



HAL
open science

Création d'un marché pharmaceutique commun au sein de l'union économique eurasiatique (UEEA)

Laurie Lahitette

► **To cite this version:**

Laurie Lahitette. Création d'un marché pharmaceutique commun au sein de l'union économique eurasiatique (UEEA). Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03323131

HAL Id: dumas-03323131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03323131>

Submitted on 20 Aug 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°87

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LAHITETTE, Laurie Né(e) le 07 Juillet 1995 à Bruges

Le 07 Juillet 2021

**CRÉATION D'UN MARCHÉ PHARMACEUTIQUE COMMUN AU
SEIN DE L'UNION ÉCONOMIQUE EURASIATIQUE (UEEA)**

Sous la direction de : Dr Marie BAUMEVIEILLE

Membres du jury :

Mme BAUMEVIEILLE, Marie, MCU-HDR

Président

Mme GRIOT, Marine

Jury de Thèse

Mme PRINGAULT, Hélène

Jury de Thèse

Remerciements

Aux membres du Jury,

Madame le Docteur Marie Baumevieille, Maitre de conférence HDR, Laboratoire de droit et économie pharmaceutiques, Université de bordeaux, Inserm 1219, je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cette thèse. Pour votre écoute, votre expertise et vos encouragements, je vous en suis très reconnaissante et je vous exprime ma gratitude. Je vous remercie de m'avoir accompagnée pendant ces longs mois de preparation.

Madame le Professeur Marine Griot, Professeur de droit et économie pharmaceutiques, à l'UFR de pharmacie de l'Université de Bordeaux, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Compte tenu du contexte sanitaire actuel, je tiens à vous remercier sincèrement pour votre flexibilité et votre soutien.

Madame le Docteur Hélène Pringault, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury dès que je te l'ai demandé et sans hésitation. Pour m'avoir précieusement conseillée durant ces dernières années dans le choix de mes études en affaires réglementaires.

To my colleagues, Afschin Khodaverdi, Emna Smaoui, Katharina Goldner and the Regional Office team for their support during this internship and a special thanks to Anna Razova for her time and her precious help for my thesis.

A mes parents, Maman mon plus grand soutien, qui a su m'aider, m'accompagner et m'encourager tout au long de ces études de Pharmacie.

Papa, qui a passé ces sept dernières années à m'entendre me plaindre sans toujours comprendre ce que je faisais mais qui croyait en moi et savait que je réussirais.

Merci mille fois d'être les parents que vous avez été et que vous êtes malgré votre laxisme grandissant envers mes cadets.

A mes frères et sœurs, Chloé, Benoit, et Jean sans qui je m'ennuierais s'ils étaient aussi sages que moi.

A Mamour,

A mes grands-parents, je vous remercie pour votre présence et la générosité dont vous avez fait preuve à mon égard.

A mes oncles et tantes, Sèverine, Grégory, Thomas et Charlotte.

A mes cousins et cousines, Rosalie, Martin, Thais et Pia.

A mon Parrain et ma Marraine,

A Sophie, pour ces années passées à la Pharmacie et ton soutien indéfectible.

A mes meilleures copines du collège et du lycée, avec qui j'ai tout traversé. Des premières semaines au Ferret, aux premiers amours, aux examens, aux aléas de la vie, et aux plus grandes joies, que cela continue pour toujours.

A mes meilleurs copains, à Label Band', pour votre soutien sans faille. Que cette amitié perdure toute la vie.

A mes amis de Pharmacie, le Village Caché de Konoha, à Marie-Alizé avec qui j'ai rêvé d'aller travailler dans les îles, à Inès et Sarah pour notre passion commune pour la food et Cécile et Lucie sans qui Berlin n'aurait pas eu la même saveur.

A mes amies de Budapest, Caroline, Hannah, Jill, Margaux, Maria et Stefania.

A Axel, à notre amour qui n'a été ni raisonnable, ni raisonné mais qui est une évidence, je t'aime.

A tous mes proches et amis que je n'ai pas cités ici mais que je n'oublie pas, je tiens à vous remercier de m'entourer chaque jour, merci de faire partie de ma vie.

A mes parents, Caroline et Laurent, à ma sœur Chloé et à mes frères Benoit et Jean, je vous dédie cette thèse.

Tables des illustrations

Figure 1: Les États membres de l'Union Economique Eurasiatique (9).....	14
Figure 2: Processus décisionnel actuel dans l'UEEA (14)	21
Figure 3: Section VII du Traité sur l'UEEA effectif le 1er Janvier 2015	23
Figure 4: Valeur des produits pharmaceutiques fabriqués par l'Union entre 2004 et 2018 en millions USD (17).....	24
Figure 5: Accord sur les principes et règles communs pour la circulation des médicaments au sein de l'union économique eurasienne du 23 décembre 2014 (22).....	28
Figure 6: Échéances des différentes AMM dans l'UEEA (1).....	45
Figure 7: Échéances des procédures d'AMM au sein de l'UUEA	47
Figure 8 : Rôle clé du système informatique intégré au sein de l'UUEA (18)	50
Figure 9: Représentation schématique de l'organisation du CTD (22)	54
Tableau 1: Processus de l'intégration eurasienne	13
Tableau 2: Informations et données de base sur les États membres (2018).....	17
Tableau 3: Distribution de la documentation du Module 1 selon le statut demandé par les autorités compétentes	72

Table des matières

Remerciements	2
Tables des illustrations	4
Table des matières	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
I. Généralités	11
A. Mises-en œuvre de l'Union économique eurasiatique (UEEA)	11
1. Perspectives historiques	11
2. Les membres de l'Union économique eurasiatique (UEEA)	14
3. La structure de l'Union économique eurasiatique (UEEA).....	18
B. Création d'un marché commun pharmaceutique	22
1. Caractéristiques du marché pharmaceutique de l'UEEA (16).....	22
2. Cadre juridique concernant le médicament.....	26
a. Actualisation de ce nouveau cadre juridique	26
b. Classification des domaines relevant du champ d'application de l'UEEA ou laissés sous application nationale	30
c. Pharmacopée	32
C. Particularités de l'AMM	33
1. Principe général	33
a. Quels critères pour mettre un médicament sur le marché ?.....	33
b. Comparaison entre le format ICH eCTD et le CTD de l'UEEA	34
c. Documents normatifs	35
d. Etiquetage, notice et RCP	37
e. Inspection des BPF	38
f. Les variations	39
2. Différents types d'autorisation de mise sur le marché	40
a. Présentation	40
b. Procédure Nationale	42
c. Procédure décentralisée	42

d. Procédure de reconnaissance mutuelle	43
e. Cas particulier : la ré-attestation (ou re-validation).....	45
II. Application de la procédure de ré-attestation d'un médicament au sein de l'Union économique eurasienne (UEEA)	48
A. Présentation du cas appliqué sur la procédure de ré-attestation	48
1. Description du cas appliqué	48
2. Retard dans le lancement des procédures d'AMM dans l'UUEA	49
3. Introduction à propos de la ré-attestation.....	50
4. Exigences relatives au dossier.....	52
a. Présentation	52
b. Présentation du Module 1.....	55
c. Présentation du Module 2.....	57
d. Présentation du Module 3.....	58
e. Présentation du Module 4.....	59
f. Présentation du Module 5.....	60
B. Organisation autour de la stratégie de ré-attestation	62
1. Description de la stratégie du laboratoire et mise en place d'une équipe dédiée	62
2. Critères pour la sélection des médicaments dans la première vague de ré-attestation..	64
a. Les médicaments ne doivent pas être associés à des dispositifs médicaux.....	64
b. Disponibilité du dossier CTD	65
c. Variations importantes de la partie CMC ou de l'étiquetage qui ne sont pas planifiées	67
d. Disponibilité du certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication.....	69
3. Le défi de la mise en place d'une nouvelle documentation pour le module1	69
a. Mises-en œuvre de la nouvelle documentation.....	69
b. Processus de la préparation de la documentation	70
c. Défis.....	74
Conclusion	77
Bibliographie.....	79
Annexes	82

Liste des abréviations

ADME	Absorption, distribution, métabolisation, excrétion
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CEE	Commission économique eurasiennne
CEEA	Communauté économique eurasiennne
CEI	Communauté des États indépendants
CESSP	Common european single submission portal
CMC	Chemestry manufacturing and control
CMS	Concerned member state
CTD	Common technical document
DCP	Decentralized procedure
eCTD	Electronical common technical document
EEC	Espace économique commun
ESB	Encéphalopathies spongiformes bovines
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
ICH	Conseil international d'harmonisations des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
LRAM	Local regulatory affairs manager
MA	Marketing authorization
MoH	Ministry of health
MRP	Mutual recognition procedure
OTC	Over the counter
PIB	Produit intérieur brut
PMF	Plasma master file
PV	Pharmacovigilance

QoS	Quality overall summary
RCP	Résumé des caractéristiques des produits
RMS	Reference member state
UEE	Union économique eurasienne
URSS	Union des républiques socialistes soviétiques
UUEA	Union économique eurasiatique
VAMF	Vaccine antigen master file

Introduction

L'Union économique eurasiatique (UEEA) est une organisation internationale pour l'intégration économique régionale entre plusieurs anciennes républiques de l'Union soviétique. Le traité l'établissant est entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015. Les cinq États membres constituant l'UEEA sont l'Arménie, la Biélorussie, le Kazakhstan, le Kirghizstan et la Russie.

De manière globale, l'objectif de l'intégration régionale est de renforcer la compétitivité des économies nationales des États membres ainsi que promouvoir une politique coordonnée dans les différents domaines de l'économie. En effet, malgré une histoire et une période commune dans le développement de la législation pharmaceutique, diverses exigences ont été établies pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à travers ces cinq États. Dans cette même région existent de grandes différences en termes de cadre juridique, avec différentes procédures, différents temps d'évaluation et une absence de communication interétatique qui entraînent un retard dans l'accès au marché des nouveaux médicaments efficaces et des dépenses élevées pour les entreprises pharmaceutiques dans le processus de mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

Pour faire face à cela et après la mise en place de cette Union, une des priorités des États membres a été de créer un marché des médicaments et des produits médicaux commun, celui-ci est officiellement entré en vigueur le 1^{er} Janvier 2017.

Malgré une forte volonté d'harmoniser et régler un unique marché des médicaments, cette création est une étape complexe, chronophage et qui reflète à certains moments la disparité entre les différents pays et la difficulté à reproduire la réglementation pharmaceutique commune de l'Union Européenne sur laquelle l'UEEA s'est basée. Cependant la mise en place de ce marché commun a belle et bien commencée et les premières autorisations de mise sur le marché ont été acceptées dès mars 2018 (1).

Une partie du fonctionnement du cadre juridique de ce marché pharmaceutique commun sera explicitée dans cette thèse.

Elle débutera par la présentation de l'UEEA, les fondements de la création d'un marché pharmaceutique commun et la mise en place de nouvelles procédures pour accéder à une autorisation de mise sur le marché au sein de cette Union.

Ensuite, un cas appliqué de ré-attestation ou re-validation dans un laboratoire pharmaceutique sera détaillé. La ré-attestation est une procédure de mise en conformité du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament autorisé avant l'entrée en vigueur de l'Accord sur les principes et les règles communs régissant les médicaments au sein de l'Union du 23 décembre 2014 ou jusqu'au 31 décembre 2020 avec les exigences de l'Union. Cette deuxième partie débutera par la procédure de ré-attestation qui sera exposée à travers le cas appliqué, suivie par l'explication de la stratégie de l'organisation de la ré-attestation.

I. Généralités

A. Mises-en œuvre de l'Union économique eurasiatique (UEEA)

1. Perspectives historiques

L'Union économique eurasiatique ou eurasienne (UEEA ou UEE) est une organisation internationale d'intégration économique régionale. Elle a une entité juridique internationale et est établie par le traité sur l'Union économique eurasienne qui a été signé par les dirigeants de la Biélorussie, du Kazakhstan et de la Russie le **29 mai 2014** à Astana (devenue Noursoultan), capitale du Kazakhstan, et est entré en vigueur le 1er janvier 2015 (2). Ce traité est un document de près de mille pages, divisé en quatre parties qui comprennent 28 sections, 118 articles et 32 annexes (3).

L'Union a été créée pour améliorer, accroître la compétitivité et la coopération des économies nationales et pour promouvoir un développement stable afin d'élever le niveau de vie habitants des nations États membres (4). Son objectif est d'assurer la libre circulation des biens, des services, des capitaux et de la main-d'œuvre, mais également de mener une politique harmonisée et unique dans les secteurs déterminés par le traité et les accords internationaux au sein de l'Union.

Les États membres de l'Union économique eurasienne sont la Fédération de Russie, la République de Biélorussie, la République du Kazakhstan, la République Kirghize et la République d'Arménie. C'est initialement la Russie, la Biélorussie et le Kazhakstan qui signent le Traité à Astana le 29 mai 2014. L'Arménie et le Kirghizstan adhéreront à l'association d'intégration plus tard, respectivement, le 2 janvier 2015, et le 8 mai 2015 (la décision a été ratifiée et a pris effet en août 2015).

Malgré un Traité signé en 2014, il faut savoir que le processus d'intégration eurasien remonte à plus de 30 ans.

En effet, la première tentative d'intégration politique et économique a eu lieu le **8 décembre 1991**, lorsque les dirigeants de la Biélorussie, de la Russie et de l'Ukraine ont

signé un accord sur la dissolution de l'Union des républiques socialistes soviétiques (URSS) et la création de la **Communauté des États indépendants** (CEI) comme entité successeur. La nouvelle alliance a été complétée par huit autres anciennes républiques soviétiques, l'Arménie, l'Azerbaïdjan, le Kazakhstan, le Kirghizstan, la Moldavie, le Turkménistan, le Tadjikistan et l'Ouzbékistan. Cependant, la CEI s'est finalement révélée être une organisation inefficace et peu performante au milieu de guerres régionales, de tensions politiques et idéologiques et de conflits entre ses États membres ; elle a également été confrontée à un manque de confiance et d'engagement mutuels entre ces États. (5)

Depuis lors, des tentatives ultérieures de former ce type d'alliance régionale avec un objectif plus ciblé et plus spécifique ont été lancées. L'une de ces tentatives a été la création, en **1994**, de la **zone de libre-échange** regroupant l'Arménie, la Biélorussie, la Géorgie, la Moldavie, le Kazakhstan, le Kirghizstan, la Russie, le Tadjikistan, l'Ukraine et l'Ouzbékistan, mais elle n'est jamais entrée en vigueur en raison du refus de la Russie de ratifier ce plan (5).

La **Communauté économique eurasienne** (CEEA ou EurAsEC) a été créée le 10 octobre **2000** à Astana, au Kazakhstan, pour une coopération économique et commerciale. Elle est composée de la Biélorussie, du Kazakhstan, du Kirghizstan, de la Russie et du Tadjikistan (6).

La Biélorussie, le Kazakhstan et la Russie ont annoncé une proposition de nouvelle Union douanière et ont convenu d'élaborer un code commun pour remplacer les lois nationales et de lancer officiellement l'**Union Douanière de l'Union eurasiatique** le 1er janvier **2010**. En 2014, l'Union douanière eurasienne a été intégrée à l'Union économique eurasienne (7).

En janvier **2012**, ces trois États ont signé un accord visant à créer un **espace économique commun** (EEC) afin d'harmoniser un large éventail de politiques économiques et commerciales nationales, ce qui a finalement conduit à la création de l'**Union économique eurasienne** (UEEA) en janvier **2015**. (5)

Ainsi, le cadre juridique et réglementaire de l'Union douanière et de l'Espace économique commun, serviront de base sur laquelle sera fondée l'Union économique eurasiennne (8).

Quand ?	Quoi ?	Qui ?
Décembre 1991	Dissolution de l'URSS, Création de la CEI (Communauté des Etats indépendants)	Biélorussie, Russie et Ukraine
Octobre 2000	Communauté économique eurasiennne (CEEAA ou EurAsEC)	Biélorussie, Kazakhstan, Kirghizstan, Russie and Tadjikistan
Janvier 2010	L'Union Douanière de l'Union eurasiennne (Suppression des frontières douanières)	Biélorussie, Kazakhstan, Russie
Janvier 2012	Espace économique commun (EEC)	Russie, Biélorussie, Kazakhstan
Janvier 2015	L'Union économique eurasiennne (UEEA)	Russie, Kazakhstan, Biélorussie, Arménie, Kirghizstan

Tableau 1: Processus de l'intégration eurasiennne

2. Les membres de l'Union économique eurasiatique (UEEA)



Figure 1: Les États membres de l'Union Economique Eurasiatique (9)

- **Russie** 

La Russie est une nation de 143,4 millions d'habitants, et une ancienne république soviétique. Sa capitale est Moscou et son territoire de 17 015 400 km² en fait le plus grand pays du monde.

D'un point de vue économique, son produit intérieur brut (PIB) est d'environ 1661 milliards de dollars en 2018.

La priorité de l'économie nationale pour le secteur pharmaceutique est de produire la plupart des médicaments et des dispositifs médicaux en Russie, de développer et de produire des médicaments innovants, ainsi que d'obtenir l'accès des fabricants russes à de nouveaux marchés (9).

- **Kazakhstan**



Le Kazakhstan est une nation de 17,9 millions d'habitants, et une ancienne république soviétique. Sa capitale est Noursoultan et son territoire de 2 724 900 km² s'étend de la mer Caspienne à l'ouest jusqu'aux montagnes de l'Altaï à sa frontière orientale avec la Chine et la Russie.

