Il établit un partenariat visant à approfondir les relations politiques, l'intégration économique et le respect des valeurs communes entre l'Ukraine et l'UE.

Ces accords de coopération concernent un certain nombre de domaines dont le commerce, la justice, la liberté, la politique étrangère et de sécurité ou encore l'éducation ^[40]. Ils permettent en général un accès à l'ensemble des marchés de l'UE en contrepartie de réformes afin de satisfaire aux exigences de l'UE en termes économique, politique, commercial et droits de l'Homme. Cet accord bilatéral de libre-échange permet ainsi de faciliter et de réduire les coûts des échanges de marchandises en supprimant fortement les droits de douane et en fixant des règles de commerce communes en accord avec les principes de l'OMC ^[41]. En effet, 99 % des tarifs douaniers ukrainiens ont été supprimés et 98 % des tarifs européens sont éliminés pour des marchandises en provenance de l'UE ^[42]. L'Ukraine a également la possibilité de mettre en place des accords de libre-échange avec les pays tiers.

Pour bénéficier de ces avantages commerciaux, l'Ukraine a dû harmoniser sa législation dans les différents domaines précédemment énoncés afin de favoriser son alignement avec les normes européennes. Elle a dû implémenter 80 à 90% de l'acquis communautaire pour respecter cet accord de coopération. De plus, en cas de non-respect de la réglementation européenne l'Ukraine passe sous la compétence de la Cour de Justice de l'Union Européenne.

L'accès au marché européen n'est cependant pas soumis à la libre circulation des personnes entre l'UE et l'Ukraine contrairement aux modèles norvégien et suisse. Il s'agit là d'une restriction de la part de l'UE vis-à-vis des pays tiers qui ne respectent pas toutes les lois de l'UE afin de contrôler les personnes entrant sur le territoire européen. Ce système permet donc un contrôle des frontières et de l'immigration tout en favorisant les relations commerciales.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique avec ce type d'accord

Avec la mise en place d'un modèle basé sur des accords de coopération avec l'UE, le Royaume-Uni aurait la possibilité d'adopter sa propre législation relative aux produits pharmaceutiques. Cette dernière devrait néanmoins respecter tous les standards européens des médicaments à usage humain et notamment la directive 2001/83 pour favoriser la reconnaissance mutuelle des médicaments entre l'UE et le Royaume-Uni. De plus, ces derniers ne seraient pas soumis aux droits de douane.

Les nouveaux médicaments seraient donc évalués par la seule procédure nationale par la Medicines Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) sans aucune collaboration avec l'EMA. Une augmentation des demandes d'AMM nationale se ferait alors ressentir sur le sol britannique entraînant ainsi une approbation retardée des médicaments contrairement aux procédures européennes.

En renonçant à l'UE, le Royaume-Uni ne pourrait plus prendre part au programme européen de pharmacovigilance « Eudravigilance ». Ainsi, le partage d'informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou encore sur leur mésusage avec les autres pays de l'EEE serait aboli. Le Royaume-Uni pourrait seulement contribuer au programme international de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé.

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

Ce modèle qui se situe à l'interface entre les modèles du « soft et hard Brexit » présente toutefois des conséquences au niveau pharmaceutique.

En effet, malgré une application proche de la réglementation pharmaceutique européenne et l'absence de tarifs douaniers en ce qui concerne les médicaments, l'afflux des demandes d'AMM auprès de la MHRA représenterait un inconvénient majeur pour les patients britanniques qui devraient attendre plus longtemps pour bénéficier des nouveaux traitements.

Ce modèle basé sur des accords de coopération entraînerait également la mise en place d'un système de visas et de permis de travail pour habiter et travailler au Royaume-Uni en raison de l'absence de la libre circulation des personnes. Le maintien des travailleurs européens au sein du Royaume-Uni serait donc compromis du fait de la lourdeur des procédures administratives.

D'autre part, le Royaume-Uni verrait une diminution importante du financement de la part de l'UE pour la recherche et développement risquant de rendre les industries pharmaceutiques britanniques moins compétitives et moins attractives.

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

Le modèle ukrainien est considéré par certains britanniques comme étant un système viable pour le Royaume-Uni permettant de combiner la souveraineté britannique et des liens économiques proches avec l'UE.

Ce scénario présente les avantages d'accéder au libre-échange douanier avec l'UE, la possibilité de mettre en place des accords bilatéraux de libre-échange avec des pays tiers, de contrôler l'immigration et enfin l'absence de contribution financière au budget de l'UE. Toutefois, ces accords de coopération prévoient que les pays tiers acceptent une partie de la réglementation de l'UE dans les domaines jugés appropriés et soient sous la compétence de la Cour Justice de l'UE. Ces inconvénients peuvent être considérés comme étant un frein aux objectifs du Brexit.

De son côté, le Parlement européen désapprouve ce modèle pour le Brexit en insistant sur le fait que le Royaume-Uni est un pays totalement différent de l'Ukraine. En effet, l'économie britannique respecte déjà les standards de l'UE et cet accord de coopération favoriserait le désengagement du Royaume-Uni en faisant du « cherry-picking » (choix à la carte) ce qui est incompatible avec les orientations du Conseil européen pour les négociations du Brexit ^[42].

5. Adhésion à une Union Douanière : le modèle Turc

a. Définition du modèle

D'une façon générale, la mise en place d'une union douanière entre l'UE et un pays tiers implique la libre circulation des marchandises entre les deux régions. Les pays tiers doivent respecter les droits de douane extérieurs imposés par l'UE et harmoniser leur politique commerciale avec celle de l'UE. Ce modèle impose également l'élaboration de normes communes en ce qui concerne la législation douanière, la concurrence et la propriété intellectuelle. D'autre part, la Commission Européenne a établi les catégories de produits pouvant bénéficier du régime de l'union douanière et donc circuler librement sans être soumis aux tarifs douaniers. Il s'agit des produits fabriqués dans l'union douanière ou ceux provenant de pays tiers et respectant les formalités douanières. Tous les produits doivent cependant posséder un document permettant d'établir leur statut et leur origine appelé certificat de circulation (ATR) ^[43].

La Turquie, Andorre et Saint-Martin ont chacun conclu avec l'Union Européenne un accord permettant d'adhérer à une union douanière avec l'UE. Le modèle de la Turquie sera développé dans la suite de ce raisonnement.

b. Structure et organisation du modèle

La Turquie entretient des relations commerciales avec l'UE depuis la signature de l'accord d'Ankara en septembre 1963. Cet accord d'association a permis la création d'une union douanière entre la Turquie et l'UE dès 1995 afin de faciliter les échanges commerciaux. Cette union douanière est fondée sur le principe de la libre circulation des biens entre les deux territoires à l'exception des produits agricoles et ceux du charbon et de l'acier.

La Turquie fait partie de l'union douanière lui permettant de bénéficier d'un accès au marché unique européen pour le commerce des produits industriels et des produits agricoles transformés uniquement. Les marchandises échangées entre la Turquie et l'UE sont exemptées de droits ou ont des droits de douane réduits et les restrictions quantitatives sont également supprimées. Néanmoins, la Turquie doit se conformer aux tarifs douaniers européens ; elle n'est donc pas libre d'imposer ses propres tarifs aux pays tiers. De plus, cette union douanière empêche la Turquie de négocier des accords de libre-échange avec d'autres pays tiers pour les marchandises. Elle est liée à l'UE en ce qui concerne tous les accords commerciaux de l'UE sans pouvoir prendre part aux négociations ^[44].

La Turquie n'est pas soumise à la réglementation européenne par cet accord, néanmoins, les marchandises exportées vers l'UE doivent satisfaire aux exigences et normes européennes pour pouvoir entrer sur le marché unique européen.

En appliquant ce modèle de l'union douanière avec l'UE, le Royaume-Uni se verrait donc dans l'obligation de respecter les normes européennes pour pouvoir exporter ses marchandises vers le marché unique européen. Le gouvernement britannique ne pourrait toujours pas négocier des accords de libre-échange avec les pays tiers puisque le Royaume-Uni serait commercialement lié à l'UE sans avoir un droit de négociation. Enfin, l'absence de libre-circulation des personnes rendrait plus difficile le maintien des chercheurs et des travailleurs étrangers au Royaume-Uni du fait de conditions beaucoup plus contraignantes que celles actuelles avec par exemple la nécessité d'obtenir un permis de travail.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique avec le modèle turc

Les médicaments autorisés en Turquie sont régis par le règlement sur l'autorisation des produits pharmaceutiques à usage humain. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de

nouveaux médicaments en Turquie sont accordées par le ministère de la Santé turc. C'est lui qui se charge d'évaluer toutes les nouvelles demandes d'AMM nationale, il n'y a pas d'autres autorités compétentes à proprement parler. De plus, tout nouveau médicament exporté vers l'UE doit satisfaire aux exigences de la réglementation des médicaments à usage humain de l'UE pour être par la suite évalué par l'EMA par reconnaissance mutuelle (évaluation de la qualité du médicament et bonnes pratiques de fabrication respectées) et commercialisé dans l'UE après obtention d'une AMM.