D'un point de vue économique, son PIB est d'environ 179,3 milliards de dollars en 2018.

Sa priorité d'économie nationale pour le secteur pharmaceutique est de créer un environnement propice à la substitution des importations de produits pharmaceutiques et médicaux basés sur des technologies modernes conformes aux normes internationales de Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF). Au cours des six premiers mois de 2013, le Kazakhstan a exporté des produits pharmaceutiques pour un montant total de 12,8 millions de dollars, alors que les importations pour cette période se sont élevées à 725,5 millions de dollars (9).

- **Biélorussie**



La Biélorussie, est une nation de 9,5 millions d'habitants et Minsk est la capitale d'un territoire de 207 000 km².

D'un point de vue économique, son PIB est d'environ 59,6 milliards de dollars en 2018.

La priorité de l'économie nationale pour le secteur pharmaceutique est de lancer la production de produits pharmaceutiques en Biélorussie (9).

- **Arménie**



L'Arménie est une nation de 3 millions d'habitants, et une ancienne république soviétique. Sa capitale est Erevan et son territoire de 29 743 km² s'étend dans la région montagneuse du Caucase, entre l'Asie et l'Europe.

D'un point de vue économique, son PIB est d'environ 12,4 milliards de dollars en 2018.

Sa priorité d'économie nationale pour le secteur pharmaceutique est de maintenir les traditions de production de produits chimiques de haute qualité qui ont permis au secteur pharmaceutique de devenir l'un des secteurs les plus dynamiques de l'Arménie au cours de la dernière décennie. La part des produits exportés est de 57%, et l'augmentation annuelle moyenne est de 24 % (depuis 2003). Cette croissance s'explique par plusieurs facteurs importants : un personnel hautement qualifié et instruit, un enthousiasme commercial et des investissements locaux et étrangers considérables (9).

- **Kirghizstan**



Le Kirghizstan est une nation de 6,1 millions d'habitants, et une ancienne république soviétique. Sa capitale est Bichkek et son territoire a une superficie de 199 900 km².

D'un point de vue économique, son PIB est d'environ 8,1 milliards de dollars en 2018 (9).

	Territoire (km2)	Population		PIB	
		Million	% of UEEA (Union économique eurasienne)	Milliards d'USD (United States Dollar)	% of UEEA
Russie	17 015 400	143,4	79.71%	1661	86.49%
Kazakhstan	2 724 900	17,9	9.95%	179,3	9.34%
Biélorussie	207 000	9,5	5.28%	59,6	3.10%
Arménie	29 743	3	1.67%	12,4	0.65%
Kirghizstan	199 900	6,1	3.39%	8,1	0.42%
Total	20 176 943	179,9	100%	1920,4	100%

Tableau 2: Informations et données de base sur les États membres (2018)

- **Future expansion de l'UEEA**

Cinq États constituent pour le moment cette Union économique eurasienne. Si celle-ci se révèle stable alors une future expansion de l'Union économique eurasienne (UEEA) peut-être envisagée.

Actuellement, la Mongolie et l'UEEA coopèrent pour accroître les échanges mutuels et améliorer les relations économiques en éliminant les barrières commerciales existantes entre l'UEEA et cet État. L'Inde a également confirmé son engagement à signer un accord de libre-échange avec l'UEEA.

Outre la Mongolie et l'Inde, quelques autres pays, à savoir le Vietnam, l'Iran, l'Égypte et Israël, ont également exprimé leur intérêt pour la signature d'accords de coopération avec l'UEEA. Certains de ces pays sont déjà en train de négocier ou de conclure des accords de libre-échange (5).

De plus, tout État peut demander à devenir membre de cette Union. La demande d'application à la candidature de l'UEEA et la décision d'accorder à un État le statut de

candidat à l'adhésion de celle-ci sont pris par le Conseil économique eurasien suprême par consensus (10).

3. La structure de l'Union économique eurasiatique (UEEA)

L'objectif de l'UEEA est d'être une institution économique seulement, et non politique ou militaire.

Cette union fonctionne avec quatre institutions de gouvernance qui sont : le Conseil économique eurasiatique suprême, le Conseil intergouvernemental eurasiatique, la Commission économique eurasiatique, la Cour de l'Union économique eurasiatique.

Plus tard, il pourrait être possible qu'un régulateur financier situé dans la République du Kazakhstan soit établi (11).

- **Le Conseil économique eurasiatique suprême (Le Conseil suprême)**

Il est l'organe directeur suprême de l'Union, composé des présidents (ou du ministre pour l'Arménie) des États membres de l'Union, soit : Vladimir Poutine (président de la Russie), Kassym-Jomart Tokayev (président du Kazakhstan), Alexandre Loukachenko (président de la Biélorussie), Nikol Pashinyan (premier ministre de l'Arménie) et Talant Mamytov (président du Kirghizstan).

Il a un président, qui est l'un des chefs des États membres, et qui est nommé pendant un an à sa tête.

Ce Conseil se réunit au moins une fois par an pour discuter et décider des grandes questions de développement et d'intégration de l'UEEA, des grandes orientations politiques et d'autres thèmes stratégiques. Il examine également les questions relatives à la modification ou à l'annulation des décisions du Conseil intergouvernemental ou de la

Commission économique eurasienne (CEE) si ces organes ne parviennent pas à un consensus (12).

- **Le Conseil intergouvernemental eurasiatique (Conseil intergouvernemental)**
(12)

Il s'agit de l'organe directeur de l'Union au niveau des chefs de gouvernement (à la différence du conseil précédent, les membres sont tous ici premier ministre). Il est composé des chefs de gouvernement des États membres de l'UEEA. Le président du Conseil intergouvernemental est déterminé à tour de rôle une fois par an.

Ses réunions doivent avoir lieu au moins deux fois par an, mais en pratique, elles peuvent être reportées en cas de conflit entre les États membres de l'UEEA.

Il a le pouvoir de préparer les questions à soumettre à l'approbation du Conseil suprême et exerce un contrôle sur les activités de la Commission économique eurasienne (CEE). En ce qui concerne le contrôle des activités de la CEE, le Conseil donne des instructions à celle-ci et peut annuler, modifier ou suspendre ses décisions.

- **La Commission économique eurasienne (CEE)** (13)

C'est l'organe de réglementation permanent de l'Union économique eurasienne et est située à Moscou. Elle a commencé à être fonctionnelle le 2 février 2012 et fonctionne en vertu du règlement sur la Commission économique eurasienne (annexe n° 1 du Traité sur l'UEEA).

Son principal objectif est d'assurer le fonctionnement et le développement de l'UEEA et d'élaborer des propositions pour la poursuite du processus de l'intégration.

La CEE a le statut d'organisme de réglementation supranational et son activité est guidée par les intérêts des pays participant au projet d'intégration économique eurasienne, sans que ses décisions soient motivées par des intérêts des gouvernements nationaux. L'exécution des décisions de la Commission est obligatoire sur le territoire des États

membres de l'UEEA. Sa caractéristique la plus importante réside dans le fait que toutes ses décisions reposent sur une base collégiale.

Le conseil d'administration de la Commission économique eurasienne est composé de 10 membres (2 membres (ministres) de chaque État membre), dont l'un est le président du conseil d'administration de la Commission. Son président et ses membres sont nommés pour un mandat de quatre ans par décision du Conseil économique eurasien suprême au niveau des chefs d'État, avec une prolongation possible du mandat. Les membres de ce conseil d'administration adoptent les décisions par vote.

Les activités de la CEE sont divisées en domaines fonctionnels qui sont supervisés par les membres du Conseil (ministres), chaque domaine étant un bloc des secteurs industriels et économiques. Les membres du Conseil et les départements de la CEE interagissent avec les autorités nationales autorisées dans leur domaine d'activité.

Il y a actuellement 23 départements en fonctionnement dans la structure de la CEE. En leur sein, 17 comités consultatifs ont pour but de développer des propositions pour le Conseil de la CEE et de tenir des consultations avec les représentants des autorités nationales de l'État. Les présidents des comités précités sont les membres du Conseil (ministres) selon leurs domaines d'activité.

Le premier niveau de dialogue est interétatique, il prévoit la formation d'une interaction efficace avec les autorités nationales dans le processus d'élaboration et d'adoption des décisions. Le deuxième niveau de dialogue consiste à travailler directement avec le monde des affaires.

Les grands principes professionnels des activités de la CEE sont la non-politisation, l'équilibre des intérêts, l'efficacité et la transparence.

La CEE est active sur la scène internationale dans le but de présenter les activités de la communauté eurasienne et d'attirer des partenaires clés des régions européennes et Asie-Pacifique pour participer aux processus d'intégration.

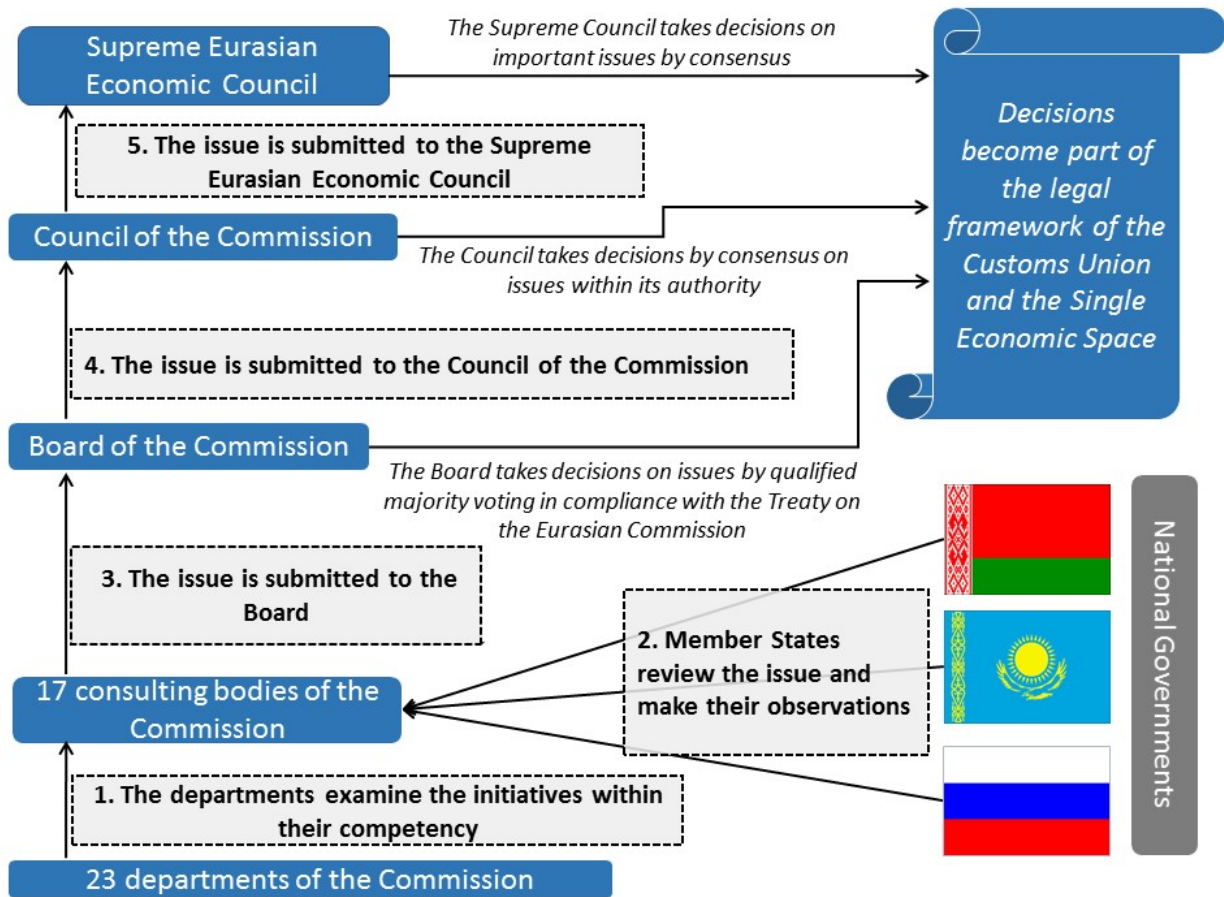


Figure 2: Processus décisionnel actuel dans l'UEEA (14)

- **La Cour de l'Union économique eurasiatique**

Elle a commencé à fonctionner le 1er janvier 2015 et se trouve à Minsk, en Biélorussie. Elle fonctionne en vertu du règlement sur la Commission économique eurasiatique (annexe n° 2 du Traité sur l'UEEA).

Elle est l'organe juridique de l'UEEA, sa mission étant d'assurer l'application uniforme par les États membres et les organes de l'Union, des traités internationaux au sein de l'Union, des traités internationaux de l'Union avec un tiers et des décisions des organes de l'Union (15).

La structure de la Cour comprend deux juges de chaque État membre, chacun ayant un mandat de neuf ans. Le président de la Cour et son adjoint ne sont pas citoyens du même État membre. Ils sont élus parmi les membres de la Cour par ses juges conformément au règlement et approuvés par le Conseil économique eurasiatique suprême.

La Cour règle les différends découlant de l'application du traité, des traités internationaux conclus au sein de l'Union et (ou) des décisions des organes de l'Union à la demande de l'État membre ou d'une entité économique (11).

B. Création d'un marché commun pharmaceutique

1. Caractéristiques du marché pharmaceutique de l'UEEA (16)

Du **point de vue juridique**, le traité sur l'Union économique eurasiatique comprend la section VII relative à la réglementation de la circulation des médicaments et des produits médicaux. Ces articles 30 et 31, concernent la circulation des médicaments et des produits médicaux, le premier stipulant que les États membres établissent un marché commun des médicaments au sein de l'UEEA dans le respect des normes de bonnes pratiques pharmaceutiques fondées sur des principes pertinents.

Cet article 30, renvoie à l'article 100 qui contient une déclaration selon laquelle le marché commun des médicaments au sein de l'UEEA devrait fonctionner à partir du 1^{er} janvier 2016, toutefois en raison d'un certain retard, la ratification des principes et règles communs au niveau national a été prolongée jusqu'au 1^{er} janvier 2017.

SECTION VII
REGULATION OF DRUGS AND MEDICAL PRODUCTS CIRCULATION

Article 30
Formation of a Common Market of Drugs

Figure 3: Section VII du Traité sur l'UEEA effectif le 1er Janvier 2015

Du **point de vue économique**, le département de la politique industrielle de la Commission économique eurasienne (CEE) a analysé plusieurs paramètres (16) :

- les tendances mondiales de développement de l'industrie pharmaceutique ;
- les volumes de fabrication de produits pharmaceutiques dans les États membres de l'UEEA au cours des cinq dernières années ;
- les opérations d'exportation et d'importation de produits pharmaceutiques des pays de l'Union dans le cadre du commerce intérieur et du commerce avec les pays tiers.

En 2018, par exemple, le marché mondial des médicaments s'élevait à 1174 milliards de dollars US, la part de l'UEEA sur le marché mondial étant de 2,6 %.

Toujours en 2018, la valeur des produits pharmaceutiques fabriqués dans les États membres de l'UEEA s'élevait à 9,243 milliards de dollars américains, tandis que la Fédération de Russie représentait 90,8 % de sa valeur totale, la République de Biélorussie 6,5 %, la République du Kazakhstan 2,4 %, la République d'Arménie 0,2 % et la République kirghize 0,04 %.

Les projections montreraient que d'ici 2021, la croissance du marché mondial sont estimées à environ 5 % par an. Des pays tels que les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, la Suisse et la Grande-Bretagne occupent les places de leaders sur ce marché.

On note que la crise de la Covid-19 n'a pas été prise en compte dans ces prévisions.

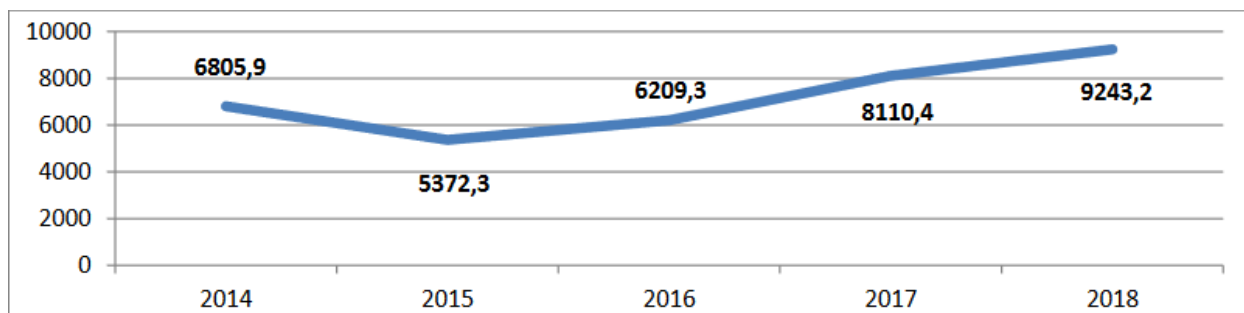


Figure 4: Valeur des produits pharmaceutiques fabriqués par l'Union entre 2004 et 2018 en millions USD (17)

Concernant les pays de l'UEEA, c'est l'industrie pharmaceutique arménienne qui a connu le développement le plus intense. Depuis 2014, d'autres pays ont connu une croissance lente et régulière de leur production, avec une moyenne de 2 à 4 % par an en termes monétaires.

Le développement régulier de l'industrie pharmaceutique de l'Union est attesté entre autres, par la baisse des importations en provenance de pays tiers en 2018, ainsi que par l'augmentation du chiffre d'affaires des échanges commerciaux mutuels.

Les principaux partenaires commerciaux extérieurs des pays de l'Union sont devenus les États-Unis, l'Allemagne, la Suisse, la France, l'Inde, l'Italie, ainsi que la Géorgie, le Tadjikistan et l'Ouzbékistan.

Le service de la politique industrielle de la Commission surveille régulièrement l'état du marché de la production pharmaceutique, qui est un secteur prioritaire de la coopération industrielle.

La création d'un marché pharmaceutique commun au sein de l'Union économique eurasiennne devrait permettre à l'avenir non seulement de contrôler la circulation des médicaments sur le territoire de l'UEEA, mais aussi de contribuer au développement de l'industrie pharmaceutique de chaque pays membre en élargissant les canaux de distribution et en augmentant la gamme de médicaments produits par des fabricants étrangers établis sur le territoire de l'UEEA. Cette croissance constitue également une bonne amélioration du niveau de vie de la population au sein de l'UEEA, sachant que le

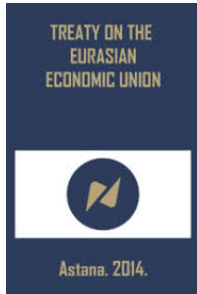
marché des médicaments et son niveau de sécurité sont liés au bien-être général des citoyens (18).

En effet, en évaluant les avantages du marché unique des médicaments, Dzhanyl Dzhusupova (Directrice adjointe du département "Réglementation technique et accréditation" de la CEE) a souligné le fait que : *"la mondialisation des marchés ouvre l'accès aux médicaments non seulement aux pays disposant de grands marchés, mais aussi à ceux qui ont de petits marchés.* » De plus, Madame Dzhusupova souligne le fait que la création d'un marché unique du médicament permettra non seulement l'accès aux médicaments à un plus grand nombre, mais aussi au développement d'activités liées directement ou indirectement au monde pharmaceutique. *« Toutefois, il est erroné de considérer le marché unique uniquement sous cet angle : un espace commun pour les pays disposant de grands marchés pharmaceutiques contribue à développer les liens de coopération entre les marchés nationaux et stimule le développement de domaines connexes comme les systèmes logistiques, les systèmes d'intelligence artificielle et les technologies Internet. En conséquence, tous ces processus permettront d'améliorer la qualité de vie des patients, de rénover les systèmes de diagnostic et d'aider les gens à traiter diverses maladies*" (19).

Par ces différentes caractéristiques non seulement, économiques et sociales, la mise en place de ce marché unique des produits pharmaceutiques montre une claire volonté de développement commun entre les différents États membres de l'Union, mais également d'indépendance vis-à-vis du reste du monde. La structuration de ce marché ne peut toutefois être opérée sans un cadre juridique du médicament, explicité dans la prochaine partie.

2. Cadre juridique concernant le médicament

a. Actualisation de ce nouveau cadre juridique



Avant d'approfondir le cadre juridique de l'UEEA, il faut savoir que 95% de la réglementation concernant le médicament au sein du marché eurasiatique est alignée sur les normes européennes et internationales (20).

La réglementation relative aux médicaments et autres produits de santé est énoncée notamment dans :

- les articles 30 et 31 de la section VII du Traité sur l'UEEA, signé le 29 mai 2014 et devenus effectifs le 1^{er} janvier 2015 ;
- l'accord sur des principes et des règles communes de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA, signé le 23 décembre 2014 ;
- le règlement n°78 sur les « Règles d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation des produits à usage médical », signé le 3 novembre 2016.

- **Traité sur l'UEEA signé le 29 mai 2014 :**

Comme dit précédemment, les règles communes de l'UEEA pour un marché pharmaceutique commun sont énoncées dans le Traité sur l'UEEA, plus précisément dans la section VII "Règlement relatif à la circulation des médicaments et des produits médicaux", article 30 "Établissement d'un marché commun des médicaments". Elles reposent sur six principes de base (3):

- 1) l'harmonisation et l'unification des législations des États membres dans le domaine de la circulation des médicaments ;
- 2) l'objectif d'assurer l'uniformité des exigences obligatoires en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité de la circulation des médicaments sur le territoire de l'Union ;

- 3) l'adoption de règles communes dans le domaine de la circulation des médicaments ;
- 4) le développement et l'application de méthodes de recherche et de contrôle identiques ou comparables pour évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments ;
- 5) l'harmonisation de la législation des États membres dans le domaine du contrôle (surveillance) de la circulation des médicaments ;
- 6) l'exercice de fonctions d'autorisation et de surveillance dans le domaine de la circulation des médicaments par les autorités compétentes autorisées des États membres.

L'espoir de développer de meilleures conditions pour le développement de l'industrie pharmaceutique locale, et de la compétitivité dans les secteurs pharmaceutiques est lié à une harmonisation de la législation entièrement nouvelle et à sa mise en œuvre ultérieure par les membres de l'Union. Afin d'avoir un cadre juridique commun pour ce marché pharmaceutique unique, des documents réglementaires supranationaux ont été préparés par la Commission économique eurasienne et adoptés par le Conseil de la Commission économique eurasienne.

- **L'Accord sur des principes et des règles communes de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA, signé le 23 décembre 2014 (21) :**

Cet Accord est basé sur le Traité de l'UEEA du 29 mai 2014 et confirme l'intention de développer une coopération économique entre les pays de l'UEEA. Il reconnaît que les médicaments sont des produits importants sur le plan social, et a donc l'objectif de promouvoir la santé de la population des États membres en donnant accès à des médicaments sûrs, efficaces et de qualité.

Cet accord comporte plusieurs articles, dont l'article 7 « Enregistrement et évaluation des produits de santé » qui permet de nous orienter vers le document réglementaire suivant sur les règles d'autorisation de mise sur le marché.



Figure 5: Accord sur les principes et règles communs pour la circulation des médicaments au sein de l'union économique eurasiennne du 23 décembre 2014 (22)

- **Règlement n° 78 sur les « règles d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation des produits à usage médical", signé le 3 novembre 2016 :**

Cette décision n° 78 est à la base de l'autorisation d'un médicament au sein de l'UEEA (22) et est disponible sur le site officiel de l'UEEA : <http://www.eurasiancommission.org>.

Elle est composée de quinze chapitres :

- I. Disposition générales ;
- II. Définitions ;
- III. Principes généraux de l'AMM des médicaments ;
- IV. Principes généraux de l'évaluation des médicaments ;
- V. La Procédure d'octroi d'une AMM et Évaluation des médicaments par la procédure de reconnaissance mutuelle ;
- VI. Octroi d'une AMM et évaluation d'un médicament dans l'État membre de référence et les États membres concernés par la procédure décentralisée ;

- VII. Etablissement de mesures post-commercialisation (AMM conditionnelle) ;
- VIII. Renouvellement de l'AMM d'un médicament ;
- IX. Variations du dossier d'AMM d'un médicament ;
- X. Suspension, retrait de l'AMM d'un médicament ou restriction d'utilisation ou modification des conditions d'une AMM ;
- XI. Conditions de mise sur le marché des médicaments dans les États membres;
- XII. Obligations des titulaires d'AMM ;
- XIII. Procédure de mise en conformité du dossier d'AMM d'un médicament autorisé avant l'entrée en vigueur de l'accord sur les principes et règles communs régissant les médicaments au sein de l'Union du 23 décembre 2014 ou jusqu'au 31 décembre 2020 avec les exigences de l'Union ;
- XIV. Dispositions transitoires ;
- XV. Dispositions spécifiques.

Ces quinze chapitres sont complétés par vingt-trois annexes explicitant chacun d'entre eux.

En comparaison, la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain contient treize chapitres et deux annexes.

Elle est complétée par de nombreux règlements relatifs aux médicaments orphelins, pédiatriques, de thérapies innovantes et constituant le volume I de la législation pharmaceutique de l'Union Européenne accessible sur eudralex : <https://eur-lex.europa.eu> (voir *annexe 2*). (23)

b. Classification des domaines relevant du champ d'application de l'UEEA ou laissés sous application nationale

L'UEEA est une union économique qui partage ses champs d'action relatifs aux médicaments avec les autorités nationales de chaque pays membres. C'est elle qui gère l'élaboration des documents relatifs aux bonnes pratiques pharmaceutiques (20) :

- les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'Union (décision n° 77, "Règlement sur les bonnes pratiques de fabrication de l'Union économique eurasienne") ;
- les bonnes pratiques cliniques (BPL) (décision n° 79, "Règles de bonnes pratiques cliniques de l'Union économique eurasienne") ;
- les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (décision n° 81, "Règles de bonnes pratiques de laboratoire de l'Union économique eurasienne dans le domaine des médicaments en circulation") ;
- les bonnes pratiques de pharmacovigilance (décision n° 87, "Règles de bonnes pratiques de pharmacovigilance de l'Union économique eurasienne") ;
- les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) (décision n° 80, "Règles de bonnes pratiques de distribution de l'Union économique eurasienne") ;
- les règles d'enregistrement et d'expertise des médicaments et dispositifs médicaux (règlement n° 78, "Règles pour l'enregistrement et l'expertise des médicaments à usage médical") ;
- les lignes directrices pour le développement des médicaments biologiques (décision n° 89, "Règles pour la conduite d'études sur les médicaments biologiques dans l'Union économique eurasienne") ;
- les lignes directrices sur les études de bioéquivalence des médicaments GX (génériques sans marque) (décision n° 85, "Règles pour la conduite des études de bioéquivalence des médicaments dans l'Union économique eurasienne") ;
- les principes d'harmonisation des pharmacopées (décision n° 119, "Notion d'harmonisation des pharmacopées des États membres de l'UEEA") ;

- les exigences en matière de conditionnement (décision n° 76, "Exigences en matière d'étiquetage des médicaments à usage médical et des médicaments vétérinaires") ;
- les lignes directrices pour la détermination du statut RX, c'est à dire de médicaments soumis à prescription médicale (décision n° 178, "Règles pour la définition des médicaments de catégories : OTC et soumis à prescription médicale") ;

Les principaux champs d'action des États membres (20) sont ceux qui ne sont pas cités dans l'Accord sur les principes et règles uniformes de circulation des médicaments au sein de l'Union économique eurasienne et qui concernent :

- la propriété intellectuelle et protection des données réglementaires (exclusivité des données) ;
- le contrôle de qualité/certification ;
- le prix ;
- la publicité ;
- l'interchangeabilité des médicaments entre eux ;
- l'enregistrement du principe actif ;
- les marchés publics.

c. Pharmacopée

Pour en revenir aux textes réglementaires, la Pharmacopée est mentionnée dans l'article 7 de l'Accord sur des principes et des règles communes de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA, signé le 23 décembre 2014. Le but de l'UEEA est de créer en effet une Pharmacopée unique et commune à tous les États membres de l'Union.

La Pharmacopée doit être approuvée par le Comité de la Pharmacopée de l'Union qui dépend lui-même de la Commission économique.

La partie I du volume 1 de la Pharmacopée de l'UEEA a été approuvée par décision du Conseil de la Commission économique eurasienne du 11 août 2020. Elle contient les 157 articles généraux avec une date d'entrée en vigueur le 1er mars 2021. Les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain doivent être mis en conformité avec les exigences de cette Pharmacopée de l'UEEA au plus tard au 1er janvier 2026 (24).

C. Particularités de l'AMM

1. Principe général

a. Quels critères pour mettre un médicament sur le marché ?

Les médicaments destinés à être commercialisés sur le marché commun de l'Union ou dans un ou plusieurs États membres sont soumis à une autorisation de mise sur le marché conformément au Règlement n°78 sur les « Règles d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation des produits à usage médical".

Afin d'obtenir l'AMM, une évaluation du médicament est effectuée en vue d'obtenir un avis scientifique sur la qualité, la sécurité, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque des médicaments (article 41, Règlement n° 78).

Les critères pour mettre un médicament sur le marché sont cités dans l'article 7 de l'Accord sur des principes et des règles communes de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA (voir *annexe 1*). Ainsi, selon le point 6 de l'article 7 de cet accord, les médicaments suivants ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché dans l'Union :

- les médicaments préparés en pharmacie ;
- les principes pharmaceutiques actifs (substances actives) ;
- les médicaments destinés à être utilisés dans des études non cliniques et cliniques ;
- les médicaments importés par des particuliers pour leur usage personnel ;
- les produits radiopharmaceutiques préparés directement dans les établissements de santé conformément à la procédure établie par les autorités compétentes ;
- les médicaments non commercialisés sur le territoire douanier de l'Union ;

- les échantillons de médicaments soumis avec la procédure d'autorisation de mise sur le marché ;
- les médicaments destinés à être utilisés comme pièces d'exposition.

Pour constituer une AMM conforme aux exigences de l'UEEA, le point 1 et 2 de cet accord renvoyant vers le Règlement n° 78, article 25, stipule qu'il faut soumettre aux autorités un dossier au format « Common Technical Document » (CTD) décrit dans les annexes 1 à 5 de ce Règlement n° 78. C'est à travers ce dossier que les conditions de fond de l'AMM seront démontrées.

Les standards de Qualité, Efficacité et Sécurité sont guidés par les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques (les bonnes pratiques de laboratoire, les bonnes pratiques cliniques, les bonnes pratiques de fabrication, les bonnes pratiques de distribution, les bonnes pratiques pharmaceutiques, les bonnes pratiques de pharmacovigilance et autres pratiques) (article 4, de l'Accord sur des principes et des règles communes de la circulation des médicaments au sein de l'UEEA).

Enfin, selon le point 7, article 7 de l'Accord, pour soumettre une demande d'AMM et pour vérifier que les standards de qualité, d'efficacité et de sécurité soient respectés, des inspections doivent être menées (voir ci-dessous, « e. Inspection des BPF »)

b. Comparaison entre le format ICH eCTD et le CTD de l'UEEA

Comme cela a été dit précédemment, près de 95 % de la mise en œuvre de la réglementation du marché pharmaceutique eurasiatique est alignée sur les normes européennes et internationales (19).

Le format CTD est une base pour le dossier de l'UEEA et de l'ICH, il permet d'avoir une structure de dossier bien organisée qui est commune à tous les membres d'une organisation telle que les États-Unis, l'Union européenne et le Japon pour l'ICH d'une part et les cinq membres de l'Union pour l'UEEA d'autre part.

Certains points sont identiques :

- le format du dossier organisé dans les deux cas en cinq modules ;
- l'ordre des documents dans le dossier ;
- la prise en compte des différences régionales avec un module 1 spécifique ;
- la soumission du dossier sur une plateforme commune.

Concernant cette soumission, l'ICH CTD est téléchargeable via le portail « CESSP » (Common European Single Submission Portal) (25), accessible à toute entreprise pour la soumission du dossier d'un médicament aux autorités compétentes. Même si la soumission du dossier au sein de l'UEEA se faisait encore sur une carte mémoire flash ou un CD en 2019 (26), la mise en place de l'« Integrated Information System of the Union » (voir page 49) a permis aux États de l'UEEA de se rapprocher de la façon de faire de l'UE.

Malgré une structure identique, certaines différences persistent entre la structure ICH et la structure CTD de l'UEEA (liste non exhaustive). Ainsi, la structure du CTD aux normes ICH est strictement définie alors que dans le cas de l'UEEA elle n'est pas complètement réglementée, avec seulement une liste de documents basée sur les règles de l'UEEA. En effet, l'ICH eCTD a des hyperliens à travers le dossier et une structure claire (27). Pour le CTD de l'UEEA, il n'y a pas de détails sur la structure des documents eux-mêmes.

c. Documents normatifs

Selon le Règlement n° 78 relatif aux « Règles d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation des produits à usage médical », « *un document normatif est un document établissant les exigences pour le contrôle de la qualité d'un médicament (il contient une spécification et une description des procédures analytiques et des essais ou des références y afférents, ainsi que des critères d'acceptation appropriés pour les attributs de qualité spécifiés, etc. Il est approuvé par l'autorité compétente lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament dans l'Union et est destiné au contrôle de qualité post-commercialisation du médicament dans l'Union* ».

Ainsi, les documents normatifs sont des documents réglementaires approuvés par les autorités compétentes (article 177 du Règlement n° 78), ils sont communs à tous les États membres.

Ils sont utilisés comme instruction pour le contrôle de la qualité du médicament par les autorités compétentes locales lors de l'évaluation de la demande de mise sur le marché.

Ce document se remplit conformément aux exigences de l'annexe 3 du Règlement n° 78 (voir *annexe 3*) et permettent de synthétiser les informations suivantes :

- les fabricants, la composition, le système de fermeture des contenants ;
- les procédures de contrôle de la qualité et de la libération de la forme de dosage finie ;
- une description détaillée de chaque étape des méthodes d'analyse, y compris, par exemple, les modes opératoires normalisés internes à utiliser dans laboratoire.

Au sein de l'Union européenne, les documents normatifs ne sont pas demandés dans la constitution d'un dossier de demande d'AMM, il s'agit d'un document spécifique applicable uniquement aux États membres de l'Union économique eurasiatique.