Dans ce contexte, le Royaume-Uni serait capable de mettre en œuvre sa propre législation pharmaceutique pour évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché des nouveaux médicaments sur son territoire. La Medicines Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) se chargerait alors d'apprécier la qualité, la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments par le biais de la procédure nationale. Néanmoins, les relations entretenues jusqu'à présent entre la MHRA et l'EMA seraient réduites et la MHRA devrait faire face à une augmentation des demandes d'AMM par procédure nationale, générant ainsi une approbation plus tardive des médicaments au Royaume-Uni.

De plus, pour favoriser l'exportation des médicaments autorisés sur le sol britannique vers l'UE, le Royaume-Uni devrait rapprocher sa législation relative aux produits de santé aux directives et règlements européens en vigueur. Ceci faciliterait ainsi la reconnaissance mutuelle des médicaments et du fait de l'existence d'une union douanière, les produits pharmaceutiques ne seraient pas soumis aux droits de douane.

En ce qui concerne la pharmacovigilance, le Royaume-Uni participerait tout comme la Turquie au programme « Programme for International Drug Monitoring » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ne faisant plus partie de l'UE, le Royaume-Uni ne pourrait donc plus

collaborer avec les autres Etats membres au programme européen de pharmacovigilance « Eudravigilance ».

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

Le modèle de l'union douanière permettrait au Royaume-Uni de ne pas être soumis aux tarifs douaniers européens sur les produits industriels dont les produits pharmaceutiques. Néanmoins, des conséquences au niveau pharmaceutique se feraient tout de même ressentir.

En effet, le Royaume-Uni serait un pays isolé de l'UE en ce qui concerne les nouvelles demandes d'AMM. L'autorité compétente anglaise MHRA devrait réaliser toutes les évaluations relatives aux demandes d'AMM pour introduire un nouveau médicament sur le sol britannique. La commercialisation de ces produits de santé au Royaume-Uni serait donc retardée par rapport aux pays européens puisqu'ils ne bénéficieraient plus de l'accès à la procédure centralisée. L'approbation tardive des médicaments pourrait être dommageable pour les patients britanniques en attente de nouveaux traitements comme ce pourrait être le cas pour les anticancéreux.

De plus, les industries pharmaceutiques devraient engager des frais supplémentaires pour soumettre leur dossier auprès de la MHRA en plus de celui déjà déposé dans l'UE, rendant le Royaume-Uni moins attractif pour les industries pharmaceutiques.

Les investissements dans la recherche et le développement pharmaceutique (R&D) seraient nettement réduits au Royaume-Uni du fait de l'absence de financements de la part de l'UE. Par ailleurs, l'absence de libre circulation des travailleurs aurait également des conséquences importantes pour le Royaume-Uni étant donné qu'il était un des leaders dans le domaine de la R&D en Europe bénéficiant d'un nombre important de chercheurs étrangers. La communauté

scientifique au Royaume-Uni serait donc affaiblie risquant d'engendrer une diminution de la R&D à long terme ^[45].

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

L'adhésion à une union douanière avec l'UE permettrait au Royaume-Uni de bénéficier d'un accord commercial avantageux tout en contrôlant l'immigration sur son territoire. Les britanniques auraient la possibilité d'accéder au marché unique européen en ce qui concerne les biens industriels et les produits agricoles transformés avec la suppression des droits de douane. Ils ne contribueraient plus au budget de l'UE et ne seraient pas soumis à la compétence de la Cour de Justice de l'UE. Cependant le Royaume-Uni ne pourrait pas reprendre entièrement sa souveraineté. Ils ne pourraient pas négocier des accords de libre-échange avec les pays tiers étant donné que le Royaume-Uni serait lié à l'UE pour les accords commerciaux.

De plus, le Royaume-Uni perdrait son passeport financier européen du fait de l'absence de libre circulation des capitaux. Ce passeport est nécessaire pour que les banques britanniques fonctionnent sur le continent européen et étant donné que leur économie est axée sur les services financiers, le modèle de l'union douanière entrainerait des difficultés pour l'économie britannique.

6. Le modèle Canadien

a. Définition du modèle

L'Accord Economique et Commercial Global (AECG ou CETA : Comprehensive Economic and Trade Agreement) a été négocié entre le Canada et l'UE afin d'établir des relations commerciales avantageuses entre ces deux territoires. Il est entré en vigueur le 21 Septembre 2017 et permet de faciliter les échanges de biens et de services profitant aux entreprises et citoyens européens et canadiens.

b. Structure et organisation du modèle

Cet accord de libre-échange prévoit de dynamiser les échanges commerciaux, encourager la création d'emplois, permettre aux professionnels européens de travailler plus facilement au Canada et favoriser la reconnaissance mutuelle de certaines qualifications, supprimer les droits de douane pour les marchandises ainsi que faciliter l'investissement des entreprises. Le Canada négocie actuellement de nombreux accords de libre-échange avec des pays tiers.

L'accord AECG permet la suppression de 98% des droits de douane sur les produits industriels et favorise les échanges entre le Canada et l'UE. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, le Canada est signataire de l'accord pharmaceutique de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), « zero-for-zero initiative » donnant déjà le droit à une suppression des taxes douanières sur les produits pharmaceutiques et les intermédiaires chimiques utilisés pour leur production.

L'accès au travail au Canada pour les chercheurs et travailleurs étrangers est cependant très réglementé et nécessite l'obtention d'un permis de travail du fait du contrôle de l'immigration. L'accord AECG a pour but de faciliter les relations de travail entre les deux territoires afin de favoriser l'échange de travailleurs qualifiés entre les entreprises canadiennes et européennes et

améliorer leur compétitivité. Cet accord prévoit également la reconnaissance mutuelle des qualifications professionnelles permettant un accès plus aisé aux différentes professions sur les deux territoires tout en intégrant des accords internationaux relatifs aux droits des travailleurs [46].

Le Canada n'est pas soumis à la réglementation européenne par cet accord, néanmoins les marchandises exportées vers l'UE doivent satisfaire aux exigences et normes européennes pour entrer sur le marché de l'UE. L'accès au marché unique européen est cependant limité aux accords mis en place. En ce qui concerne les services, l'accord AECG ne les couvre que partiellement et n'octroie pas par exemple de passeport financier. C'est un des principaux obstacles des services financiers transfrontaliers où des licences locales sont toujours exigées.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique pour le modèle canadien

La législation des médicaments au Canada est dépendante de la Loi fédérale du Canada sur les aliments et drogues (Food and Drugs Act). Son objectif est d'assurer que les médicaments soient efficaces et sûrs.

En ce qui concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments au Canada, c'est l'autorité compétente Santé Canada qui se charge d'évaluer les nouvelles demandes d'AMM selon la procédure canadienne. Tout nouveau médicament exporté vers l'UE doit satisfaire aux exigences de la réglementation des médicaments à usage humain de l'UE pour pouvoir être reconnu et évalué par l'EMA et commercialisé dans l'UE.

Cependant, le Canada a signé des accords avec l'UE dans le domaine pharmaceutique pour renforcer la protection de la santé publique. Dans un premier temps, des accords de confidentialité ont été convenus entre l'EMA et plusieurs pays dont le Canada pour faciliter

l'échange d'informations confidentielles entre les différentes autorités compétentes. Ils permettent une collaboration dans le domaine réglementaire avec l'échange d'informations non publiques (projets de lois ou de lignes directrices), les inspections ou encore la pharmacovigilance. Des accords de reconnaissance mutuelle ont également été signés entre l'UE et le Canada afin de faciliter la reconnaissance des évaluations de médicaments réalisées par les autorités européenne ou canadienne ^[47].

Quant aux dispositifs médicaux, ils sont eux aussi réglementés par la loi fédérale du Canada sur les aliments et drogues (Food and Drugs Act). La signature des accords de reconnaissance mutuelle en ce qui concerne l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux a permis de reconnaître les certificats octroyés par les autorités canadiennes ou européennes et de permettre la commercialisation des DM dans ces deux régions.

En appliquant le modèle canadien, le Royaume-Uni pourrait appliquer sa propre législation au niveau des médicaments et l'agence compétente britannique « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) » serait à même d'évaluer les nouvelles demandes d'AMM au Royaume-Uni par la procédure nationale. Néanmoins, comme l'a souligné le gouvernement britannique, il est dans l'intérêt du Royaume-Uni de continuer à commercialiser des médicaments ayant les mêmes exigences réglementaires que ceux commercialisés dans l'UE dans l'objectif de favoriser la reconnaissance mutuelle des médicaments.

Le partage des informations vis-à-vis des médicaments et de la pharmacovigilance permet une collaboration étroite entre le Canada et l'UE. Cependant, il serait intéressant pour le Royaume-Uni de continuer cette coopération avec l'UE afin que le Brexit n'entraîne pas de conséquences majeures pour la santé des britanniques et européens.