A partir de Mars 2021, il y aura une Pharmacopée harmonisée au sein de l'UEEA, donc pour soumettre un dossier au sein de l'UEEA, il faudra passer des références des pharmacopées nationales aux références de la pharmacopée de l'UEEA dans les documents normatifs.

d. Etiquetage, notice et RCP

L'étiquetage, la notice et le résumé des caractéristiques des produits (RCP) sont évoqués ici vu qu'ils font partie intégrante du dossier de demande d'AMM.

En effet, ils doivent figurer dans le module 1 du dossier et en langue russe.

- **La notice et le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP)**

Le règlement relatif à la notice et au RCP est le Règlement n° 88 concernant l'adoption des exigences relatives à la notice et au résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments à usage humain (28).

Ce RCP présente les informations officielles sur le médicament à l'intention des professionnels de la santé sur la façon d'utiliser le médicament de façon sûre et efficace. Il est soumis à l'approbation des autorités compétentes en matière de produits pharmaceutiques des États membres de l'UEEA.

Il est accessible sur le site web de l'autorité pharmaceutique compétente des États membres et sur le site web officiel de l'Union (<https://docs.eaeunion.org/en-us>).

La notice du médicament est établie conformément au RCP, elle est pour sa part à destination du patient.

Ces deux documents sont communs pour tous les États membres, doivent être soumis en langue russe, et ont une structure similaire au RCP et à la notice exigés par l'Union Européenne.

Selon l'article 10 du Règlement n° 88, lorsqu'une demande d'AMM concerne un médicament non autorisé dans l'UEEA, il convient de fournir une copie du RCP ou de la notice provenant du pays du fabricant et/ou provenant du pays du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou dans tout autre État membre appartenant à l'ICH et cela sans traduction.

- **L'étiquetage :**

L'étiquetage est régi par le Règlement n° 76 (29) concernant l'adoption des exigences relatives à l'étiquetage des médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires. Les règles qui lui sont applicables sont donc communes aux membres de l'Union.

Selon l'article 2 de ce Règlement, il est rédigé en russe et, si la législation des États membres de l'Union le prévoit, dans la ou les langues officielles de l'État membre où les médicaments sont autorisés et distribués.

D'autres langues peuvent être utilisées à condition que les informations soient parfaitement identiques.

e. Inspection des BPF

Comme vu précédemment, les inspections sont menées afin de respecter les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques et sont essentielles pour obtenir une AMM.

Les bonnes pratiques de fabrication sont un système de textes juridiques et administratifs régissant la fabrication des médicaments. Elles servent à garantir leur qualité constante et permettent de distinguer et d'empêcher à temps la mise en circulation de médicaments qui s'écartent des normes fixées en termes de qualité. C'est le Règlement n° 77 "Règlementations sur les bonnes pratiques de fabrication de l'Union économique eurasiennne" qui concerne la certification des BPF au sein de l'UEEA (y compris l'inspection).

Le certificat de BPF est demandé dans le module 1 du dossier de demande d'AMM. Selon l'article 29 du Règlement n° 78, l'inspection des BPF doit être effectuée avant la soumission de demande d'AMM aux autorités compétentes. Il stipule également que "jusqu'au 31 décembre 2018", il est possible de soumettre le dossier avec les certificats de BPF délivrés par tout État membre de l'UEEA (BPF nationales), cependant cette date a été officiellement prolongée et elle est maintenant fixée au 31 décembre 2020. Suite à la pandémie de la COVID-10 cette date a encore été repoussée et les certificats

nationaux de BPF sont encore acceptés. Après cela, seuls les certificats de **BPF harmonisés selon les règles de l'UEEA** pourront figurer dans les dossiers de demande d'AMM.

En ce qui concerne l'autorité compétente responsable de l'inspection des BPF, l'article 27 souligne que c'est celle de l'État membre de référence (voir définition page 41) qui est responsable du lancement des inspections non programmées. Pour les inspections de routine, le demandeur d'AMM devrait avoir le choix de l'État membre de l'Union qui effectuera les inspections des BPF car une reconnaissance mutuelle des certificats de Bonnes Pratiques Pharmaceutiques doit être mise en place selon l'article 4 de l'Accord du 23 décembre 2014.

Enfin, un des avantages de la mise en place d'un marché pharmaceutique unique et d'une réglementation commune sont que les inspections BPF conformes aux règles de l'Union sont liées au site de production et non liées au médicament comme lors des inspections de BPF nationales. Pour le demandeur d'AMM, cela représente donc un gain de temps et d'argent. (article 29 du Règlement n° 78)

f. Les variations

Les variations d'autorisation de mise sur le marché sont évoquées dans le chapitre IX du Règlement n° 78 sur les « Règles d'autorisation de mise sur le marché et d'évaluation des produits à usage médical de l'Union.

Les éléments suivants sont considérés comme des variations (30) :

- Nouvelle indication/modification d'indication ;
- Changements dans le Résumé des caractéristiques des produits (qualité, données non-Cliniques/Cliniques, PV) ;
- Changements dans les documents normatifs (gammes, limites, critères) ;

- Changements dans la fabrication des ingrédient(s) actif(s)/produit fini, la composition, les adjuvants ;
- Changements dans la modification de la fabrication des produits biologiques.

L'article 152 du chapitre IX renvoie aux annexes 19 et 20 afin de classer les variations en plusieurs catégories : non significatives (2 sous-types : IA et IB) et significatives (type II).

Il est possible de regrouper des variations non significatives similaires et de les soumettre simultanément. (Annexe 19, 1.7)

La modification qui survient moins de trois mois avant l'expiration de l'AMM peut être incluse dans le renouvellement de celle-ci. (Article 154)

En cas de MRP (Mutual Recognition Procedure) ou de DCP (Decentralized Procedure), toutes les variations doivent être notifiées à l'État de référence, et le processus de révision est mené par tous les États membres où le médicament dispose d'une AMM. (Annexe 19)

2. Différents types d'autorisation de mise sur le marché

a. Présentation

Afin de permettre la libre circulation des médicaments sur un marché commun au sein de l'UEEA, et comme vu précédemment, les règles d'autorisation et d'évaluation des médicaments à usage humain ont été élaborées, approuvées par le Règlement n° 78 du Conseil de la CEE du 3 novembre 2016 et sont entrées en vigueur le 6 mai 2017.

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans les pays de l'UEEA repose sur trois types de procédure :

- la procédure nationale (autorisée jusqu'au 31 décembre 2020 et valable jusqu'au 31 décembre 2025) ;
- la procédure décentralisée, applicable à des demandes déposées simultanément dans plusieurs États ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle, applicable à des demandes déposées consécutivement dans plusieurs États.

Selon l'article 16 (Règlement n° 78), chaque État membre délivre sa propre AMM.

L'autorisation de mise sur le marché dans l'État de référence est valable initialement pour cinq ans, cet État étant celui chargé de « *rédiger un rapport d'évaluation sur la sécurité, l'efficacité et la qualité d'un médicament, sur la base des résultats de l'évaluation du médicament, conformément aux présentes règles* » (22).

Après ces cinq ans, une réévaluation du rapport bénéfice/risque est effectuée par l'autorité compétente de l'État membre de référence (article 122 du Règlement n° 78). La demande doit être soumise dans les 210 jours avant que l'autorisation de mise sur le marché ne cesse d'être valide (article 126 du Règlement n° 78).

L'autorisation de mise sur le marché pourrait alors être accordée pour une durée « illimitée » lorsque le médicament a été autorisé dans au moins trois États membres de l'UEEA pendant au moins cinq ans. (Article 180 du Règlement n° 78).

b. Procédure nationale

La procédure nationale a été maintenue pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché qui limitent la commercialisation du médicament à un seul pays. Cette procédure sera possible jusqu'au 31 décembre 2020, selon les législations nationales des États membres de l'UEEA comme prévu à l'article 2.b du Règlement n° 78.

Cet article précise aussi que les exigences nationales pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments sont spécifiques à chaque pays de l'Union, ce qui signifie que les médicaments autorisés conformément aux règles en vigueur dans certains États membres ne sont autorisés que sur le territoire de ces États.

La partie c) de cet article 2 ajoute que les autorisations de mise sur le marché nationales sont valables pendant toute leur durée de validité, mais pas plus tard que le 31 décembre 2025.

Comme vu précédemment, certaines activités de l'industrie pharmaceutique dont la réglementation n'est pas prévue par l'Accord sur les principes et règles uniformes de circulation des médicaments au sein de l'Union économique eurasiennne seront toujours régies par la législation nationale des États. Par exemple, la négociation du prix du médicament (31), l'obtention de licences pour la fabrication de médicaments, l'activité des pharmacies, la publicité pour les médicaments, la mention sur la liste des médicaments essentiels et vitaux continueront à être réglementés par les législations pharmaceutiques nationales des États membres.

c. Procédure décentralisée

Selon le Règlement n° 78, un seul État peut être choisi comme État membre de référence (RMS) (article 24 du Règlement n° 78) ; celui-ci étant choisi par le demandeur d'AMM (article 66 du Règlement n° 78) (29).

La procédure décentralisée est exécutée simultanément par l'État membre de référence et par le(s) État(s) impliqués dans la reconnaissance. Elle repose sur :

- l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans l'État membre de référence
- la reconnaissance du rapport d'évaluation et l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans le(s) État(s) membre(s) concerné(s).

Cette procédure se déroule selon une durée qui n'excède pas 210 jours (article 84 du Règlement n° 78) (hors suspension d'horloge pour répondre à des questions).

En amont, une période de 90 jours peut être donnée au demandeur d'AMM si l'autorité compétente se rend compte que le dossier n'est pas complet, cette période n'étant pas comprise dans les 210 jours prévus pour la DCP (article 91 du Règlement n° 78).

Deux périodes d'échange entre le demandeur d'AMM et les autorités compétentes sont possibles. Chaque période de questions peut durer 90 jours maximum, soit un maximum de 180 jours qui ne sont pas compris dans les 210 jours de procédure de DCP (article 94, 95 du règlement n° 78)

Le délai global pour la procédure décentralisée est donc de 17 mois maximum (voir *Figure 7*).

d. Procédure de reconnaissance mutuelle

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, un médicament est déjà autorisé dans un membre de référence. Ensuite, lorsque le titulaire d'AMM de ce médicament soumet son dossier de demande d'AMM dans d'autres États membres, il bénéficie d'une procédure simplifiée et obtient une AMM si le rapport bénéfice/risque de son médicament est favorable.

Il s'agit d'une soumission successive d'abord dans l'État de référence, puis dans le(s) État(s) de reconnaissance. Cette procédure se déroule selon une durée qui n'excède pas les 210 jours dans l'État de référence et les 90 jours dans le(s) État(s) de reconnaissance (hors suspension d'horloge pour répondre à des questions).

Une période de 90 jours peut être octroyée en amont au demandeur d'AMM si l'autorité compétente se rends compte que le dossier n'est pas complet, cette période n'est pas comprise dans les 210 jours prévus pour la MRP (article 50 du Règlement n° 78).

Deux périodes d'échange entre le demandeur d'AMM et l'autorité compétente de l'État membre de référence sont possibles dans le cadre d'une MRP. Chaque période de questions peut durer 90 jours maximum, soit un maximum de 180 jours non compris dans les 210 jours de procédure de MRP (article 54, 55 du règlement n° 78).

Par conséquent, la première étape de demande d'AMM dans le cadre d'une MRP est d'environ 17 mois maximum (voir *Figure 7*).

Lors de la deuxième étape de la procédure pour le(s) État(s) membre(s) concerné(s), il y a une seule période possible de dialogue entre le demandeur d'AMM et les autorités compétentes de(s) État(s) membre(s) concerné(s), le délai de réponse ne devant pas dépasser 90 jours et cette période n'étant pas comptée dans les 90 jours de MRP pour le(s) État(s) membre(s) concerné(s) (article 72 du règlement n°78). Cela signifie que pour la deuxième étape de la procédure de reconnaissance mutuelle, environ 7 mois maximum de procédure est comptée (voir *Figure 7*).

Ainsi, le délai global pour la procédure de reconnaissance mutuelle est donc de 24 mois maximum (voir *Figure 7*).

La *Figure 6* ci-dessous permet de comprendre la mise en place des différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché dans le temps.

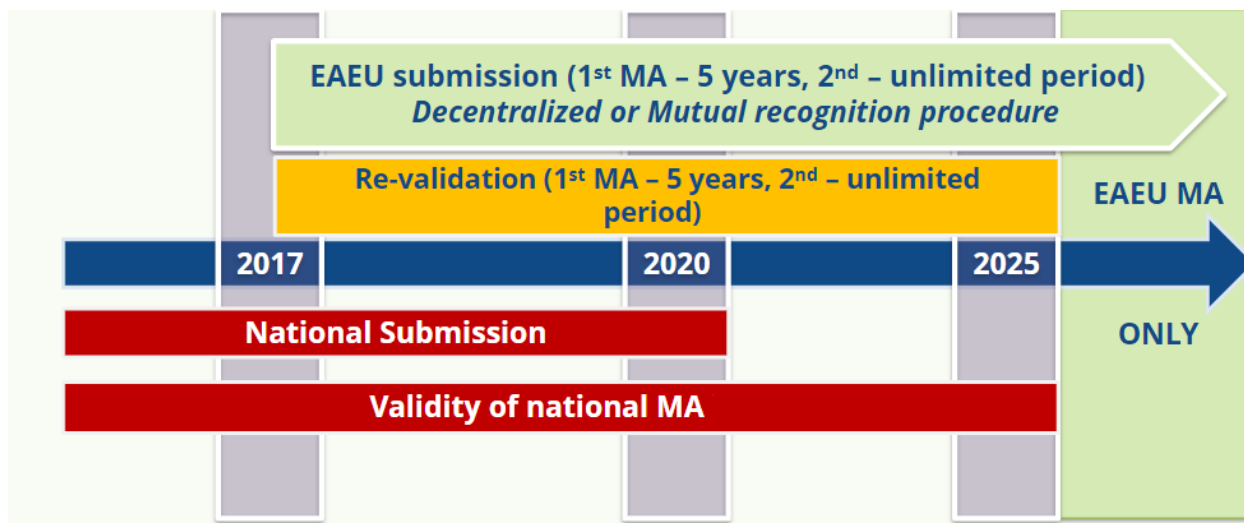


Figure 6: Échéances des différentes AMM dans l'UEEA (1)

e. Cas particulier : la ré-attestation (ou re-validation)

Il existe une procédure spéciale pour mettre l'AMM des médicaments **déjà autorisés** dans les États membres de l'Union **en conformité avec les exigences de l'UEEA** et ceci avant le 31 décembre 2025. Il s'agit de la procédure de re-attestation, règlementée par le chapitre XIII du Règlement n° 78.

Le principe est que si un médicament est autorisé dans plus d'un État membre, le demandeur doit choisir celui qui sera l'État de référence ; dans les autres États, la mise à jour de l'AMM sera effectuée selon le modèle de MRP.

La durée maximale de cette procédure est de 100 jours (article 173 du règlement n° 78) (hors suspension d'horloge pour répondre à des questions).

Cependant si le dossier de ré-attestation n'est pas complet, les autorités compétentes donnent 90 jours au demandeur d'AMM pour rassembler les pièces manquantes, cette période n'étant pas comprise dans les 100 jours de la procédure de ré-attestation (article 176 du règlement n° 78).

Par ailleurs, une période de 90 jours, non comptée dans les 100 jours de procédure, est accordée en cas de questions et réponses entre le demandeur d'AMM et l'autorité compétente de l'Etat membre de référence (article 177 du règlement n° 78).

Cette procédure dure donc au total 10 mois maximum (voir *Figure 7*).

Suite à l'acceptation de de la procédure de ré-attestation dans l'État membre de référence, une procédure de reconnaissance mutuelle est appliquée avec une évaluation du dossier de demande de ré-attestation d'une durée de 90 jours maximum. Une période de 90 jours maximum d'échange entre le titulaire d'AMM et les autorités compétentes des États membres concernés pourra être appliquée. Cette procédure de MRP dure donc au total 6 mois maximum (voir *Figure 7*).

Aussi, cette ré-attestation dans un État de référence puis dans le(s) État(s) membre(s) concerné(s) dure au maximum 16 mois

La *figure 7*, ci-dessous permet de comparer les différentes chronologies maximales de chaque procédure de l'UEEA. Elle met aussi en avant les différentes phases de chaque procédure.

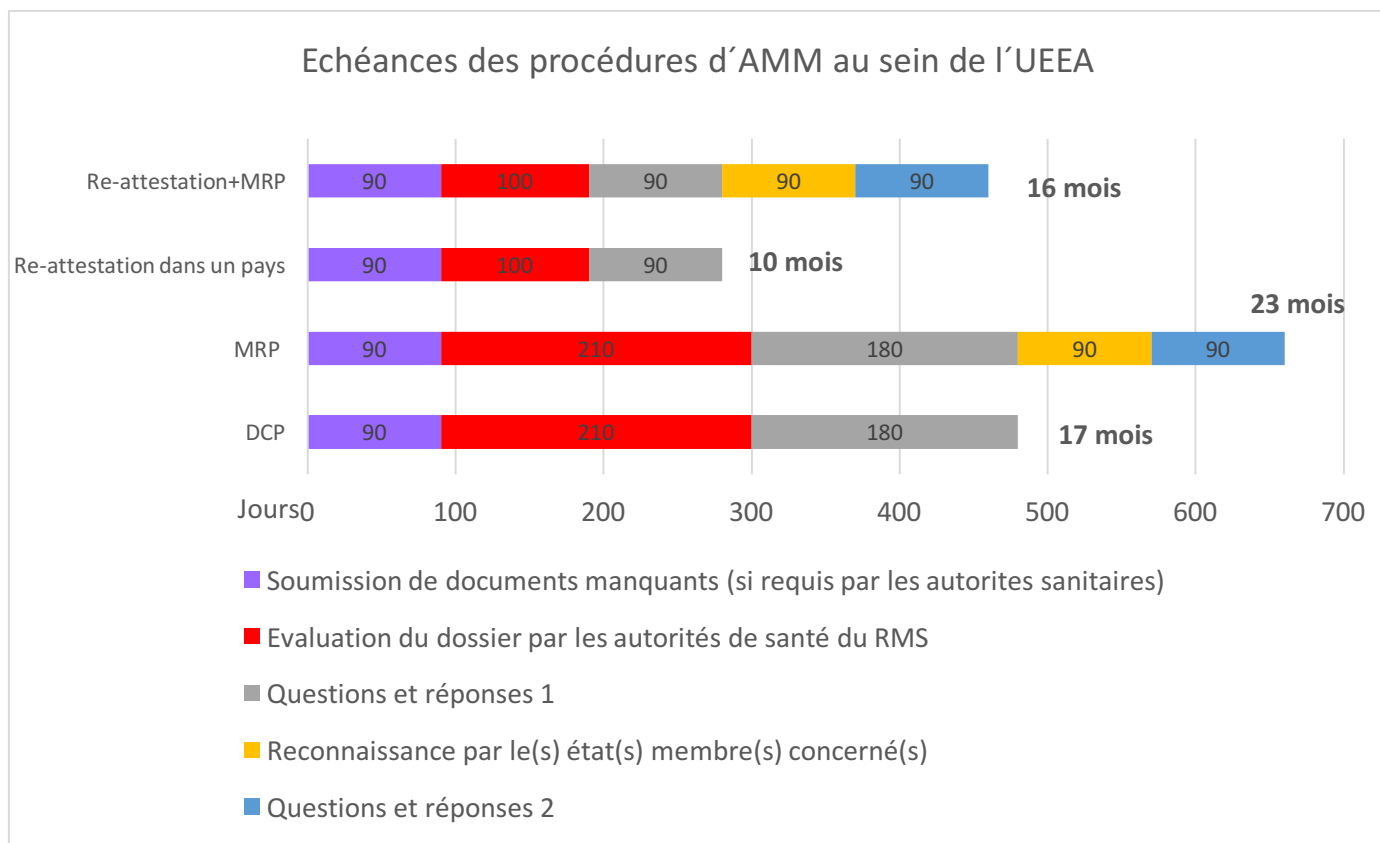


Figure 7: Échéances des procédures d'AMM au sein de l'UEEA

Dans cette première partie, la création d'un marché pharmaceutique commun aux membres de l'UEEA a été explicitée ainsi que les nouvelles particularités de l'AMM de celui-ci.

Dans la deuxième partie, la présentation du cas appliqué d'une procédure de ré-attestation et son organisation seront expliqués. Les exigences relatives au dossier de demande d'AMM et les défis rencontrés pour l'élaboration du Module 1 seront plus particulièrement présentés.

II. Application de la procédure de ré-attestation d'un médicament au sein de l'Union économique eurasienne (UEEA)

A. Présentation du cas appliqué sur la procédure de ré-attestation

1. Description du cas appliqué

Ce cas concerne une grande entreprise pharmaceutique, dont plusieurs médicaments ont une AMM nationale dans certains États membres de l'Union. Afin d'être en règle avec la nouvelle réglementation de l'Union qui ordonne une harmonisation des dossiers d'AMM nationaux avant le 31 décembre 2025, cette compagnie a du donc utiliser la procédure de ré-attestation décrite précédemment. La description de ce cas porte sur l'un des cinq médicaments choisis dans un premier temps pour passer cette procédure de ré-attestation. Ce médicament est appelé *Médicament X*.

Il présente la particularité d'avoir obtenu une AMM de l'Union Européenne dans le cadre d'une procédure centralisée.

Au sein de l'Union économique eurasienne, il a une AMM nationale en Russie depuis le 25 septembre 2014, au Kazakhstan depuis le 8 septembre 2015 et Biélorussie depuis décembre 2020.

Ce médicament est déjà donc commercialisé dans trois pays de l'Union via une procédure nationale valable jusqu'au 31 décembre 2025. Selon l'article 2 du Règlement n° 78, le *Médicament X* doit donc faire l'objet d'une ré-attestation afin d'avoir un dossier d'AMM en conformité avec les exigences de l'UEEA.

Cette grande entreprise pharmaceutique possède une filiale en Russie, en Biélorussie et au Kazakhstan. La filiale russe est celle qui coordonne le projet. Au sein de ce laboratoire, les équipes globales auront elles un rôle de coordination et de support pour les filiales notamment au niveau de la documentation.

2. Retard dans le lancement des procédures d'AMM dans l'UEEA

Le marché commun des médicaments a été officiellement lancé au sein de l'UEEA le **6 mai 2017** (32). Mais, c'est seulement en **2018**, que les premières soumissions via les procédures de l'UEEA ont été appliquées au Kazakhstan au format PDF.

D'après le point 1.2.1 de l'annexe 1 du Règlement n° 78, plusieurs formats pour la soumission du dossier en version électronique étant acceptés (*.doc, *.docx, *.PDF).

Cependant cette soumission n'était pas complètement alignée avec les principes d'harmonisation de l'UEEA vu que les autorités compétentes du Kazakhstan n'étaient pas prêtes à accepter le dossier au format électronique CTD (eCTD) requis par l'UEEA et exigeant un système informatique intégré.

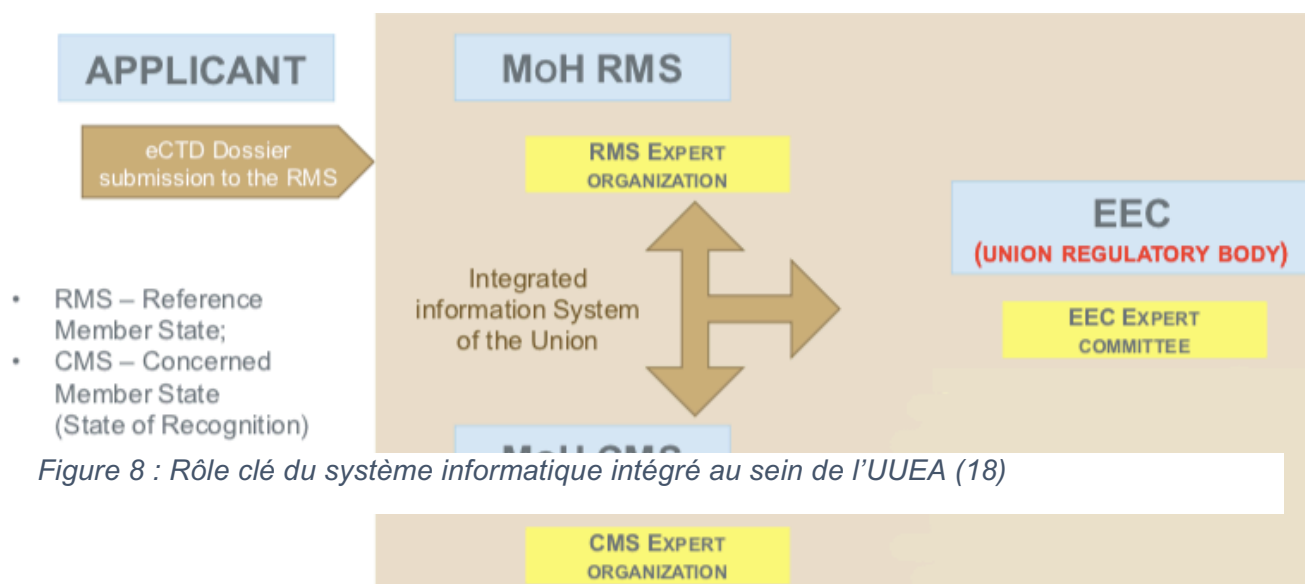
En effet, selon l'article 14 du Règlement n° 78, « *À la réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, de la confirmation (renouvellement) de l'autorisation de mise sur le marché, d'une modification de l'autorisation de mise sur le marché ou des procédures liées à l'autorisation, l'autorité compétente de l'État membre de référence attribue à la demande un numéro de demande unique généré au moyen du système d'information de l'Union intégré (ci-après dénommé "système intégré") et communique le numéro attribué au demandeur.* »

Ce système intégré est un des processus clés du marché unique des médicaments et en particulier, il permet de déposer et de traiter les demandes sous forme électronique et facilite la communication entre les autorités compétentes (33). De manière plus générale, le système intégré est destiné à assurer l'échange interétatique de données et de documents électroniques dans le cadre de l'Union économique eurasiennne, la création de ressources d'information communes à tous les États membres, la mise en œuvre de processus communs, ainsi qu'à assurer le fonctionnement des organes de l'UEEA. (34)

C'est seulement en **avril 2019** (35), lors de la conférence tenue par le ministère de la santé russe, que les autorités compétentes russes ont annoncé qu'il était possible d'accepter le dossier suivant le format UEEA, car le système informatique requis pour

accepter le dossier eCTD demandé par l'UEEA avait passé les étapes de validation requises.

En **octobre 2019**, c'était au tour des autorités compétentes biélorussiennes d'annoncer officiellement qu'elles étaient prêtes à accepter les demandes d'autorisation de mise sur le marché via le format exigé par l'UEEA.



3. Introduction à propos de la ré-attestation

Comme vu dans la première partie, la ré-attestation est une procédure qui conduit à un dossier d'AMM harmonisé d'un médicament dans les pays respectifs de l'UEEA dans lequel il a déjà été approuvé auparavant.




Il est utile de rappeler qu'une ré-attestation est suivie d'une procédure de reconnaissance mutuelle si plusieurs pays veulent avoir leur dossier d'AMM d'un même médicament harmonisé selon les règles de l'UEEA (article 174 du Règlement n° 78).

Pour le *Médicament X*, la procédure de mise en conformité a comporté **deux étapes consécutives**, d'abord la ré-attestation dans l'État membre de référence puis elle se poursuit par une MRP dans les autres États membres concernés.

La procédure a donc débuté par la demande de ré-attestation en Russie en tant qu'État membre de référence définit comme l'«*État membre chargé d'établir un rapport d'évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité d'un médicament sur la base des résultats de l'évaluation de ce médicament, conformément aux dispositions du règlement n° 78* » (22). Les raisons pour laquelle la Russie a été choisi en tant qu'État membre de référence étaient liées au fait que :

- du point de vue économique il s'agit du marché le plus important ;
- du point de vue réglementaire, elle est l'un des États membres de l'Union avec le niveau de réglementation pharmaceutique le plus avancé et le pays où toutes les formes et doses du *Médicament X* ont une AMM.

La procédure s'est ensuite poursuivie par une MRP en parallèle dans deux autres États membres qui sont la Biélorussie et le Kazakhstan

Etat membre de référence	Etats membres concernés
Russie 	Kazakhstan 
	Biélorussie 

Aussi, pour la procédure de ré-attestation il existe deux cas de validité d'AMM ((Article 181 du Règlement n° 78) :

- une durée « illimitée » lorsque le médicament a été autorisé dans au moins 3 États membres pendant minimum 5 ans ;

- une validité de 5 ans, avec renouvellement pour une durée illimitée si aucune objection n'y est faite.

Dans le cas du *Médicament X*, déjà autorisé en Russie, en Biélorussie et au Kazakhstan et ce depuis moins de 5 ans, l'approbation de la ré-attestation, devrait conduire l'autorité compétente de la Russie en tant qu'État membre de référence, à délivrer l'AMM du *Médicament X* pour une durée de validité de 5 ans.

La soumission du dossier pour la ré-attestation auprès de l'**État membre de référence**, la Russie, a été faite le **17 janvier 2021**. Ainsi, si la procédure de ré-attestation suit la chronologie prévue de 280 jours (voir *Figure 7*) alors la compagnie peut approximativement estimer qu'en septembre 2021, soit 9 mois après, les autorités compétentes russes approuvent le dossier d'AMM du *Médicament X* pour sa ré-attestation. La date d'approbation de l'AMM harmonisée serait donc en septembre 2021 et la « date d'expiration » de l'AMM serait en septembre 2026 (+ 5 ans).

Après l'approbation dans l'État de référence, les **États membres concernés** (la Biélorussie et le Kazakhstan) débuteront une procédure de reconnaissance mutuelle. Si les autorités compétentes des deux États membres concernés reconnaissent également le dossier alors ils doivent également délivrer chacun leur propre d'AMM pour le *Médicament X* (*article 77 du Règlement n° 78*).

Si la chronologie maximale de la MRP proposée dans la *figure 7* est suivie alors les États membres concernés devraient délivrer une AMM 6 mois plus tard, c'est à dire en mars 2022 et celles-ci expireront en mars 2027 (+5 ans).

4. Exigences relatives au dossier

a. Présentation

Le dossier de ré-attestation doit être au format Common Technical Document (CTD) présenté dans l'annexe 1 du Règlement n° 78.

Le format CTD requis (Annexe 1, Règlement n° 78) permet de réduire les ressources et le temps nécessaires à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que de faciliter la préparation de son format électronique (eCTD).

Il est organisé en cinq modules dont le module 1, propre à chaque État membre puis les modules 2, 3, 4, 5 qui sont destinés à être communs aux cinq États membres de l'Union:

- le **module 1** composé des données administratives et propositions relatives à l'information sur le médicament ;
- le **module 2** composé des synthèses des données relatives à la qualité et aux données précliniques et cliniques ;
- le **module 3** est composé des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini ;
- le **module 4** est composé des données non cliniques ;
- le **module 5** est composé des données cliniques d'efficacité et de sécurité.

La traduction en langue russe est requise pour (note de l'Annexe 4 de la Résolution n° 78) :

- le module 1 (sauf pour le point 1.6.3 qui peut être remis en anglais)
- le module 2
- certaines parties du module 3

Les modules 4 et 5 peuvent être fournis en anglais.

La figure suivant est une représentation schématique du dossier CTD.

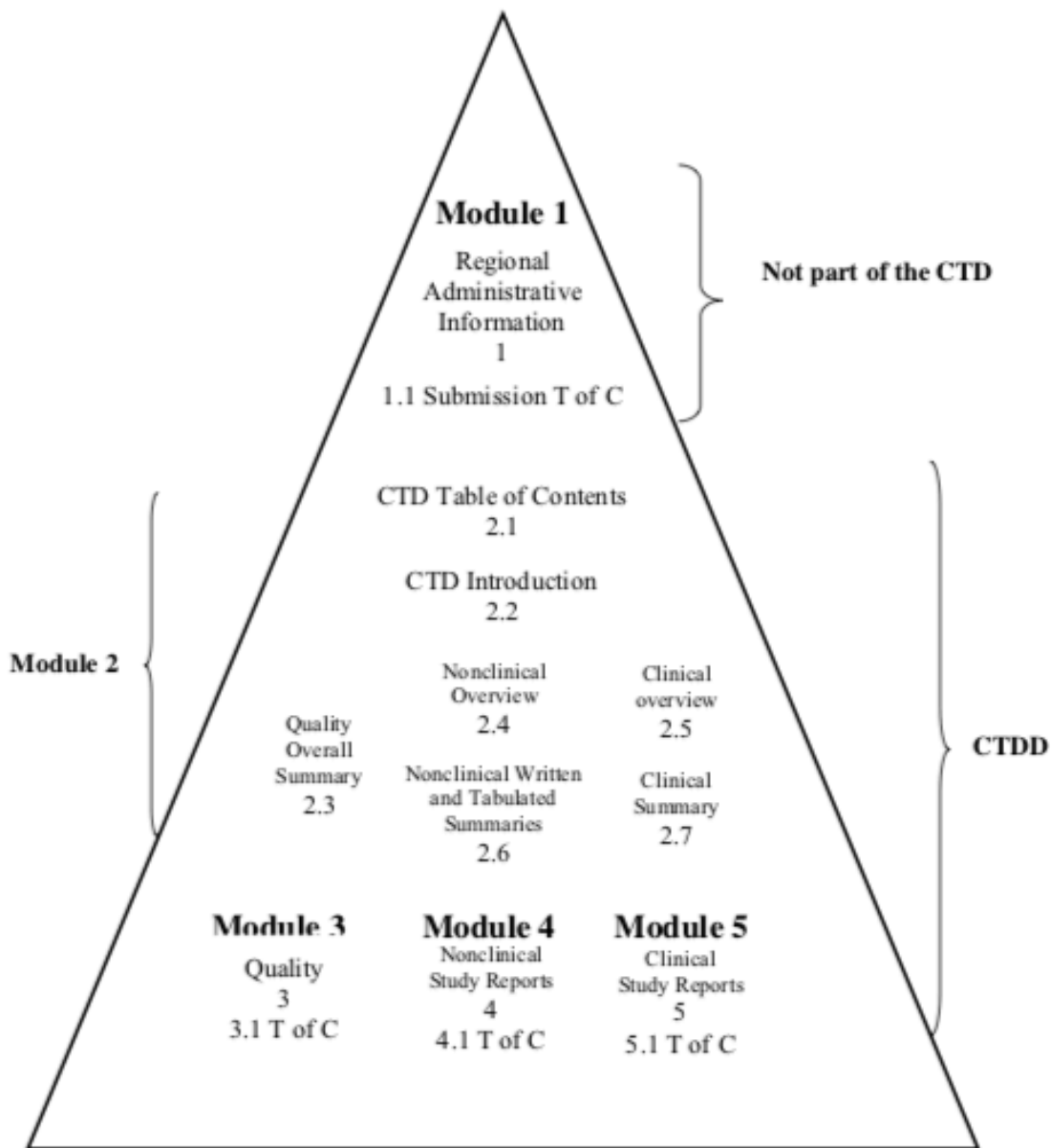


Figure 9: Représentation schématique de l'organisation du CTD (22)

b. Présentation du Module 1

Le module 1 est la partie administrative du dossier, composé de quarante-cinq documents et est spécifique à chaque pays. Sa réalisation demande une mobilisation des équipes locales et globales des affaires règlementaires.