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

Le modèle canadien est considéré comme un scénario impliquant des modifications importantes pour le Royaume-Uni après sa sortie de l'UE notamment au niveau pharmaceutique.

En effet, le Royaume-Uni disposerait de sa propre législation concernant les médicaments et les dispositifs médicaux sans avoir à transposer la législation européenne. Néanmoins, son objectif étant de continuer à échanger et commercialiser les produits pharmaceutiques avec l'UE pour ne pas nuire aux patients britanniques et européens, ses lois relatives aux produits de santé devraient remplir les exigences des normes européennes afin de faciliter la reconnaissance mutuelle de ces derniers. De plus, le Royaume-Uni pourrait rejoindre l'accord pharmaceutique de l'OMC, « zero-for-zero initiative » comme c'est le cas du Canada pour faciliter le commerce et la circulation des produits pharmaceutiques en supprimant leurs taxes douanières et favorisant ainsi l'accès des médicaments aux patients britanniques et européens.

Le processus réglementaire des médicaments au Royaume-Uni impliquerait la reconnaissance mutuelle des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché européen par l'autorité compétente anglaise (MHRA). Le Royaume-Uni n'aurait accès qu'à la procédure nationale et serait exclu des différentes procédures, centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. La commercialisation des nouveaux médicaments comme par exemple les médicaments innovants serait retardée par rapport aux autres Etats membres de l'UE ce qui serait préjudiciable aux patients britanniques et principalement ceux dont la vie est menacée à court terme.

De plus, le Royaume-Uni ne recevrait plus de financement de la part de l'UE pour mener ses recherches ce qui engendrerait des répercussions pour les industries pharmaceutiques

implantées au Royaume-Uni puisqu'elles perdraient leur attractivité et leur place de leader dans le domaine de la recherche scientifique.

Enfin, de nombreux européens travaillent au Royaume-Uni notamment dans les secteurs de la santé, de la recherche et du développement. Après sa sortie de l'UE, il serait d'autant plus compliqué d'y travailler étant donné l'absence de libre circulation des personnes et des travailleurs et du contrôle de l'immigration. Des répercussions au niveau du système de santé nationale (National Health Service : NHS) pourraient se faire ressentir sachant que 60 000 européens hors britanniques y travaillent et l'absence de libre circulation des travailleurs engendrerait indéniablement une « fuite des travailleurs » voyant leurs droits amoindris.

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

La sortie du Royaume-Uni négociée sur le scénario canadien impliquerait la mise en place des accords de libre-échange (mais pas d'accès au marché unique) entre le Royaume-Uni et l'UE similaires à ceux établis entre le Canada et l'UE. Le Royaume-Uni pourrait à nouveau contrôler l'immigration dans son pays, quitter l'Union Douanière et le marché unique et négocier des accords de libre-échange avec l'UE mais aussi de nombreux pays tiers. Dans ce cas-là, il ne serait plus sous la juridiction de la Cour de Justice de l'Union européenne, ne contribuerait plus au budget financier de l'UE et reprendrait pleinement le contrôle de sa souveraineté nationale.

L'AECG semble donc être un modèle pertinent pour les futures relations entre le Royaume-Uni et l'UE permettant de satisfaire un grand nombre d'objectifs du Brexit. Néanmoins, l'accord AECG ne couvre que partiellement les services et n'octroie pas par exemple de passeport financier.

Cet accord économique et commercial a toutefois nécessité plus de sept ans de négociations et vingt-deux années de travail pour parvenir à cette collaboration transfrontalière. Il paraît donc difficile pour le Royaume-Uni de mettre en place de tels accords face à sa sortie imminente de l'UE.

7. Le modèle de l'Organisation Mondiale du Commerce

a. Définition du modèle

En cas de « No Deal », l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) devrait alors régir les futures relations commerciales entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne. C'est une organisation internationale qui est née en 1995 et qui définit les règles du commerce entre les différents pays du monde afin de garantir un commerce multilatéral, libre et équitable. L'un des principaux objectifs de l'OMC est de favoriser l'ouverture des marchés en permettant aux gouvernements de négocier des accords commerciaux et de régler leurs différends. Au cœur de cette organisation, il y a les Accords de l'OMC qui ont été négociés et signés par la majorité des nations commerçantes au monde. Ce sont des textes qui régissent les règles fondamentales du commerce international et qui obligent les pays signataires à respecter ces règles, notamment en appliquant les mêmes droits de douane à tous les Etats membres de l'OMC. Enfin, ce sont les membres eux-mêmes qui font appliquer les textes qu'ils ont négociés et ils peuvent recourir à des sanctions commerciales en cas de manquement d'un des pays.

Ce scénario serait un désastre commercial autant pour le Royaume-Uni que pour les pays européens. En effet, le Royaume-Uni serait sujet aux droits de douane que l'UE applique pour les autres Etats membres de l'OMC pouvant aboutir à une perte de plus de 3 milliards d'euros d'exportations pour la France et 8 milliards d'euros pour l'Allemagne ^[48].

b. Structure et organisation du modèle

C'est ainsi qu'en l'absence d'accord établi concernant les relations commerciales avec les Vingt-Sept Etats membres de l'UE, le Royaume-Uni devrait se conformer aux exigences de l'accès au marché européen négociées avec l'OMC pour les biens comme pour les services.

Avec le modèle de l'OMC, l'accès au marché unique européen serait donc caduc entraînant le rétablissement des douanes afin de contrôler les importations et exportations entre le Royaume-Uni et l'UE. Le commerce bilatéral serait mis à mal avec la mise en place de tarifs douaniers jusque-là inexistant dans le cadre du marché unique européen. En effet, l'UE est le principal client du Royaume-Uni avec qui il effectue plus de la moitié de son commerce, il est aujourd'hui dépendant du marché unique : le Royaume-Uni importe de l'UE 380 milliards d'euros de biens et services et exporte 280 milliards d'euros vers l'UE. Les conséquences sur l'économie britannique seraient importantes avec une estimation d'une perte de croissance du PIB britannique de 8% en quinze ans ^[49].

Le Royaume-Uni devrait donc établir des accords commerciaux et fixer des tarifs douaniers avec l'UE mais également tous les pays tiers afin d'accéder à chaque marché ce qui représenterait un travail de négociations long et fastidieux à mettre en place.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, le Royaume-Uni pourrait rester signataire de l'accord pharmaceutique de l'Organisation Mondiale du Commerce, « zero-for-zero initiative » donnant le droit à une suppression des taxes douanières sur les produits pharmaceutiques et les intermédiaires chimiques utilisés pour leur production avec l'UE. Il devrait néanmoins rétablir les droits de douane sur ces produits aux pays tiers ne faisant pas partie de cet accord.

De plus, en cas d'un « No Deal », le Royaume-Uni serait en mesure de contrôler l'immigration sur son territoire. Cependant, tous les européens voulant travailler au Royaume-Uni seraient dans l'obligation d'obtenir un permis de travail compliquant les droits d'entrée et le maintien des travailleurs actuels.

c. Réglementations s'appliquant dans le domaine pharmaceutique avec ce modèle

Le Royaume-Uni pourrait appliquer sa propre législation en matière de produits de santé n'étant plus sous le contrôle de la réglementation européenne. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments se feraient par procédure nationale et seraient évaluées par la Medicines Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). L'agence britannique qui travaillait de façon permanente avec l'EMA verrait ses relations et collaborations limitées et devrait faire face à une hausse des demandes d'AMM engendrant des délais importants pour l'approbation des médicaments au Royaume-Uni.

De plus, la réglementation pharmaceutique britannique relative aux médicaments et dispositifs médicaux devrait s'inspirer au plus proche des directives et règlements européens en vigueur afin de garantir l'aisance de la reconnaissance mutuelle des médicaments et favoriser l'exportation de ces derniers vers l'Union européenne.

Le Royaume-Uni ne pourrait plus participer au programme européen de pharmacovigilance « Eudravigilance ». La collaboration avec les autorités compétentes des autres États membres serait également révoquée et les échanges d'informations concernant les effets indésirables des médicaments se feraient désormais via l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à travers son programme « Programme for International Drug Monitoring ».

d. Conséquences au niveau pharmaceutique pour le Royaume-Uni avec ce modèle

L'Organisation Mondiale du Commerce est considérée pour le Royaume-Uni comme étant un modèle de « Failed Brexit » car il engendrerait des conséquences importantes aussi bien au niveau de l'économie que dans le domaine pharmaceutique.