Les exigences en matière de documentation (contenu, numérotation) sont définies par l'annexe 1 du Règlement n° 78 et doivent répondre au plan suivant :

- 1.1. Table des matières
- 1.2. Documentation générale
- 1.3. Résumé des caractéristiques du produit, guide du médicament, étiquetage
- 1.4. Informations sur le statut réglementaire d'un médicament dans d'autres pays
- 1.5. Documents relatifs à la qualité
- 1.6. Documents sur la fabrication
- 1.7. Informations sur les experts
- 1.8. Exigences spécifiques pour différents types d'applications
- 1.9. Documentation du demandeur pour l'évaluation des risques environnementaux
- 1.10. Informations relatives aux activités de pharmacovigilance du demandeur dans un État membre
- 1.11. Copies des documents confirmant l'enregistrement du nom de marque

Comme vu précédemment, le module 1 doit être fourni au format papier et électronique aux autorités compétentes de l'État membre de référence (article 175 du Règlement n° 78) et sous forme électronique pour celles des États membres concernés (article 66 du Règlement n° 78).

Lors de la compilation de la documentation du module 1, il n'est pas permis de laisser des sections vides. Si un document n'est pas disponible, ou si le titulaire de l'AMM ne

veut pas le partager avec les autorités compétentes, alors une déclaration doit expliquer pourquoi la section n'est pas remplie.

Le fait de devoir justifier le fait qu'un document n'est pas présent est basé sur l'expérience personnelle de l'équipe locale des affaires réglementaires du laboratoire pharmaceutique qui soumet le *Médicament X* à une re-attestation.

D'ailleurs les autorités compétentes ont émis des recommandations selon lesquelles "*si le demandeur décide de ne pas fournir un document alors que celui-ci est requis, il est nécessaire de fournir une explication de non-fourniture d'informations* », comme cela a également été annoncé lors de conférences et séminaires précédents de l'UEEA.

On note que des changements ont été opérés dans le Règlement n° 78. Les documents normatifs ont été transféré du module 3 au module 1 sous un nouveau point 1.5.7. En effet, ces documents relatifs à la qualité étaient avant le nouveau règlement, demandés dans le Module 3 du dossier de demande d'AMM et sont maintenant demandés dans le Module 1 du dossier.

Les documents normatifs selon les règles de l'UEEA sont basés sur les exigences nationales des pays de l'Union qui avait déjà en place des documents normatifs locaux. Seul le format a été modifié, mais le contenu est le même.

c. Présentation du Module 2

Les exigences en matière de documentation du module 2 et leur numérotation sont définies par l'annexe 1 du Règlement n° 78 et doivent répondre au plan suivant :

- 2.1. Table des matières des modules 2 à 5
- 2.2. Introduction au CTD
- 2.3. Résumé global de la qualité (QoS)
- 2.4. Résumé non clinique
- 2.5. Résumé clinique
- 2.6. Résumé détaillé non-clinique
- 2.7. Résumé clinique détaillé

Ce module vise à synthétiser les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et les données cliniques présentées dans les modules 3 à 5 du dossier d'autorisation de mise sur le marché, et à fournir les conclusions d'experts sous forme de rapports qui croisent les informations rencontrées dans la documentation principale présentée dans le module 3 (qualité), le module 4 (documentation non clinique) et le module 5 (documentation clinique).

Le point important de ce module est le résumé global de la qualité (QoS) que le pôle CMC des affaires réglementaires doit écrire et qui doit être commandé par l'équipe globale en avance pour l'avoir dans le dossier d'AMM en temps voulu. Il doit permettre à l'évaluateur qualité d'avoir une vue d'ensemble sur le Module 3

Les résumés détaillés et non détaillés doivent être conformes aux principes et exigences de base énoncés dans le Règlement n° 78, Annexe 1.

d. Présentation du Module 3

Les exigences en matière de documentation du module 3 et leur numérotation sont définies par l'annexe 1 du Règlement n° 78 et doivent répondre au plan suivant :

- 3.1. Table des matières du module 3
- 3.2. Principes et exigences de base
- **3.2.S. Substance active**
 - 3.2.S.1. Informations générales et informations relatives aux matières de départ et aux matières premières
 - 3.2.S.2. Processus de fabrication de la substance active
 - 3.2.S.3. Caractérisation de la substance active
 - 3.2.S.4. Contrôle de la substance active
 - 3.2.S.5. Normes ou matériaux de référence
 - 3.2.S.6. Conditionnement et système de fermeture
 - 3.2.S.7. Stabilité
- **3.2.P. Produit fini**
 - 3.2.P.1. Description et composition du médicament fini
 - 3.2.P.2. Développement pharmaceutique
 - 3.2.P.3. Processus de fabrication du produit fini
 - 3.2.P.4. Contrôle des excipients
 - 3.2.P.5. Contrôle du produit fini
 - 3.2.P.6. Normes ou matériaux de référence
 - 3.2.P.7. Conditionnement et système de fermeture
 - 3.2.P.8. Stabilité du produit fini
- **3.2.A Annexes**
 - 3.2.A.1. Installations et équipements
 - 3.2.A.2. Évaluation de la sécurité des agents adventices
 - 3.2.A.3. Nouveaux excipients
- **3.2.R Regional Information**
 - 3.2.R.1. Fichier maître du site de fabrication
 - 3.2.R.2. Schéma de validation du procédé pour le produit pharmaceutique
 - 3.2.R.3. Dernier examen de la qualité du médicament fini
 - 3.2.R.4. Manuel de qualité ou manuel du laboratoire de contrôle de la qualité du fabricant
 - 3.2.R.5. Liste des procédures d'essai appliquées par le laboratoire de contrôle de la qualité du fabricant.

La partie 3.2.S porte sur la substance active, la partie 3.2.P, porte sur le produit fini et chaque partie contient toutes les informations relatives à la substance active ou au produit fini.

Au point 3.2.A on trouve des sections comportant les lettres « A », celles-ci s'apparentent à des informations sur les installations et les équipements de l'usine, les agents biologiques potentiellement contaminants et les nouveaux excipients.

Pour la section 3.2.R, c'est un contenu spécifique pour chaque région en fonction des exigences du pays ou de la zone géographique.

L'objectif du module 3 est de présenter les données sur la qualité des médicaments de manière ordonnée et transparente. Il est ce à quoi le procédé de fabrication, le contrôle de matières premières devront se conformer, cette conformité étant une garantie de la qualité du médicament et une condition de sa sécurité et de son efficacité.

e. Présentation du Module 4

Le module 4 est le module d'études non cliniques, c'est-à-dire le module qui traite de l'utilisation du médicament chez les animaux avant l'administration chez l'Homme.

Les exigences en matière de documentation du module 4 et leur numérotation sont définies par l'annexe 1 du Règlement n° 78 et doivent répondre au plan suivant :

- 4.1. Table des matières du module 4
- 4.2. Rapports non-cliniques (précliniques)
 - 4.2.1. Pharmacologie
 - 4.2.2. Pharmacocinétique
 - 4.2.3. Toxicologie

Lors des essais précliniques, le médicament candidat est testé grâce à des études de pharmacologie qui permettent d'en savoir plus sur le mécanisme d'action et l'activité du

produit, des études pharmacocinétiques qui permettent d'étudier le comportement du produit dans l'organisme (ADME), et enfin des études de toxicologie qui permettent d'identifier les organes cibles du produit et ses doses de toxicité.

L'objectif des études précliniques qui constituent le module 4 est de prouver la sécurité d'utilisation du médicament avant de commencer les études chez l'Homme.

f. Présentation du Module 5

Le module 5 est le module des études cliniques. Il traite de l'utilisation du médicament chez l'Homme. L'objectif des études incluses dans ce module est de prouver l'efficacité du médicament.

Les exigences en matière de documentation du module 5 et chacune de leur numérotation sont définies par l'annexe 1 du Règlement n° 78 et doivent répondre au plan suivant :

- 5.1. Table des matières du module 5
- 5.2. Contenu : principes et exigences de base
- 5.3. Rapports cliniques
 - 5.3.1. Rapports d'études biopharmaceutiques
 - 5.3.2. Rapports d'études relatives à la pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
 - 5.3.3. Rapports d'études de pharmacocinétique humaine
 - 5.3.4. Rapports d'études pharmacodynamiques humaines
 - 5.3.5. Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
 - 5.3.6. Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
 - 5.3.7. Formulaires de rapports de cas et listes de patients individuels

L'objectif du laboratoire, à travers ce module 5, est de prouver l'efficacité du médicament par des études cliniques qui comparent le médicament à un placebo ou à un traitement

de référence. S'il est prouvé qu'il est efficace, qu'il répond aux critères de qualité et de sécurité, et que son rapport bénéfices/risques est favorable alors il se verra accorder une autorisation de mise sur le marché.

Dans le cas du *Médicament X*, selon l'article 36 du Règlement n° 78, nul besoin pour le demandeur d'AMM d'effectuer des essais cliniques entièrement ou partiellement dans les pays membres de l'Union économique eurasiennne, car ils ont été réalisés conformément à la législation des États membres et sur leur territoire avant le 1^{er} janvier 2016 (sur la base de la date de la dernière visite du dernier patient (volontaire)) ou étaient en cours au 1^{er} janvier 2016 (le recrutement des patients (volontaires) pour ces études aurait dû être achevé à cette date).

B. Organisation autour de la stratégie de ré-attestation

1. Description de la stratégie du laboratoire et mise en place d'une équipe dédiée

- **Principe de la stratégie de ré-attestation**

Comme dit précédemment et en accord avec l'article 2 du Règlement n° 78, les titulaires d'AMM ont jusqu'au 31 décembre 2025 pour mettre la procédure de ré-attestation en application.

La stratégie adoptée par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM du *Médicament X* a consisté à répartir cette procédure de ré-attestation en cinq vagues successives de médicaments, afin d'en faciliter le processus.

Chaque vague est composée de nombreux médicaments. Une vague correspond à une année. C'est à dire que pour la vague 1 en 2021, ce laboratoire va suivre une procédure de re-attestation pour cinq médicaments. En 2022, pour la vague 2, le laboratoire suivra la procédure de re-attestation pour moins de 10 médicaments et ce schéma là sera suivi jusqu'en 2025.

Le nombre de médicaments inclu par vague et leur repartition n'est pas évalué sur des critères au hasard, mais selon des critères basés sur les conclusions logiques faites par les responsables locaux des affaires réglementaires sur la base de la législation de l'UEEA.

Parmi eux, nous pouvons noter que le médicament ne doit pas être associé à des dispositifs médicaux, la disponibilité du dossier CTD, les variations importantes non planifiées, la disponibilité du certificat de BPF.

- **Mises-en place d'une équipe dédiée à la ré-attestation**

La mise en place d'une équipe de travail est importante pour répondre à l'enjeu de mener à bien cette procédure.

De nombreuses tâches sont en effet demandées à l'équipe :

- planifier la soumission réglementaire ;
- compiler le contenu et publier le dossier de soumission ;
- suivre la disponibilité des documents et gérer la question relative à la demande de la mise en conformité de l'AMM ;
- effectuer un contrôle de la qualité du dossier de soumission publié ;
- préparer l'envoi du dossier et le soumettre aux autorités compétentes.

On observe que pour ce projet, il est important d'assigner un rôle à chacun puisque ce processus de ré-attestation est nouveau. Une équipe est constituée pour un médicament mais certaines personnes peuvent intervenir dans plusieurs équipes.

Pour chaque médicament, l'équipe est composée d'une équipe coordinatrice de projet, d'une équipe réglementaire globale et d'une équipe réglementaire locale.

- **L'équipe coordinatrice de projet** a pour mission de gérer l'ensemble de la procédure de ré-attestation au cours des cinq prochaines années. Son but est de développer une stratégie efficace commune pour soutenir les équipes réglementaires globales et locales de chaque médicament qui vont subir une ré-attestation.
- **L'équipe réglementaire globale** est responsable de définir le contenu de la soumission et de la coordination de la ré-attestation pour son médicament. Elle est chargée de tenir à jour l'avancement du contenu du dossier de demande de mise en conformité du dossier d'AMM, elle est également chargée d'assurer la cohésion finale dans le contenu et le format et de respecter la date limite de soumission.
- **L'équipe réglementaire locale** que l'entreprise doit avoir dans une filiale située dans au moins un des États membres de l'Union. Dans cette filiale, une personne

a été choisie pour être celle en relation avec les autorités compétentes. Elle est chargée de fournir aux équipes globales la liste des documents exigés par les autorités. Aussi elle doit s'occuper de certaines parties du dossier comme les maquettes, le RCP et la notice en russe, des documents normatifs et la soumission du dossier aux autorités compétentes.

2. Critères de sélection des médicaments dans la première vague de ré-attestation

a. Les médicaments ne doivent pas être associés à des dispositifs médicaux

Concernant le fait que le médicament ne doit pas être associé à des dispositifs médicaux, il est prévu dans la législation de l'UEEA (article 187 du Règlement n° 78) que "*Lorsque la présentation d'un médicament contient des composants de dispositifs médicaux, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir des informations sur ces composants. En outre, lorsqu'un dispositif médical est de nature complexe ou qu'il s'agit d'un système de délivrance complexe, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir un rapport d'évaluation de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité de ce dispositif médical du point de vue de son impact sur les caractéristiques cliniques d'un médicament dans son ensemble*".

Cela signifie que, premièrement, l'autorisation du ou des dispositifs médicaux est nécessaire conformément aux exigences de l'UEEA et que seulement après cette première étape la ré-attestation du médicament peut être lancée.

Cela implique donc le fait d'identifier quel type de dispositif est un dispositif médical, s'il doit être autorisé séparément etc... Face à cette exigence, on note qu'il existe des "critères de classification des produits en tant que dispositifs médicaux au sein de l'Union

économique eurasienne", mais qu'ils étaient en cours de révision au moment de cette procédure.

Par conséquent, les médicaments combinés n'ont pas été inclus dans la première vague pour la liste des demandes de ré-attestation de l'UEEA.

b. Disponibilité du dossier CTD

La disponibilité des dossiers CTD des médicaments déjà approuvés dans des pays de l'Union, mais qui doivent être harmonisés est également basé sur l'article 25 du Règlement n° 78 selon lequel *"les exigences relatives aux documents et renseignements à inclure dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché au format de document technique commun"*.

La disponibilité du dossier varie en fonction de deux cas : si le médicament est soumis à une extension d'AMM ou non. Cette dernière étant faite dans le cas d'une MRP dans un État membre concerné où le médicament n'avait pas été approuvé auparavant.

Si **aucune demande d'extension d'AMM**, dans le cadre de la procédure de ré-attestation de l'UEEA n'est faite, alors l'article 175 du Règlement n° 78 permet de soumettre uniquement les modules 1-3 dans la structure CTD, et les rapports cliniques/non cliniques disponibles pourraient être soumis dans les modules 4-5 sans structure CTD : *« Toutes les données disponibles sur les études cliniques et non cliniques réalisées avant l'entrée en vigueur de l'accord, comme prévu au paragraphe 36 de ces règles, sont soumises dans ce cas dans les modules 4 et 5 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sous la forme de rapports appropriés sans qu'il soit obligatoire de les mettre en conformité avec les exigences de l'Union. »*

Si une **extension d'AMM est prévue** alors l'ensemble des Modules 1 à 5 du dossier devront être en format CTD pour être soumis (article 182 du Règlement n° 78).

Au sein de la compagnie pharmaceutique, deux cas vont être considérés comme de futurs défis : le cas de ré-attestation de « vieux » médicaments sans demande d'extension d'AMM et le cas de ré-attestation de « vieux » médicaments avec demande d'extension d'AMM.

- **Cas de ré-attestation de « vieux » médicaments sans demande d'extension d'AMM**

On entend par « vieux médicament », un médicament dont le dossier de demande d'AMM soumis aux autorités sanitaires est antérieur à l'obligation du format CTD.

C'est pour cela qu'un des défis futurs sera en effet la procédure de ré-attestation de certains « vieux » médicaments avec un dossier d'AMM non conforme au format CTD. Ce cas se présente car le format CTD n'a pas toujours été requis et en Russie par exemple il a été mis en place seulement le 1^{er} Janvier 2016.

Dans ce cas, il faudra ici s'appuyer sur l'ancienne documentation non CTD des « vieux médicaments », et compiler les informations correspondantes aux modules 1-3 au format demandé. Les informations non cliniques et cliniques provenant de l'ancienne documentation seront fournies telles quelles sans format CTD.

Ainsi, l'objectif pour les médicaments qui n'ont pas le format CTD sera de restructurer le dossier existant. Dans l'hypothèse de l'absence de certaines sections il s'agira de préparer et de soumettre une déclaration indiquant pourquoi la section est vide.