Le Royaume-Uni pourrait décider de ses propres législations concernant les produits pharmaceutiques sans nécessité d'appliquer les réglementations européennes. Cependant, les médicaments et dispositifs médicaux devraient répondre aux normes et exigences européennes pour pouvoir être exportés et commercialisés dans les pays de l'UE, facilitant ainsi leur reconnaissance mutuelle par les autorités compétentes européennes. Les droits de douane ne s'appliqueraient pas aux produits pharmaceutiques en provenance de l'UE si le Royaume-Uni restait dans l'accord pharmaceutique de l'OMC, tout cela dans l'intérêt de la santé publique et des patients.

Avec ce modèle, le Royaume-Uni ne pourrait utiliser que la procédure nationale et les demandes d'AMM pour un nouveau médicament mis sur le marché européen et britannique devraient être réalisées à la fois auprès des autorités réglementaires européennes ainsi qu'auprès de l'autorité compétente anglaise MHRA. Cela représenterait un coût supplémentaire pour les industries pharmaceutiques pour commercialiser un médicament au Royaume-Uni. De plus, l'approbation et la commercialisation serait retardée au Royaume-Uni du fait de l'affluence des demandes auprès de la MHRA.

Comme dit précédemment, le Royaume-Uni ne participerait plus à l'échange d'informations sur les effets indésirables avec les autres pays européens via la base de données « Eudravigilance » mais devrait dorénavant collaborer avec l'OMS.

Il ne recevrait plus de financement de la part de l'UE ce qui engendrerait moins d'investissements dans le domaine de la recherche et de l'innovation. Son attractivité serait diminuée auprès des autres pays et il perdrait son statut de leadership dans le domaine pharmaceutique. En effet, les industries pharmaceutiques sur le sol britannique seraient moins compétitives et donc fortement impactées par l'absence d'aide au financement.

En cas de « No Deal », la libre circulation des personnes et des travailleurs au Royaume-Uni ne s'appliquerait plus avec le retour des contrôles aux frontières. Les travailleurs européens se verraient dans l'obligation de demander un permis de travail et une reconnaissance des qualifications pour venir travailler au Royaume-Uni. Cependant, du fait de la lourdeur des procédures administratives et par peur de voir leurs droits amoindris, de nombreux travailleurs pourraient quitter le Royaume-Uni ^[50]. Cela aurait des conséquences très importantes notamment pour le National Health Service où près de 60 000 employés européens dont des médecins et infirmiers ne sont pas de nationalité britannique. Si une partie de ces employés européens venait à quitter le pays et le NHS, le système de santé national devrait faire face à cette expatriation pour ne pas entraîner de préjudices vis-à-vis des patients ^[51].

En raison du Brexit, l'EMA a été délocalisée à Amsterdam afin de continuer les évaluations européennes de nouveaux médicaments. Néanmoins, un tiers des travailleurs actuels à l'EMA sont anglais et ne souhaiteraient pas ou ne pourraient pas continuer leur collaboration avec l'EMA à la sortie du Royaume-Uni de l'UE. En effet, ils ne seraient plus considérés comme des citoyens européens perdant tous leurs droits aux Pays-Bas lors de la délocalisation de l'EMA. Des répercussions se feraient ressentir pour les industries pharmaceutiques implantées dans l'UE puisqu'avec cette perte de 30% de travailleurs, l'agence européenne du médicament devrait se réorganiser et l'évaluation des demandes d'AMM pour de nouveaux médicaments pourrait être retardée ^[52].

Enfin, le gouvernement britannique redoutant de plus en plus un « No Deal » a demandé aux industries pharmaceutiques sur son territoire, de se procurer un stock de six semaines de médicaments pour pouvoir subvenir aux besoins des patients britanniques dans le risque d'une rupture de stock du fait de la mise en place des douanes à sa sortie de l'UE.

e. Les avantages et les inconvénients de ce modèle pour le Royaume-Uni

Le modèle de l'Organisation Mondiale du Commerce offrirait certes une plus grande flexibilité au Royaume-Uni dans le choix de ses politiques et des négociations d'accords de libre-échange avec les pays tiers mais les bénéfices escomptés du Brexit semblent néanmoins modestes aux vues des conséquences qu'engendrerait l'absence d'accord entre le Royaume-Uni et l'UE.

L'immigration serait ainsi contrôlée diminuant les flux migratoires notamment des travailleurs entre le Royaume-Uni et l'UE puisqu'un permis de travail serait désormais nécessaire pour travailler et séjourner sur le sol britannique. Ceci constituerait un frein au développement de la recherche et de l'innovation avec une absence de collaboration et même très probablement la fuite des cerveaux européens du Royaume-Uni.

Ainsi, les futures relations que l'Union Européenne entretiendra avec le Royaume-Uni sont capitales et résulteront très probablement de compromis de la part des deux parties. Dans le cas contraire, des conséquences aussi bien économiques que de santé publique se feront ressentir.

« La Grande-Bretagne ne pourra jamais obtenir un accord aussi avantageux que celui qui l'associe à l'Europe aujourd'hui. Il n'existe actuellement aucun accord de libre-échange ou d'association avec l'UE dont la portée serait aussi vaste que celle que souhaiterait et nécessiterait le Royaume-Uni » déclare David Cameron ^[53].

Ci-dessous un tableau résumant les différents scénarios pouvant s'appliquer lors de la sortie du Royaume-Uni de l'UE selon l'accord de retrait envisagé par les deux parties.

Tableau II : Résumé des avantages et inconvénients de chacun des modèles envisagés

	Avantages du modèle pour le Royaume-Uni	Inconvénients du modèle pour le Royaume-Uni	Bilan
<p>Espace Economique Européen : modèle norvégien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Accès en totalité au marché unique européen sans taxe aux frontières ○ Non adhésion à l'union douanière : propre politique commerciale ○ Négociation possible d'accords de libre-échange avec les pays tiers ○ Aucune conséquence au niveau pharmaceutique et possibilité d'accès à la procédure centralisée 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nécessité de respecter les 4 libertés : libre circulation des personnes (adhésion à l'espace Schengen), des services, capitaux et marchandises ○ Soumis à la réglementation européenne et à la CJUE ○ Contribution au financement de l'UE 	<p>Modèle présentant de nombreux avantages et favorisant le maintien de l'équilibre économique et commercial du Royaume-Uni</p> <p>⇒ Malgré tous les avantages de ce modèle, il semble peu probable que le Royaume-Uni l'accepte comme accord de retrait car c'est un modèle qui ne respecte pas les Red Lines du Brexit</p>
<p>Association Européenne de Libre Echange : modèle suisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Accès sélectif au marché unique européen sans taxe aux frontières ○ Non adhésion à l'union douanière : propre politique commerciale ○ Négociation possible d'accords de libre-échange avec l'UE et les pays tiers hors UE 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nécessité de respecter la libre circulation des personnes (adhésion à l'espace Schengen) ○ Alignement d'une partie du droit suisse avec la législation européenne ○ Contribution au financement de l'UE ○ Retard à la commercialisation des médicaments car procédure nationale uniquement 	<p>Modèle basé sur la mise en place d'accords bilatéraux entre l'UE et les pays de l'AELE</p> <p>Il présente moins de contraintes que l'EEE mais modèle construit sur plusieurs décennies</p> <p>⇒ Modèle peu pertinent malgré tous ses avantages puisqu'il requiert la libre circulation des personnes ce qui est contradictoire avec les motivations du Brexit</p>

<p>Accord de coopération : modèle ukrainien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Accord bilatéral de libre-échange permettant l'accès à l'ensemble des marchés de l'UE : favorise le commerce des marchandises et forte réduction des droits de douane ○ Contrôle des frontières et de l'immigration ○ Négociation possible d'accords de libre-échange avec les pays tiers ○ Absence de financement au budget de l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nécessité de s'aligner avec la réglementation européenne et soumis à la CJUE ○ Approbation tardive des nouveaux médicaments car demande d'AMM nationale au Royaume-Uni ○ Mise en place d'un système de visas et permis de travail pour les travailleurs étrangers 	<p>Modèle généralement mis en place pour les pays souhaitant entrer dans l'UE. Il est cependant intéressant pour le Royaume-Uni vu qu'il est en accord avec la majorité des motivations du Brexit</p> <p>⇒ Il est peu probable que l'UE s'accorde avec le Royaume-Uni sur ce type de modèle estimant qu'il favorise le désengagement du Royaume-Uni avec un choix à la carte des avantages et inconvénients</p>
<p>Adhésion à une union douanière : modèle turc</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mise en place d'une union douanière: libre circulation des marchandises sur le marché unique européen à l'exception des produits agricoles et ceux du charbon et de l'acier ○ Exemptions des droits de douane et des restrictions quantitatives sur les produits échangés dont les produits pharmaceutiques ○ Contrôle des frontières et de l'immigration 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Impossibilité de négocier des accords de libre-échange avec les pays tiers pour les marchandises ○ Ne peut pas imposer ses propres tarifs douaniers aux pays tiers ○ Les marchandises exportées vers l'UE doivent satisfaire aux normes européennes ○ Procédure nationale pour l'approbation des médicaments 	<p>Modèle permettant au Royaume-Uni d'obtenir un accord commercial avantageux tout en contrôlant l'immigration et absence de participation au budget de l'UE</p> <p>⇒ Modèle pertinent pour le Royaume-Uni car en accord avec de nombreux objectifs du Brexit malgré la perte du passeport financier européen. Néanmoins, le Royaume-Uni ne pourrait pas récupérer entièrement sa souveraineté nationale</p>

<p>Accord Economique et Commercial Global : modèle canadien</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Accord de libre-échange avec l'UE pour dynamiser les échanges commerciaux ○ Suppression des droits de douane pour les marchandises ○ Négociation possible d'accords de libre-échange avec les pays tiers ○ Contrôle de l'immigration ○ Accords de reconnaissance mutuelle pour les évaluations des médicaments ○ Absence de financement au budget de l'UE 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nécessité d'obtention d'un permis de travail pour les travailleurs étrangers ○ Les marchandises exportées vers l'UE doivent satisfaire aux normes européennes ○ Perte de l'attractivité et du leadership des industries pharmaceutiques 	<p>Modèle présentant de nombreux avantages pour le Royaume-Uni avec des accords commerciaux favorables, un contrôle de l'immigration et une absence de financement auprès de l'UE notamment</p> <p>⇒ Le modèle canadien est considéré comme le modèle le plus pertinent pour régir les futures relations entre le Royaume-Uni et l'UE puisqu'il remplit la majorité des objectifs du Brexit</p>
<p>Modèle de l'OMC</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Accords de libre-échange à mettre en place avec l'UE et les pays tiers ○ Contrôle de l'immigration ○ Absence d'obligation d'appliquer la réglementation de l'UE et choix de ses politiques 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'accès au marché unique européen ○ Droits de douane appliqués aux frontières ○ Nécessité d'obtention d'un permis de travail pour les travailleurs étrangers ○ Approbation tardive des nouveaux médicaments car demande d'AMM nationale au Royaume-Uni ○ Entreprises pharmaceutiques 	<p>Modèle où le Royaume-Uni serait commercialement autonome mais qui entrainerait de possibles conséquences sur l'économie britannique</p> <p>⇒ Modèle étant considéré comme un « Failed Brexit » : beaucoup de conséquences au niveau économique, commercial et pharmaceutique</p>

		<p>impactées par l'absence de financement de la part de l'UE</p> <p>○Risque de rupture de stocks de marchandises dont les médicaments</p>	
--	--	---	--

III. Discussion autour des négociations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne

Depuis plus de deux ans, le Royaume-Uni se prépare à une sortie éventuelle de l'UE sans accord. En effet, pour éviter un chaos significatif le jour du Brexit en cas de « No Deal », le gouvernement britannique ainsi que l'Union Européenne ont prévu de mettre en place de nouvelles stratégies réglementaires, en particulier dans le domaine de la santé et des médicaments à usage humain.

D'après l'European Union (Withdrawal) Act ^[54], le Royaume-Uni s'engage tout de même à ce que les lois européennes existantes à l'heure actuelle soient transposées dans les lois britanniques afin de garantir la continuité du système juridique britannique.

A. Opportunités et risques dans le domaine pharmaceutique en cas de « No Deal » au Royaume-Uni

La législation britannique relative aux médicaments « Human Medicines Regulations de 2012 » est basée sur la réglementation européenne. Elle serait conservée au Royaume-Uni après le Brexit dans l'intérêt de la santé publique et même dans le cas d'un « No Deal ». Néanmoins, des changements et ajustements devraient être mis en place en ce qui concerne les autorisations de mise sur le marché des médicaments commercialisés en Angleterre, les médicaments génériques ou encore la pharmacovigilance.

1. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments sur le sol britannique

Après le Brexit et en cas de « No Deal », tout nouveau médicament devra être évalué par la MHRA afin d'être commercialisé sur le marché britannique. La MHRA fera une évaluation

nationale du médicament étant donné que le Royaume-Uni ne pourra plus participer aux procédures centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle. De plus, la MHRA souhaite mettre en place une approche simplifiée pour l'évaluation des médicaments afin que les patients anglais bénéficient des traitements innovants en même temps que les patients européens.

Pour que les médicaments précédemment autorisés par l'EMA selon la procédure centralisée continuent d'être commercialisés au Royaume-Uni, toutes les AMM de procédures centralisées seront automatiquement converties en AMM nationales britanniques le jour du Brexit. Le MHRA devra auparavant informer tous les titulaires d'AMM centralisées de ce processus de conversion et ces derniers auront la possibilité de poursuivre la commercialisation du médicament au Royaume-Uni grâce à l'obtention d'une AMM nationale ou ils pourront décider de renoncer à cette commercialisation ^[55].

Toutefois, si des médicaments autorisés par procédure centralisée possèdent un étiquetage commun à plusieurs pays dont le Royaume-Uni, ces packs multi-pays devront être mis à jour. En effet, selon la directive européenne 2001/83, il n'est pas possible d'avoir un étiquetage commun avec un pays tiers et en cas de sortie sans accord, le Royaume-Uni serait considéré comme un pays tiers.

Les médicaments autorisés avant le 31 octobre 2019 par procédure nationale, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle ne seront pas affectés par le Brexit étant donné qu'ils possèdent déjà une AMM nationale au Royaume-Uni.

La situation la plus délicate concerne les médicaments évalués par les procédures européennes et dont aucune décision n'aura été donnée au moment du Brexit.

- Pour les procédures centralisées déjà soumises à l'EMA, il a été décidé que les demandes d'AMM seront à nouveau soumises auprès de la MHRA qui prendra en considération l'opinion du CHMP lors de l'évaluation des médicaments en question.

- Pour les procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle, l'évaluation donne lieu à une AMM nationale. C'est ainsi qu'une période de transition sera appliquée au cours de l'évaluation pour le Royaume-Uni afin de permettre à la MHRA de poursuivre l'expertise du dossier de son côté et d'obtenir une AMM nationale anglaise pour ces médicaments.

2. La nouvelle réglementation des médicaments spécifiques au Royaume-Uni

a. Les génériques

Les génériques sont des médicaments similaires à une spécialité de référence qui possèdent la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique que le princeps et la même biodisponibilité (évaluée par des études de bioéquivalence appropriées).

Dans le cas d'un « No Deal », toutes les nouvelles demandes d'évaluation d'un médicament générique au Royaume-Uni ne pourront prendre en tant que spécialité de référence, que les médicaments autorisés par une AMM nationale au Royaume-Uni. La MHRA n'aura donc plus accès aux données fournies pour les médicaments approuvés dans l'UE ^[55].

Néanmoins, les génériques approuvés avant la date butoir du Brexit et faisant référence à une spécialité médicamenteuse enregistrée en Europe ne seront pas impactés par le Brexit et resteront valides.

b. Les médicaments destinés à la population pédiatrique

En cas de « No Deal », le Royaume-Uni continuera d'appliquer des plans d'investigation pédiatrique (PIP) sur le même modèle que ceux prévus dans le règlement européen (N° 1901/2006). En effet, le Royaume-Uni prévoit des incitations auprès des industriels pour les

encourager à développer des médicaments pour les enfants et les nourrissons. De plus, le « deferral » (possibilité de développer le médicament pour une seule partie de la population pédiatrique) et le « waiver » (possibilité d'exemption pour la mise en place d'un PIP) seront toujours possibles pour les industriels dans les cas où les études cliniques chez les enfants ne seraient pas pertinentes ou trop dangereuses à réaliser. Néanmoins ce plan d'investigation pédiatrique anglais ne sera plus évalué par le Pediatric Committee (PDCO) mais directement par la MHRA.

c. Les médicaments orphelins

L'approche britannique post-Brexit, prévoit au même titre que l'Europe (règlements N° 141/200 et N° 847/2000), des incitations pour favoriser et encourager les industriels à produire de tels médicaments pour les maladies rares malgré l'absence de bénéfices financiers.

De plus, les désignations de médicaments orphelins obtenues par procédures centralisées et détenues par des industries basées au Royaume-Uni deviendront caduques dans l'UE lors du Brexit. Les titulaires devront réaliser un transfert de désignation de médicaments orphelins au même titre que les transferts d'AMM s'ils veulent conserver cette désignation dans l'UE ^[56].

3. La pharmacovigilance au Royaume-Uni

Avant le Brexit, la pharmacovigilance au Royaume-Uni était supervisée au niveau européen. Dans le cas d'un « No Deal », le Royaume-Uni a prévu que la MHRA serait désormais responsable de la conduite de la pharmacovigilance pour tous les médicaments sur le territoire britannique. Il n'aurait donc plus accès aux données de pharmacovigilance européennes et aux rapports de sécurité gérés sur le site EudraVigilance par l'EMA. Les cas de pharmacovigilance seraient donc rapportés au Royaume-Uni sur la base de données existante de la MHRA et concerneraient les rapports de sécurité des cas individuels (ICSRs).