Cette étape est un grand défi, car c'est encore une nouveauté pour les titulaires d'AMM de « vieux médicaments » dans les États de l'UEEA et l'acceptation de cette stratégie par leurs autorités compétentes est incertaine.

- **Cas de ré-attestation de « vieux » médicaments avec demande d'extension d'AMM**

Comme vu précédemment, si une extension d'AMM est demandée, alors les cinq modules doivent être soumis au format CTD.

Dans le cas d'un « vieux médicament », il faut savoir que tous ses modules ne seront pas forcément disponibles et qu'une collaboration parmi tous les départements d'affaires réglementaires à travers le monde sera nécessaire en vue de commencer une activité de création de modules. La création de modules conforme au format CTD implique en amont un effort supplémentaire de travail, de l'argent et beaucoup de temps, c'est pour cela qu'une réflexion sur l'intérêt commercial du médicament est promordiale.

Par conséquent, en fonction de la disponibilité des modules, certains médicaments dont le dossier était complet en format CTD ont été choisis lors de la première vague de 2020.

Pour les titulaires d'AMM de ces « vieux médicaments », une phase de soumission pilote sera nécessaire afin d'acquérir de l'expérience sur la manière dont le dossier des anciens médicaments pourrait être accepté par les autorités compétentes pour la procédure de ré-attestation.

c. Variations importantes de la partie CMC ou de l'étiquetage non planifiées

Un autre critère clé est la soumission de variation évoquée dans l'article 171 du Règlement n° 78, en effet, *«au cours du déclenchement de la procédure de mise en conformité avec les exigences de l'Union (ré-attestation), le demandeur confirme par écrit que les documents et les renseignements figurant dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans le format CTD sont identiques dans leur contenu au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et ne contiennent pas de modifications ayant une incidence sur la qualité, l'efficacité, la sécurité ou le rapport bénéfice/risque du médicament.»*

Cela signifie que toutes les variations importantes du dossier d'AMM (comme la mise à jour de l'étiquetage, le transfert de site ou la modification du titulaire d'AMM, etc) doivent être soumises avant la procédure de ré-attestation ou lorsque celle-ci est totalement terminée dans l'État membre de référence ainsi que dans les États membres concernés.

En effet, d'après l'article 178 du Règlement n° 78, l'autorité compétente ne procédera pas à la réévaluation du profil bénéfices-risques dans le cadre de la ré-attestation. La réévaluation du profil bénéfices-risques ne sera effectuée que si le médicament est soumis à une extension d'AMM dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans le pays où le médicament n'a pas obtenu d'AMM.

Par conséquent, pour être en conformité avec cet article 171 et l'article 139 cité plus bas, une déclaration générale doit être préparée pour chaque soumission concernant le contenu du dossier afin de confirmer que les documents du dossier ne contiennent pas de modifications ayant un impact sur la qualité, l'efficacité, la sécurité et le rapport bénéfices-risques.

Comme la plupart des variations nécessitent une réévaluation du profil bénéfices-risques, alors selon l'article 171 du Règlement n° 78, ces variations ne peuvent pas être comprises dans la procédure de ré-attestation ou être soumises en parallèle de celle-ci.

Cependant, il existe une liste de modifications mineures qui pourraient être soumises en parallèle de la ré-attestation, car, conformément à l'annexe 19, I Dispositions générales, 1.2 Définitions, *"une modification mineure de type IA est une modification qui n'a qu'un impact minimal, ou aucun impact du tout, sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné"*. La liste de ces modifications mineures figure à l'annexe II de l'annexe 19.

Ces variations de type IA pourraient donc être soumises en tant que dossier séparé parallèlement à la ré-attestation.

Même si cela est possible, la stratégie élaborée par le laboratoire pharmaceutique titulaire d'AMM du *Médicament X*, est d'éviter la soumission d'une nouvelle évaluation ou d'une variation car cela complique la procédure en elle-même et le département des affaires réglementaires attend d'acquérir suffisamment d'expérience afin d'envisager la soumission de variations en parallèle à la ré-attestation.

d. Disponibilité du certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication

Le certificat des BPF est exigé par le point 1.6.1 de l'annexe 1 du Règlement n° 78 qui exige un certificat de BPF: *"une copie dûment certifiée conforme d'un document valide délivré par l'autorité compétente de l'État membre, attestant la conformité du fabricant (site de fabrication) d'un médicament faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication de l'Union économique eurasienne soumises à l'approbation de la Commission (ci-après dénommées règles de bonnes pratiques de fabrication de l'Union)".*

Après s'être assuré qu'un médicament est éligible aux différents critères cités précédemment, un calendrier de la soumission de son dossier et une stratégie autour des exigences de l'élaboration du celui-ci doivent être établis.

3. Le défi de la mise en place d'une nouvelle documentation pour le module 1

a. Mises-en œuvre de la nouvelle documentation

Comme le projet de ré-attestation est une première dans la compagnie pharmaceutique, la mise en œuvre d'une documentation nouvelle permettant de compléter le module 1 est nécessaire.

Dans un souci de gain d'efficacité, il est stratégique de créer des modèles de document disponibles pour l'ensemble des personnes travaillant sur le projet de ré-attestation de différents médicaments.

Tous les modèles sont créés par l'équipe de stratégie réglementaire globale, examinés par les responsables locaux des affaires réglementaires et ensuite affichés sur une plateforme commune, qui permet de les stocker et de les récupérer facilement, afin de pouvoir

les remplir et les compiler pour n'importe quel dossier de médicaments ayant besoin d'être soumis à une ré-attestation.

L'objectif de cette création de modèles communs est d'être efficace en permettant un gain de temps pour les prochaines vagues de ré-attestation en les affichant sur une plateforme commune, et en facilitant leur utilisation en réalisant une documentation harmonisée. Cette méthode est également stratégique, car si les autorités compétentes font parvenir un retour sur le format de la documentation, il est alors aisé de la modifier directement sur cette plateforme et de toujours garder la documentation à jour pour toute la procédure de ré-attestation jusqu'au 31 décembre 2025.

b. Processus de la préparation de la documentation

Après la création d'un nouveau document, celui-ci doit être rempli selon les exigences demandées dans le Règlement n° 78 par la personne en charge du *Médicament X* au sein des affaires réglementaires globales. Cette personne peut appartenir à un des différents départements des affaires réglementaires tel que le département CMC, labelling, régional...

Une fois les documents dûment remplis et signés, le demandeur d'AMM va alimenter le dossier en fonction de leur statut. Certains documents devront être insérés dans le dossier comme **originaux** (le RCP et les notices en russe par exemple), ou une **copie** sera suffisante (comme le rapport sur le test de lisibilité) et enfin ils peuvent être demandés avec une **apostillation** (le certificat du produit pharmaceutique par exemple).

L'apostille certifie alors l'authenticité d'un document public, d'une signature ou d'un cachet. Le processus d'authentification est appelé apostille (35).

Dans le cas présent, l'apostille était requise vu que comme dit précédemment le laboratoire est basé en Allemagne et que celle-ci permet l'utilisation des documents fédéraux dans les États qui font partis de la Convention de La Haye (37).

Il est important de savoir que stratégiquement, il est préférable d'apostiller plusieurs documents en même temps pour gagner du temps, mais aussi pour économiser des ressources humaines et financières. Par ailleurs, tous ces processus d'apostille sont chronophages, il est donc important d'en tenir compte afin de respecter les délais de ré-attestation.

Le demandeur d'AMM pour l'élaboration du dossier, doit fournir des documents originaux, copies ou apostillés selon les modalités du tableau ci-dessous. La distribution de la documentation dans ces trois statuts provient de l'interprétation de la Réglementation n°78 par les équipes règlementaires et de leurs échanges avec les autorités compétentes. Aussi, il est à noter que chaque numéro attribué à chaque document vient de la numérotation faite dans l'annexe 1 du Règlement n° 78.

Document Original	Copie du document	Document apostillé
<p>1.3.1. RCP et notice en russe</p> <p>1.3.2. Maquettes</p> <p>1.5.7. Documents Normatifs</p> <p>1.6.6. Informations sur toute mesure réglementaire prise par l'autorité compétente en rapport avec le site de fabrication déclarée au cours des trois dernières années</p> <p>1.6.7. Lettre concernant la conformité de la fabrication aux BPF de l'UEEA (ou à l'UE mais pourraient également convenir à l'EAEU)</p> <p>1.6.8. Informations concernant les plaintes relatives à la qualité de tout produit fabriqué sur les sites de fabrication mentionnés au cours des trois dernières années</p> <p>1.6.9. Consentement à effectuer une inspection des BPF pour vérifier la conformité aux exigences de l'UEEA</p> <p>1.8.1. Lettre du titulaire de l'AMM concernant le nom commercial supplémentaire du produit (dans le cas où le nom commercial enregistré dans le pays d'origine (fabricant) est différent du nom commercial qu'il est prévu d'enregistrer dans les pays de l'UEEA ou dans d'autres cas spécifiques)</p> <p>1.8.4. Lettre du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché confirmant que les essais cliniques sont conformes aux BPC de l'UEEA</p> <p>1.9.1. Déclaration sur les OGM</p> <p>1.10.2. Lettre du titulaire de l'AMM sur le marché concernant la personne responsable de la PV</p>	<p>1.2.5. Avis scientifique des autorités sanitaires des Etats de l'UEEA</p> <p>1.2.6. Avis scientifique du comité d'experts UEEA</p> <p>1.3.3. Rapport sur le test de lisibilité</p> <p>1.5.1. Certificat des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB)</p> <p>1.5.4. Certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne</p> <p>1.5.5. Certificat PMF</p> <p>1.5.6. Certificat VAMF</p> <p>1.6.10. Dossier sur le site de fabrication</p> <p>1.6.11. Organigramme des étapes de fabrication avec indication de tous les sites de fabrication impliqués dans la production du médicament et du principe actif, y compris la libération finale</p> <p>1.7. Informations concernant les spécialistes qui ont fourni le dossier</p> <p>1.8. Documentation clinique (1.8.2.1 ;1.8.2.2 ;1.8.2.3 ; 1.8.2.4 ;1.8.2.3)</p> <p>1.10.1. Résumé sur le système de pharmacovigilance du titulaire d'AMM</p> <p>1.10.3. Plan de gestion des risques sur les médicaments en conformité avec les exigences des BPPV de l'UEEA</p> <p>1.11. Certificat de marque</p>	<p>1.2.3. Certificat du produit pharmaceutique</p> <p>1.2.4. Copie du rapport d'évaluation de l'autorité compétente sur une AMM dans le pays du fabricant ou dans le pays du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</p> <p>1.3.4. RCP et notices approuvées dans le pays du fabricant et/ou le pays du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou un autre pays à forte réglementation pharmaceutique</p> <p>1.4.1. Informations sur le statut du produit pharmaceutique (la liste des pays où le produit a été soumis, autorisé, rejeté, suspendu, il est nécessaire d'indiquer le numéro et la date de l'AMM, la période de sa validité, ou la date de rejet/suspension)</p> <p>1.5.2. Lettre de garantie des titulaires de la substance active qui déclare que toutes modifications de la substance active seront déclarées aux autorités de santé de l'UEEA avant la mise en œuvre de celle-ci.</p> <p>1.5.3. Lettre d'accès aux parties confidentielles du dossier sur la substance active</p> <p>1.6. Documentation relative à la fabrication (1.6.1 ;1.6.2 ;1.6.3 ;1.6.4 ;1.6.5)</p> <p>1.8.4. Lettre du titulaire d'AMM confirmant que les essais cliniques sont conformes aux BPC de l'UEEA (ou de l'UE)</p> <p>1.10.4. Documents confirmant les interactions entre différentes entités juridiques dans le cadre des responsabilités du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</p>

Tableau 3: Distribution de la documentation du Module 1 selon le statut demandé par les autorités compétentes

Lorsque tout ce processus est terminé, les documents sont prêts et peuvent être envoyés aux autorités compétentes de l'État membre de référence.

Pour la mise en conformité du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans un **État membre de référence** de l'Union où il a déjà une AMM, le titulaire doit suivre l'article 175 du Règlement n° 78. Selon cet article, les documents suivants sont à envoyer aux autorités compétentes de cet État membre de référence :

- la demande de mise en conformité d'AMM sous forme papier et/ou sous forme électronique complétée (annexe 2 du Règlement n° 78) ;
- les documents confirmant le paiement de la redevance spécifique de la mise en conformité avec les exigences de l'Union, d'un montant propre à chaque État membre de référence ;
- les modules 1 à 3 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sous format électronique établi (annexes 1 à 5 des présentes règles), si le médicament doit être commercialisé dans un État membre où il a déjà été autorisé alors le module 1 doit être fourni en plus sous format papier.

On note que les données disponibles sur les études non cliniques et cliniques, réalisées avant l'entrée en vigueur de l'Accord, peuvent être présentées dans les modules 4 et 5 du dossier de demande d'AMM sous forme PDF, sans qu'il soit obligatoire de les mettre en conformité avec les exigences de l'Union.

Lorsque comme le prévoit l'article 66 du Règlement n° 78, le demandeur fait suivre à l'AMM dans l'État membre de référence, une procédure de MRP dans d'autres États dits **États membres concernés**, les éléments suivants doivent être soumis :

- une demande d'autorisation de mise sur le marché selon la procédure de reconnaissance mutuelle, sur support papier et/ou électronique, complétée selon les modalités prévues à l'annexe 2 du Règlement n° 78 ;

- la confirmation de paiement des redevances associées à la demande d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché, conformément à la législation de l'État membre concerné ;
- le module 1 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en format électronique.

Si les exigences respectives existent dans la législation de l'État membre, le SmPC, le guide des médicaments et les maquettes de l'emballage du médicament sont présentés dans la langue officielle de l'État membre concerné.

c. Défis

Le défi de la préparation du module 1 réside dans le fait que la documentation pour l'élaboration du dossier de ré-attestation est fastidieux à rassembler. Comme vu plus haut, chaque numéro attribué à chaque document vient de la numérotation faite dans l'annexe 1 du Règlement n° 78 :

- **Documentation sur la fabrication**

Tous les médicaments de la première vague sont manufacturés par le même fabricant, il a donc été décidé de centraliser certaine de leur documentation concernant la fabrication afin d'avoir un seul document pour tous ces médicaments. Les documents concernés sont les 1.6.6, 1.6.7, 1.6.8 et 1.6.9.

Cette stratégie de documentation commune peut être risquée si les autorités compétentes de l'État de référence qui examinent le dossier de demande d'harmonisation de l'AMM, exigent par exemple le document original avec une formulation littéraire spécifique pour chaque médicament de la première vague.

- **Documentation clinique**

Pour la documentation clinique, la difficulté est que les autorités compétentes demandent un volume important d'informations. Or il n'est pas possible de rassembler toute la documentation clinique d'un médicament tout en respectant les délais de soumission du dossier. Aussi les ressources humaines disponibles pour regrouper toute la documentation clinique sont en générale insuffisantes.

Deux points sont plus particulièrement à considérer pour la documentation clinique : les pays dans lesquels les études cliniques ont été menées et le choix de celles qui vont être choisies pour constituer le module 5 du dossier d'AMM.

Il a donc été décidé de se concentrer sur la **documentation clinique émise par certains pays clés** comme les États-Unis, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Russie. Ce focus a permis de gagner du temps et de disposer d'un cadre pour le choix des documents cliniques nécessaires.

Pour les études de phase I et II, en raison du nombre très limité de pays dans lesquels elles ont été menées (1-2), il n'y a pas eu de difficulté particulière à rassembler la documentation en termes de quantité.

La complexité concerne principalement le rassemblement de la documentation des essais cliniques de phase III, car ces essais cliniques sont généralement multicentriques et se déroulent dans plusieurs pays.

C'est pourquoi il a été proposé de ne prendre en compte que les essais cliniques de phase III menés dans les principaux pays de l'UE (comme la France, l'Italie, l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Suède, l'Espagne, l'Irlande, les Pays-Bas, la Belgique), les États-Unis et la Russie (si la Russie a participé à l'étude).

Ce qui a été proposé pour les études de phase III, c'est de limiter la liste des principales études cette phase, et de **choisir les études qui ont soutenu la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché et les indications approuvées.**

Cependant à ce jour, le retour des autorités compétentes n'est pas encore connu et donc la certitude de savoir si cette approche leur convient n'est pas encore établie.

- **Pourquoi cette stratégie a-t-elle été choisie ?**

Cette approche s'appuie sur l'unique expérience du laboratoire pour la soumission d'une demande d'AMM d'un médicament au sein de l'UEEA : la demande d'AMM du *Médicament Y* au Kazakhstan.

Lors de cette soumission, les données cliniques provenaient uniquement de la Russie, qui avait participé à l'étude de phase III du *Médicament Y*, et cette démarche n'a pas été acceptée par l'autorité compétente du Kazakhstan. En effet, celle-ci a demandé le volume complet de données cliniques de chaque étude clinique dans chaque pays où elles avaient été menées.

Après plusieurs cycles de négociations avec l'autorité compétente du Kazakhstan, un compromis a été trouvé pour ne fournir que les documents des études principales.

Il a donc été décidé de suivre cette approche également pour les médicaments de la première vague et d'attendre de voir comment l'autorité compétente russe va accueillir le dossier de ré-attestation.

Dans cette deuxième partie, à travers la présentation du cas appliqué de la procédure de ré-attestation, des exigences relatives à celle-ci et des défis rencontrés lors de l'élaboration du dossier, il est montré que la mise en place de la nouvelle réglementation concernant les médicaments est un effort important pour les autorités compétentes de l'UEEA, mais aussi pour les laboratoires pharmaceutiques. Ces nombreux acteurs intervenant dans la mise sur le marché des médicaments devront s'adapter et trouver de nouvelles stratégies afin de rendre les différentes procédures de mise sur le marché les plus efficaces et courtes possibles et que des médicaments de qualité soient disponibles rapidement auprès de la population des États membres de l'Union.

Conclusion

Par cette présentation de la création d'un marché unique du médicament au sein de l'Union économique eurasiatique, la volonté d'avoir un marché pharmaceutique commun avec des médicaments de haute qualité, de sécurité et d'efficacité avec une réglementation très clairement basée sur celle de l'Union Européenne est bien marquée.

Plusieurs actions montrent cette volonté d'harmonisation avec la mise en place d'un environnement réglementaire unique : l'exigence d'un dossier au format CTD, l'obligation de mener ses essais cliniques complètement ou partiellement au sein de l'UEEA, la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché par chaque État membre, l'élaboration du résumé des caractéristiques des produits, d'un étiquetage, et d'une notice uniques pour tous les États membres, la création de documents normatifs communs et enfin l'instauration des bonnes pratiques de fabrication et de leurs inspections propres à l'UEEA.

Mais, comme vu précédemment, certaines mesures réglementaires ne sont pas toujours faciles à mettre en place et des délais dans l'application de celles-ci mettent en avant le fait que le passage d'une réglementation nationale à une réglementation supranationale n'est pas un processus automatique, et que celui-ci demande beaucoup de travail, de temps et d'ajustement.

En effet, c'est un défi pour l'Union, qui doit être capable de construire des règles communes dans la transparence et la confiance pour éviter les échecs connus par le passé.

Ce processus est également un défi pour les entreprises pharmaceutiques. Elles doivent en effet s'adapter et apprendre de leurs actions pour assurer la continuité du marché et des activités au sein de l'UEEA dans les années à venir pour maintenir l'offre de médicaments auprès des patients.

Cependant, la fondation de l'UEEA en 2015 et ses difficultés d'harmonisation depuis 1991 n'est pas s'en rappeler la construction de l'Union Européenne qui n'a pas connu elle aussi un processus court et aisé. Il est utile de rappeler que son début a commencé en 1957

avec le Traité de Rome par la constitution de la communauté économique européenne, puis en 1993 avec le Traité de Maastricht avec la mise en place de l'Union Européenne à proprement parler. Aussi, depuis la directive fondatrice 65/65/CE, la législation pharmaceutique européenne ne cesse d'évoluer (élargissement des champs d'action, modifications) (38). On peut donc faire le constat que soixante ans plus tard, cette Union Européenne est toujours en perpétuelle développement.

Aussi, sera-t-il intéressant de suivre l'évolution de cette Union économique eurasienne avec l'établissement de nouvelles institutions, l'accueil de nouveaux membres au sein de celle-ci et au niveau du marché pharmaceutique unique de l'UEEA, l'instauration de nouveaux règlements et pourquoi pas une procédure centralisée similaire à l'Union Européenne ?

Bibliographie

1. **Broga M.** PRACTICAL TIPS ON HOW TO MANAGE PORTFOLIO IN EAEU AND THE REST OF CIS REGION. :35.
2. **Vinokurov E.** Eurasian Economic Union: Current state and preliminary results. Russ J Econ. 2017 Mar 1;3(1):54–70.
3. 2015-01-01 Treaty on the Eurasian Economic Union.pdf.
4. **Eurasian Economic Union** [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <http://www.eaeunion.org/?lang=en#info>
5. **Mostafa G, Mahmood M.** Eurasian Economic Union: Evolution, challenges and possible future directions. J Eurasian Stud. 2018;10.
6. ЕвразЭС [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <http://www.evrazes.com/en/about/>
7. **Scelta G.** Preferential Market Access: Russian Federation, Kazakhstan and Belarus (Eurasian Customs Union) | LDC Portal [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.un.org/ldcportal/preferential-market-access-russian-federation-kazakhstan-and-belarus-urasian-customs-union/>
8. **Eurasian Economic Union.** broshura26Body_ENGL_final2013_2.pdf [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: http://www.eurasiancommission.org/ru/Documents/broshura26Body_ENGL_final2013_2.pdf
9. **Eurasian Economic Union** [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <http://www.eaeunion.org/?lang=en#about-countries>
10. **Eurasian Economic Union.** FAQ [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: http://www.eurasiancommission.org/en/Pages/eec_quest.aspx
11. **Eurasian Economic Union.** 2797_1_ЕЕК_ЦИФР_англ__sait_rasv.pdf.
12. **Eurasian Economic Union** [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <http://www.eaeunion.org/?lang=en#about-administration>
13. **Eurasian Economic Union.** About the Eurasian Economic Commission [Internet]. [cited 2020 Oct 2]. Available from: <http://eec.eaeunion.org/en/Pages/about.aspx>
14. **Eurasian Economic Union.** Decision making process in the Eurasian Economic Commission [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/16-05-2014-5.aspx>
15. **COURT OF EURASIAN ECONOMIC UNION** [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <http://courteurasian.org/en/>
16. **Eurasian Economic Union.** Union’s pharmaceutical industry develops in a steady manner [Internet]. [cited 2020 Oct 2]. Available from: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/09-09-2019-1.aspx>

17. **Eurasian Economic Union.** Analiz_pharma_express.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/prom_i_agroprom/dep_prom/SiteAssets/Analiz_pharma_express.pdf
18. **Marseva TG, Voblaia IN, Seifieva EN.** [The characteristics of regulation of pharmaceutical market of the Eurasian Economical Union]. Probl Sotsialnoi Gig Zdr Istor Meditsiny. 2019 Sep;27(5):841–6.
19. **Eurasian Economic Union.** Union market of medicines: first results and first challenges [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/23-10-2019-1.aspx>
20. **Berezhko A.** Regulatory environment and Registration procedures in Russia and Eurasian Economic Union. :15.
21. **Eurasian Economic Union.** itia_24122014_doc.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01213250/itia_24122014_doc.pdf
22. **Eurasian Economic Union.** EEC Decision 78_Rules of authorization and assessment of medicinal products for human use_eng.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: http://www.eurasiancommission.org/en/act/txnreg/deptexreg/LS1/Documents/EEC%20Decision%2078_Rules%20of%20authorization%20and%20assessment%20of%20medicinal%20products%20for%20human%20use_eng.pdf
23. **EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use** [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [cited 2021 Apr 26]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en
24. **Eurasian Economic Union.** EAEU created conditions for unified quality control of medicines [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/12-08-2020-01.aspx>
25. **EMA.** eSubmission: Projects [Internet]. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <http://esubmission.ema.europa.eu/cessp/cessp.htm>
26. **Интегрированная система** [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <http://system.eaeunion.org/#development>
27. **EMA.** eSubmission: Projects [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>
28. **Eurasian Economic Union.** EEC Decision 88 SmPC Requirements.pdf.
29. **Eurasian Economic Union.** EEC Decision 78_Rules of authorization and assessment of medicinal products for human use_eng.pdf.
30. **Berezhko A.** Regulatory environment and Registration procedures in Russia and Eurasian Economic Union. :15.
31. **The pharmaceutical business in the EAEU. Pricing regulation** [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.dentons.com/en/insights/articles/2018/august/21/pharm-review>

32. **Eurasian Economic Union.** In the EAEU, a common medicines market is launched [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/5-05-2017.aspx>
33. Launch of Eurasian Economic Union (EAEU) medicines registration procedure [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.bnt.eu/en/news/legal-news/2602-launch-of-eurasian-economic-union-eaeu-medicines-registration-procedure>
34. **Eurasian Economic Union.** Integrated system [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://portal.eaeunion.org/en-us/public/tech-iis.aspx>
35. Интегрированная система [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <http://system.eaeunion.org/#development>
36. What is an apostille? Procedure and application [Internet]. firma.de. 2018 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.firma.de/en/company-formation/what-is-an-apostille-procedure-and-application/>
37. **Amt A.** German public documents for use abroad [Internet]. German Federal Foreign Office. [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.auswaertiges-amt.de/en/-/231962>
38. **Baumevielle M.** Autorisation de mise sur le marché. Évolution du cadre juridique. Principes généraux. In: LexisNexis, fascicule 33, Droit pharmaceutique. 2013.

Annexes

Annexe 1 : Accord sur les principes communs et les règles de circulation des produits médicaux au sein de l'union économique eurasiatique (Moscou, 23 décembre 2014)

AGREEMENT ON COMMON PRINCIPLES AND RULES OF CIRCULATION OF MEDICINAL PRODUCTS WITHIN THE EURASIAN ECONOMIC UNION (Moscow, 23 December 2014)

Article 7

Registration and assessment of medicinal products

1. Member States shall carry out the registration and the assessment of medicinal products intended for the circulation on the common market of medicinal products within the Union in accordance with the rules of registration and assessment of medicinal products approved by the Commission.
2. Requirements for the structure, format, contents of the registration file, the structure and contents of the report on the evaluation of the registration dossier, the form of the registration certificate of the medicinal product, the procedure for amending of the registration dossier, the reasons for refusal of registration, revocation, suspension or termination of the registration certificate of the medicinal products are established in the regulations referred to in paragraph 1 of this Article.
3. For the registration and examination of medicinal products the Member States use the nomenclature of dosage forms approved by the Commission.
4. Registration under the same trade name of medicinal products with different qualitative composition of the active substances is prohibited.
5. Member States shall not permit by their laws a re-registration of medicinal products registered in their territory in accordance with the rules of registration and assessment of medicinal products approved by the Commission.
6. The following products are not the subject for the registration in the Union:
 - a) medicinal products prepared by the pharmacies;
 - b) pharmaceutical substances;
 - c) medicinal products intended for use as the demonstration samples;
 - d) medicinal products intended for pre-clinical and clinical studies (trials);
 - d) medicinal products brought in by an individual for personal use;
 - e) radiopharmaceutical medicines produced directly by the medical institutions according to the procedures established by the competent authorities of the Member States;

g) medicinal products which are not intended for the distribution in the customs territory of the Union ;

h) samples of medicinal products intended for the registration, and standard samples.

7. When carrying out the registration and assessment of medicinal products the Member States jointly recognize the results of pre-clinical (non-clinical), clinical and other studies (trials) of medicinal products, the results of inspection of manufacturing facilities, pre-clinical (non-clinical), clinical studies (trials) of medicinal products, pharmacovigilance systems for compliance with the rules of Good Pharmaceutical Practices and the requirements approved by the Commission.

Member States set up the conditions for studies (trials) of medicinal products in accordance with the international standards and ensure the comparability of the results.

8. The settlement of disputes arising from the registration of medicinal products is performed by the Expert Committee on Medicinal Products (hereinafter – the Expert Committee), created by the Commission by the representatives of the Member States and operating in accordance with the procedure approved by the Commission.

9. The decision of the competent authority of the Member State to refuse to issue the registration certificate of the medicinal product may be appealed in the court of the Member State using the procedure of settlement of disputes arising from administrative and other public relations.

Annexe 2: DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

- TITRE I
DÉFINITIONS

- TITRE II
CHAMP D'APPLICATION

- TITRE III
MISE SUR LE MARCHÉ

- TITRE IV
FABRICATION ET IMPORTATION

- TITRE V
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

- TITRE VI
CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS

- TITRE VII
DISTRIBUTION EN GROS ET COURTAGE DE MÉDICAMENTS

- TITRE VII *bis*
VENTE À DISTANCE AU PUBLIC

- TITRE VIII
PUBLICITÉ

- TITRE IX
PHARMACOVIGILANCE

- TITRE X
DISPOSITIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG ET DU PLASMA HUMAINS

- TITRE XI
SURVEILLANCE ET SANCTIONS

- TITRE XII
COMITÉ PERMANENT

- TITRE XIII
DISPOSITIONS GÉNÉRALES

- TITRE XIV
DISPOSITIONS FINALES

- *ANNEXE I*
NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

- *ANNEXE II*
PARTIE A
Directives abrogées, avec leurs modifications successives (visées à l'article 128)
PARTIE B
Liste des délais de transposition en droit national (visés à l'article 128)

Annexe 3 : Guide pour la rédaction d'un document normatif accompagnant une demande d'autorisation de mise sur le marché

The draft normative document (hereinafter referred to as ND) shall include following 8 sections:

1. Title page including:

- Medicinal product name (Brand name and INN; where no INN exist, the usual common name; where no usual common name exist, chemical name);
- Dosage form;
- Strength(s);
- Marketing authorization holder's name and countries;
- Space for ND number (to be specified as a number of a certificate of a marketing authorization issued by the reference Member State and the authorization date in DD.MM.YYYY format using dash);
- 'approved' mark.

2. Composition of the finished medicinal product shall correspond to 3.2.P.5.1 of Module 3 (functions not needed) and shall be provided in a separate section of the ND in the form qualitative and quantitative composition of active substances and excipients together with references to pharmacopoeias or quality standards.

3. Specification (in accordance with 3.2.P.5.1 of Module 3) in tabular format containing three following columns:

- A list of all tests;
- Acceptance criteria;
- References to test procedures.

Tests shall be established in accordance with requirement of general chapters/monographs of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (hereinafter referred to as the Union) for dosage forms taking into account particular pharmaceutical form of the finished medicinal product depending on nature of the active substance and in accordance with this document. Name of tests in the specification shall be in accordance with the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union.

Where the test is carried out periodically, periodicity shall be established in the specification.

4. Detailed description of test procedures of the finished product for all specification tests together with references to the Union Pharmacopoeia (as appropriate) in accordance with 3.2.P.5.2 of Module 3

5. In the *Packaging* section of the ND, the description of the container (ampoules, vials, jars, pouch, etc.), pack size (e.g. number of tablets in a blister), intermediate packaging, outer (user) packaging and number of containers in it (e.g. number of blisters), desiccant, patient leaflet (medication guide), other components (a needle, dropper, clip, etc.), etc.

6. In the *Labeling* section of the ND, the reference on Module 1, section 1.3.2 shall be provided.

7. Storage conditions

8. Shelf-life (expiry date)

RESUME en français : L'Union économique eurasiennne (UEEA) est une organisation internationale d'intégration économique composée de 5 États membres : l'Arménie, le Belarus, le Kazakhstan, le Kirghizstan et la Russie. Elle a été créée dans le but d'assurer la modernisation globale, la coopération et la compétitivité des économies nationales et de créer les conditions d'un développement stable afin d'améliorer le niveau de vie de la population des États membres. Concernant la création d'un marché commun pharmaceutique dans l'UEEA, des principes et des règles communes pour l'autorisation et la circulation des médicaments sont introduits conformément à l'Accord de l'Union économique eurasiennne du 29 mai 2014. L'accord sur les principes et les règles communs pour la circulation des médicaments au sein de l'Union économique eurasiennne du 23 décembre 2014 est un document fondamental pour l'établissement d'un marché commun des médicaments humains. Des règles communes pour l'expertise des médicaments, des règles communes de BPF, BPPV, BPC, BPL, des règles communes pour l'inspection, la pharmacopée, des exigences communes pour l'étiquetage des médicaments et de nombreux autres actes législatifs ont été approuvés. L'Autorisation de mise sur le marché des médicaments en vertu des règles communes de l'Union sera obligatoire à partir de janvier 2021. Dans le même temps, tous les médicaments autorisés selon les procédures nationales devront être mis en conformité avec les exigences de l'EAEU d'ici la fin 2025, c'est la procédure de ré-attestation. Cette procédure de ré-attestation d'un médicament au sein de l'UEEA sera explicitée à travers un cas appliqué.

TITRE et RESUME en anglais: Creation of a common pharmaceutical market in the Eurasian Economic Union (EAEU)

The Eurasian Economic Union (EAEU) is an international economic integration organisation consisting of 5 member states: Armenia, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan and Russia. It was created with the aim of ensuring comprehensive modernisation, cooperation and competitiveness of national economies and creating conditions for stable development in order to improve the living standards of the population of the member states. Regarding the creation of a common pharmaceutical market in the EAEU, common principles and rules for the authorisation and circulation of medicinal products are introduced in accordance with the Eurasian Economic Union Agreement of 29 May 2014. The Agreement on Common Principles and Rules for the Circulation of Medicines in the Eurasian Economic Union of 23 December 2014 is a fundamental document for the establishment of a common market for human medicines. Common rules for expertise of medicinal products, common rules of GMP, GCP, GCP, GLP, common rules for inspection, pharmacopoeia, common requirements for labelling of medicinal products and many other legislative acts have been approved. Marketing authorisation for medicinal products under the common EU rules will be mandatory from January 2021. At the same time, all medicines authorised under national procedures will have to be brought into line with the EAEU requirements by the end of 2025, the so-called re-attestation procedure. This procedure for re-attestation of a medicine within the EAEU will be explained through an applied case.

DISCIPLINE: Thèse de pharmacie

MOTS CLES : Affaires règlementaires - Autorisation de mise sur le marché – médicaments - Union économique eurasiennne - Ré-attestation

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Laboratoire de droit et économies pharmaceutiques, Université de bordeaux, Inserm 1219, 33076 Bordeaux