4. Les bonnes pratiques

Afin de répondre aux exigences en matière de qualité, sécurité et efficacité des médicaments, le Royaume-Uni s'engage à continuer d'appliquer les guidelines européennes relatives aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments à usage humain. Les guidelines peuvent être suivies et respectées étant donné qu'elles émanent des normes ICH (International Conference on Harmonization).

B. Les changements mis en place au niveau des industries pharmaceutiques

1. Le cas des industries pharmaceutiques européennes

Quel que soit l'accord de retrait du Royaume-Uni de l'UE, les industries pharmaceutiques européennes se préparent à toute éventualité concernant le Brexit pour éviter des ruptures d'approvisionnement en médicaments dans les Etats membres de l'UE, notamment en cas de « No Deal ».

Les incertitudes persistent sur l'avenir des relations entre le Royaume-Uni et l'UE, c'est pourquoi de nouvelles mesures sont en train de se mettre en place dans les industries pharmaceutiques.

En effet, que le Royaume-Uni signe un accord de retrait ou qu'il prenne la décision de sortir de l'UE avec un « No Deal », le Royaume-Uni ne fera plus partie de l'EMA ni du CMDh. Cela signifie qu'il ne pourra plus être un Rapporteur ou un Etat membre de référence lors des procédures européennes d'évaluation des médicaments à usage humain. Les titulaires d'AMM devront donc changer d'Etat membre de référence parmi les Etats membres concernés par cette nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. De plus, tout titulaire d'AMM établi au Royaume-Uni devra anticiper un transfert de son AMM à un titulaire établi dans l'EEE selon le règlement européen (CE) N° 2141/96. Ce changement de titulaire devra être accompagné d'une preuve d'établissement du nouveau titulaire de l'AMM dans l'EEE lors de la demande de transfert.

Dans le cas des procédures centralisées, la personne qualifiée pour la pharmacovigilance (EU QPPV) doit résider et exercer ses fonctions au sein de l'UE. Ainsi, si cette personne résidait jusqu'à présent au Royaume-Uni, il sera obligatoire pour elle de déménager dans l'un des Etats membres de l'UE ou alors elle devra être remplacée par une autre EU QPPV résidant en UE.

Avec le Brexit, les substances actives fabriquées sur le sol britannique seront considérées comme étant des substances importées d'un pays tiers et devront être accompagnées d'une confirmation écrite de la part du Royaume-Uni attestant que les bonnes pratiques de fabrication des substances actives sont équivalentes à celles de l'UE et que des inspections inopinées et régulières sont réalisées dans l'établissement de fabrication.

Pour les produits finis fabriqués sur le territoire britannique, un importateur européen devra être désigné avec la mise en place d'un nouveau site de libération des lots situé dans l'UE afin que la « qualified person » puisse libérer les lots avant leur commercialisation dans l'UE.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé (ANSM) a rappelé aux industriels leur responsabilité face à l'importance d'anticiper les changements nécessaires en ce qui concerne leur AMM. Elle demande également aux titulaires d'AMM de mettre en place un plan de gestion des risques pour assurer un approvisionnement continu des médicaments sur le marché national et d'informer sans délai l'ANSM de toute rupture ou risque de rupture de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (médicaments pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, et dont une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard du potentiel évolutif de la maladie) [57].

2. Le cas des industries pharmaceutiques britanniques

Au Royaume-Uni, des obligations à l'égard des industries pharmaceutiques britanniques seront également mises en place.

En effet, de la même façon que les industries européennes, tout titulaire d'une AMM nationale anglaise se verra dans l'obligation de se situer au Royaume-Uni. La « qualified person » responsable de la libération des produits fabriqués au Royaume-Uni ou importés des pays tiers

devra résider et travailler sur le territoire britannique. Enfin, toute nouvelle demande d'AMM, tous les rapports de sécurité de pharmacovigilance des médicaments possédant une AMM nationale anglaise ainsi que les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) devront être soumis à la MHRA.

Afin de se prémunir d'une éventuelle rupture d'approvisionnement en médicaments sur le sol britannique, le gouvernement anglais a demandé aux laboratoires pharmaceutiques de se constituer un stock supplémentaire de 6 semaines par rapport à leur stock habituel avant le 29 mars 2019 ^[58].

Le 9 février 2019, le règlement européen 2016/161 relatif à la sérialisation des médicaments est entré en vigueur, s'appliquant également au Royaume-Uni (celui-ci faisant encore partie de l'UE à cette date). La sérialisation des médicaments a pour but de prévenir la commercialisation de médicaments falsifiés et contrefaits dans l'UE en apposant un dispositif antieffraction et un identifiant unique (code Data Matrix 2D) à chaque médicament. Cet identifiant unique permet d'authentifier et d'identifier un médicament de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement, depuis sa fabrication jusqu'à sa vente en officine.

Malgré ce problème de santé publique de grande envergure, le gouvernement britannique a publié un projet de loi concernant la sérialisation en cas de sortie du Royaume-Uni sans accord. Ce projet explique que les exigences européennes de sérialisation, imposées à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement britannique, seraient abrogées car les parties prenantes britanniques ne seraient plus en mesure d'identifier et d'authentifier tous les médicaments provenant des pays européens. En effet, lors de l'exportation de médicaments en provenance de l'UE, ceux-ci seraient décommissionnés (désactivation du numéro de série des médicaments) avant leur entrée sur le sol britannique rendant ainsi difficile l'authentification de ces médicaments. Ainsi, les acteurs de la chaîne d'approvisionnement britannique n'auront plus

aucune obligation en ce qui concerne l'apposition de dispositifs de sécurité. Les médicaments possédant actuellement ces dispositifs de sécurité continueront d'être autorisés au Royaume-Uni à condition qu'ils soient conformes aux exigences en matière d'emballage sur le territoire anglais.

Toutefois, dans l'intérêt de la santé publique, le gouvernement britannique prévoit d'évaluer différentes options dans le futur afin de mettre en place un dispositif propre au Royaume-Uni concernant la sécurité des médicaments contre la falsification ^[59].

THÈSE SOUTENUE PAR : Amandine AUBERT

TITRE : DE L'UNION EUROPEENNE AU PROJET DU BREXIT : LES SCENARIOS ENVISAGEABLES ET LES NEGOCIATIONS ENTRE LE ROYAUME-UNI ET L'UNION EUROPEENNE

Conclusion

L'appartenance du Royaume-Uni à l'UE a constamment été remise en question depuis son adhésion en 1973 et le référendum du 23 juin 2016 ayant abouti au projet du Brexit a fait suite aux relations tumultueuses entretenues entre Londres et Bruxelles au fil des décennies.

Le retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne pourrait entraîner de sérieuses conséquences aussi bien au niveau commercial qu'au niveau des industries pharmaceutiques puisqu'il est considéré comme un des leaders dans l'économie du médicament dans l'Union européenne.

Les négociations entreprises ces dernières années par Theresa May avaient pour but d'aboutir à un accord de retrait. Ce dernier prévoyait la mise en place d'une période de transition de 21 mois afin de solder le retrait du Royaume-Uni de l'UE et d'envisager un modèle post-Brexit pour le Royaume-Uni dans la suite de ses relations avec l'UE. Néanmoins, cette position idéologique du Brexit qui provenait au départ de la population est très vite devenue une bataille politique avec l'absence d'accord de retrait et un report de la date du Brexit au 31 octobre 2019.

Un voile d'incertitude règne désormais sur l'avenir du Royaume-Uni, d'autant plus depuis la démission de la première ministre britannique Theresa May le 24 juillet 2019. En effet, le parlement britannique n'arrive pas à s'entendre avec l'Union Européenne sur un accord de sortie de l'UE et la possibilité d'un « Hard Brexit » est de plus en plus présente depuis l'arrivée de Boris Johnson, le nouveau premier ministre britannique. En effet, le secrétaire d'Etat Stephen Barclay a déclaré le 18 août dernier « *Nous quitterons l'UE comme promis le 31 octobre, quelles que soient les circonstances* »^[60].

Les négociations concernant les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne ne sont pas encore achevées et il convient de se préparer à toutes les éventualités précédemment évoquées, un « No Deal » ne pouvant être écarté à ce jour. Dans le secteur pharmaceutique, l'Agence européenne des médicaments et le CMDh (groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée) ont de ce fait publié différentes recommandations à l'attention des industries pharmaceutiques et des titulaires d'AMM afin de les aider à procéder aux changements nécessaires (transfert d'AMM, changement de titulaire...) en vue du Brexit. Malgré toutes ces anticipations, les pays européens tout comme le Royaume-Uni ne sont pas à l'abri d'un risque de rupture de stock de médicaments dès lors que le Brexit aura lieu.

A l'heure actuelle, le Royaume-Uni a perdu son rôle de leadership dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. De son côté, le fonctionnement de l'EMA n'a pas été trop perturbé malgré la perte de sa collaboration avec le MHRA, cependant les conséquences de ce manque de collaboration à long terme ne sont pas encore connues.

Les industries pharmaceutiques souhaiteraient que le Royaume-Uni devienne un « Associate membership » pour rester proche de l'UE afin de limiter au maximum les conséquences du Brexit pour les patients.

La question relative au scénario envisagé par le Royaume-Uni reste entière. Le Royaume-Uni restera-t-il un membre associé à l'UE, aura-t-on un « Hard Brexit » comme le souhaiteraient les Brexeters depuis le début des négociations ou tendra-t-on vers un mélange de tous les modèles précédemment évoqués afin de limiter au maximum les conséquences aussi bien pharmaceutiques que commerciales. Les prochains mois seront donc cruciaux afin de déterminer les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne.

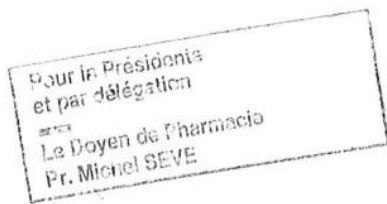
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 210949

LE DOYEN



Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :



Jean-Baptiste NICOLLET
Head of Regulatory
Affairs France

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



D.P.M. - UFR Pharmacie
Pr WOUESSIDJEWE Denis
Bâtiment E André Rassat
470 rue de la chimie
38400 SAINT MARTIN HERES

Bibliographie

- [¹] EU referendum: How did your area vote? [Internet]. The Week [cité 16 sept 2018]. Disponible sur : <https://www.theweek.co.uk/brexit/73825/eu-referendum-how-did-your-area-vote>
- [²] VAN DER SCHUEREN.Y. Cinq raisons qui poussent les Britanniques à vouloir sortir de l'UE [Internet]. Tribune de Genève [cité le 16 sept 2018]. Disponible sur : <https://www.tdg.ch/monde/europe/cinq-raisons-poussent-britanniques-vouloir-sortir-ue/story/15472288>
- [³] Traité sur l'Union européenne – Article 50 [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne [cité le 16 sept 2018]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:2bf140bf-a3f8-4ab2-b506-fd71826e6da6.0002.02/DOC_1&format=PDF
- [⁴] KULACH.K. Impact of Brexit on international ecommerce: will you sink or swim? [Internet]. Webinterpret [cité le 12 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.webinterpret.com/au/blog/brexit-ecommerce-guidebook/>
- [⁵] GRADT J-M. L'industrie pharmaceutique britannique malade du Brexit [Internet]. Les Echos [cité le 24 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/lindustrie-pharmaceutique-britannique-malade-du-brexit-137877>
- [⁶] The Pharmaceutical Industry in Figures, Key data 2017 [Internet]. EFPIA [cité le 24 oct 2018]. Disponible sur: https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf
- [⁷] L.H. Le Brexit inquiète l'EFPIA [Internet]. Industrie Pharma [cité le 24 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/le-brexit-inquiete-l-efpia,88229>
- [⁸] Les grandes étapes de la construction européenne [Internet]. Strasbourg l'européenne [cité le 9 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.strasbourg-europe.eu/fr/la-construction-europeenne/>
- [⁹] Les pays actuellement candidats à l'adhésion [Internet]. Strasbourg l'européenne [cité le 9 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.strasbourg-europe.eu/fr/la-construction-europeenne/>
- [¹⁰] LEQUEUX.V. Les institutions européennes [Internet]. Toute l'Europe [cité le 10 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/les-institutions-europeennes.html>
- [¹¹] Le Conseil européen [Internet]. Toute l'Europe [cité le 10 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/le-conseil-europeen.html>
- [¹²] La Commission européenne [Internet]. Toute l'Europe [cité le 14 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/la-commission-europeenne.html>

- [13] 1946 – 2016 : 70 ans d'histoire des relations UE-Royaume-Uni en 10 dates [Internet]. Toute l'Europe [cité le 15 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/1946-2016-70-ans-d-histoire-des-relations-ue-royaume-uni-en-10-dates.html>
- [14] SCHOLZ.N. Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne – Le cadre légal des médicaments à usage humain [Internet]. Parlement européen [cité le 22 mars 2019]. Disponible sur : [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA\(2015\)554174_FR.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf)
- [15] ANSM, LE SAULNIER.C, Actualités réglementaires des produits de santé (conférence donnée dans le cadre du Master 2 Sciences du Médicament de la Faculté de Pharmacie de Montpellier), 12 nov 2018
- [16] LNGMED, QUINTON.C, Réglementation des dispositifs médicaux (conférence donnée dans le cadre du Master 2 Sciences du Médicament de la Faculté de Pharmacie de Montpellier), 15 oct 2018
- [17] Définition et cadre réglementaire des dispositifs médicaux [Internet]. SNITEM [cité le 15 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.snitem.fr/dm>
- [18] Modernisation des règles de l'UE relatives aux dispositifs médicaux [Internet]. Secrétariat général du Conseil [cité le 15 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.consilium.europa.eu/fr/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices/>
- [19] Le marché unique [Internet]. Toute l'Europe [cité le 11 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/le-marche-unique.html>
- [20] What is the WTO ? [Internet]. World Trade Organization [cité le 12 janv 2019]. Disponible sur : https://www.wto.org/english/thewto_e/whatis_e/whatis_e.htm
- [21] Chapter 4: Medical technologies: the access dimension [Internet]. World Trade Organization [cité le 12 janv 2019]. Disponible sur : https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/trilatweb_e/ch4d_trilat_web_13_e.htm
- [22] Que contiennent les accords commerciaux de l'Union européenne ? [Internet]. Toute l'Europe [cité le 11 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.touteurope.eu/actualite/que-contiennent-les-accords-commerciaux-de-l-union-europeenne.html>
- [23] Anti-dumping, subsidies, safeguards: contingencies [Internet]. World Trade Organization [cité le 12 janv 2019]. Disponible sur : https://www.wto.org/english/thewto_e/whatis_e/tif_e/agrm8_e.htm
- [24] TAHIR.T & ADU.A. Chequers Brexit plan explained [Internet]. The Sun [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.thesun.co.uk/news/6718969/chequers-brexit-plan-theresa-may-proposal-eu-mps/>
- [25] Que contient l'accord sur le Brexit ? [Internet]. Le Monde [cité le 16 janv 2019]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/referendum-sur-le-brexit/article/2018/11/15/brexit-les-principaux-points-de-l-accord-technique-conclu-entre-londres-et-l-union-europeenne_5383890_4872498.html

- [26] ROCHE.M. Brexit : « La relation entre le Royaume-Uni et les nations européennes se poursuivra » [Internet]. Le Point [cité le 16 janv 2019]. Disponible sur : https://www.lepoint.fr/editos-du-point/marc-roche/brexit-la-relation-entre-le-royaume-uni-et-les-nations-europeennes-se-poursuivra-15-01-2019-2285773_2441.php
- [27] Brexit: la presse parle de « la plus vaste défaite d'un gouvernement de l'histoire » [Internet]. Le Monde [cité le 16 janv 2019]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/international/article/2019/01/16/brexit-la-presse-britannique-fustige-l-humiliante-defaite-de-theresa-may_5409735_3210.html
- [28] Internal preparatory discussions on framework for future relationship – Regulatory issues [Internet]. The European Commission [cité le 26 oct 2018]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/sites/beta-political/files/slides_regulatory_issues.pdf
- [29] Modèle pour le Brexit : est-ce la Norvège, la Suisse, l'Ukraine, la Turquie ou le Canada [Internet]. Association GIDE LOYRETTE NOUEL [cité le 26 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.gide.com/fr/actualites/modele-pour-le-brexit-est-ce-la-norvege-la-suisse-lukraine-la-turquie-ou-le-canada>
- [30] Accord sur l'Espace économique européen [Internet]. EUR-Lex [cité le 26 oct 2018]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3Aem0024>
- [31] PAYNE.A. The House of Lords voted for Theresa May to negotiate a Norway-style Brexit – here's what that means [Internet]. Business Insider [cité le 26 oct 2018] Disponible sur : www.businessinsider.com/what-is-the-norway-model-brexit-2018-4
- [32] House of Commons Health and Social Care Committee, Brexit: medicines, medical devices and substances of human origin, Fourth Report Session 2017-19, May 2018
- [33] EU Programmes with EEA EFTA Participation [Internet]. EFTA [cité le 16 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.efta.int/eea/eu-programmes>
- [34] FAHY.N, M.MCKEE & als. How will Brexit affect health and health services in the UK? Evaluating three possible scenarios. The Lancet. 2017
- [35] The Norwegian Medicines Agency [Internet]. Statens legemiddelverk [cité le 22 oct 2018]. Disponible sur : <https://legemiddelverket.no/english>
- [36] DAMEN.M & GARCES DE LOS FAYOS.F. L'Espace économique européen (EEE), la Suisse et le Nord [Internet]. Parlement européen [cité le 23 Oct 2018]. Disponible sur : <http://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/169/l-espace-economique-europeen-eee-la-suisse-et-le-nord>
- [37] JENNI.S. Is the Swiss model a Brexit solution? [Internet] Kings College London [cité le 23 oct 2018]. Disponible sur : <https://ukandeu.ac.uk/is-the-swiss-model-a-brexit-solution/>
- [38] Pharmacovigilance [Internet]. Swissmedic [cité le 17 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance.html>

- [39] Réglementation des dispositifs médicaux [Internet]. Swissmedic [cité le 17 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/dispositifs-medicaux/reglementation-des-dispositifs-medicaux.html>
- [40] Ukraine : le Conseil adopte un accord d'association UE-Ukraine [Internet]. Conseil européen [cité le 17 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.consilium.europa.eu/fr/press/press-releases/2017/07/11/ukraine-association-agreement/>
- [41] Accords commerciaux de l'UE [Internet]. Conseil européen [cité le 17 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.consilium.europa.eu/fr/policies/trade-policy/trade-agreements/>
- [42] OPPENHEIM.B. The Ukraine model for Brexit : Is dissociation just like association ? [Internet]. Centre For European Reform [cité le 17 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.cer.eu/insights/ukraine-model-brexit-dissociation-just-association>
- [43] Unions douanières [Internet]. Commission européenne [cité le 29 janv 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/taxation_customs/facts-figures/eu-customs-union-unique-world_fr
- [44] Turquie : union douanière et régimes préférentiels [Internet]. Commission européenne [cité le 29 janv 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/taxation_customs/business/calculation-customs-duties/rules-origin/customs-unions/turkey-customs-unions-preferential-arrangements_fr
- [45] FAHY.N, M.MCKEE & als. How will Brexit affect health and health services in the UK? Evaluating three possible scenarios. The Lancet. 2017
- [46] European Commission, EU-Canada Agreement (CETA) [Internet]. European Commission [cité le 24 oct 2018]. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/trade/policy/in-focus/ceta/>
- [47] Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques [Internet]. Commission européenne [cité le 18 janv 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_fr
- [48] Brexit : un « no deal » ferait perdre 3 milliards d'euros d'exportations à la France, 8 milliards à l'Allemagne [Internet]. La Tribune [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.latribune.fr/economie/union-europeenne/france-trois-milliards-deuros-dexportation-en-moins-en-cas-de-brexit-794998.html>
- [49] FABRY.E & DE TOFFOL.M. Brexit : transition mode d'emploi [Internet]. Notre Europe – Institut Jacques Delors [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://europe-solidarity.eu/documents/Brexittransitionmodedemploi.pdf>
- [50] Brexit : les Européens ne disposeront plus de passe-droit pour travailler au Royaume-Uni [Internet]. La Tribune [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.latribune.fr/economie/international/brexit-les-europeens-ne-disposeront-plus-de-passe-droit-pour-travailler-en-grande-bretagne-791558.html>

- [51] DE BOURBON.T. A un an du Brexit, la fuite des cerveaux européens s'intensifie. [Internet]. Tribune de Genève [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.tdg.ch/monde/europe/an-brexit-fuite-cerveaux-europeens-s-intensifie/story/10927654>
- [52] REUTERS. A cause du Brexit l'Agence européenne des médicaments va réduire ses activités [Internet]. Ouest France [cité le 25 oct 2018]. Disponible sur : <https://www.ouest-france.fr/europe/grande-bretagne/brexit/cause-du-brexit-l-agence-europeenne-des-medicaments-va-reduire-ses-activites-5905873>
- [53] COLLEN.V. Norvège, Suisse, Canada : trois modèles pour l'après-Brexit [Internet]. Les Echos [cité le 25 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/2016/06/norvege-suisse-canada-trois-modeles-pour-lapres-brexit-210296>
- [54] European Union (Withdrawal) Act. 2018 [Internet]. [cité le 23 mars 2019]. Disponible sur : <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2018/16/contents/enacted>
- [55] Department of Health & Social Care. Guidance on how medicines, medical devices and clinical trials would be regulated if there's no Brexit deal [Internet]. UK Government [cité le 30 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal/how-medicines-medical-devices-and-clinical-trials-would-be-regulated-if-theres-no-brexit-deal>
- [56] Post-orphan medicinal product designation procedures [Internet]. European Medicines Agency [cité le 17 fév 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/post-orphan-medicinal-product-designation-procedures-guidance-sponsors-submit-application-current_en.pdf
- [57] ANSM. « Brexit » Avis aux titulaires d'AMM de médicaments à usage humain [Internet]. ANSM [cité le 15 juin 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b51fdf14f2c7173122ae8244de1f38d7.pdf
- [58] UHL.N. BREXIT L'Angleterre fait un pas vers l'inconnu [Internet]. Alternatives économiques [cité le 16 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.alternatives-economiques.fr/royaume-uni-un-vers-linconnu/00087888>
- [59] How will Brexit affect the FMD and its' processes ? [Internet]. ABPI [cité le 24 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.abpi.org.uk/what-we-do/working-with-government-and-parliament/falsified-medicines-directive-fmd/faqs-on-fmd-and-dr-for-pharmaceutical-manufacturers/how-will-brexit-affect-the-fmd-and-its-processes/>
- [60] Brexit Secretary signs order to scrap 1972 Brussels Act - ending all EU law in the UK [Internet]. UK Government [cité le 20 août 2019]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/news/brexit-secretary-signs-order-to-scrap-1972-brussels-act-ending-all-eu-law-in-the-uk>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Amandine AUBERT

**DE L'UNION EUROPEENNE AU PROJET DU BREXIT : LES SCENARIOS
ENVISAGEABLES ET LES NEGOCIATIONS ENTRE LE ROYAUME-UNI
ET L'UNION EUROPEENNE**

Résumé

Le référendum du 23 juin 2016, organisé par l'ancien premier ministre britannique David Cameron, a remis en question le maintien du Royaume-Uni dans l'Union Européenne et a abouti au projet du Brexit. Le 29 mars 2017, Theresa May, succédant à David Cameron, a invoqué l'article 50 du traité de l'Union Européenne permettant de notifier son intention de quitter l'UE et de mettre en place le processus réglementaire nécessaire pour retirer le Royaume-Uni de l'UE. Une période de négociations de deux ans s'est alors ouverte devant normalement aboutir à un accord de retrait et à la sortie du Royaume-Uni au 29 mars 2019. Cependant, cet accord négocié entre les deux parties n'a pas été ratifié par le parlement britannique entraînant un report de la date du Brexit à plusieurs reprises avec un risque de « No Deal » de plus en plus grandissant. Les industries pharmaceutiques aussi bien européennes que britanniques ont anticipé toutes les éventualités concernant le Brexit et ont mis en place de nouvelles mesures afin d'éviter des ruptures d'approvisionnement en médicaments au 31 octobre 2019, date à laquelle le Brexit doit normalement avoir lieu. A ce jour, les futures relations entre le Royaume-Uni et l'Union Européenne sont toujours en pourparlers et plusieurs modèles de retrait sont possibles. Ces différents scénarios sont détaillés en portant une attention toute particulière aux conséquences que chacun des modèles pourraient engendrer aussi bien au niveau économique que pharmaceutique, notamment pour les patients.

MOTS CLÉS: Brexit, Union Européenne, réglementation du médicament, industries pharmaceutiques, modèles envisagés, négociations

FILIÈRE: Industrie

Amandine AUBERT

FROM THE EUROPEAN UNION TO BREXIT PROJECT: CONCEIVABLE SCENARIOS AND NEGOCIATIONS BETWEEN THE UNITED KINGDOM AND THE EUROPEAN UNION

Summary

The referendum on June, 23th 2016, organized by the former British Prime Minister David Cameron, questioned the maintenance of the United Kingdom in the European Union and led to the Brexit Project. On March, 29th 2017, Theresa May, succeeding David Cameron, invoked Article 50 of the Treaty of the European Union to notify her intention to leave the European Union and put in place the necessary regulatory processes to withdraw the United Kingdom from the EU. A two-year period of negotiations then began, normally leading to a withdrawal agreement and the exit of the United Kingdom on March, 29th 2019. However, this agreement negotiated between the two parties has not been ratified by the British Parliament causing a postponement of the Brexit date several times with a risk of “No Deal” increasingly growing. Both the European and British pharmaceutical industries have anticipated all Brexit contingencies and implemented new measures to prevent drug supply disruptions as of October, 31th 2019, when Brexit is expected to occur. Nowadays, the future relationships between the United Kingdom and the European Union are still in talks and several withdrawal models are possible. These different scenarios are detailed, paying particular attention to the consequences that each of the models could generate both economically and pharmaceutically, particularly for patients.

KEY WORDS: Brexit, European Union, drug regulation, pharmaceutical industries, envisaged models, negotiations

SUBJECT: Industry