



**HAL**  
open science

# Réenregistrements en Union Économique Eurasienne : analyse de la décision n° 78 de 2016 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne

Vincent Brunet

► **To cite this version:**

Vincent Brunet. Réenregistrements en Union Économique Eurasienne : analyse de la décision n° 78 de 2016 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03545463

**HAL Id: dumas-03545463**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03545463v1>**

Submitted on 27 Jan 2022

**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°142

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par BRUNET Vincent

Né le 08/03/1997 à Le Mans

Le 14/12/2021

**Réenregistrements en Union Économique Eurasienne :**

**Analyse de la décision n° 78 de 2016 du  
Conseil de la Commission Économique Eurasienne**

Sous la direction de :  
RIALLAND Lucie

Membres du jury :

Dr. BAUMEVIEILLE Marie  
Mme. RIALLAND Lucie  
Mme. ABADIE Maïté

Président  
Examineur  
Examineur

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°142

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par BRUNET Vincent

Né le 08/03/1997 à Le Mans

Le 14/12/2021

**Réenregistrements en Union Économique Eurasienne :**

**Analyse de la décision n° 78 de 2016 du  
Conseil de la Commission Économique Eurasienne**

Sous la direction de :  
RIALLAND Lucie

**Engagement de non-plagiat**

Membres du jury :

Dr. BAUMEVIEILLE Marie  
Mme. RIALLAND Lucie  
Mme. ABADIE Maïté

Président  
Examinateur  
Examinateur

# Remerciements

Je tenais d'abord à remercier celles et ceux qui m'ont aidé et soutenu au cours de cette thèse :

- A Madame Baumevieille, pour avoir accepté de présider cette thèse et pour vous être rendue disponible, malgré une échéance assez courte. Merci également pour vos enseignements qui sont à la base du métier que je fais aujourd'hui.
- A Maïté, pour m'avoir accompagné lors de mon premier stage en Affaires Réglementaires, puis pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour avoir répondu à mes mille et une questions, ainsi que pour ta bonne humeur.
- A Lucie, pour m'avoir donné la chance d'effectuer cette alternance dans ton équipe, ce qui a été le premier pas du trajet nous menant jusqu'ici. Merci pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour avoir trouvé le temps de m'aider à la rédiger. Merci aussi pour la confiance que tu m'as accordée, ça m'a permis de grandir énormément.
- A l'équipe Europe de l'Est, merci pour votre accueil ainsi que votre patience. Malgré le fait que cette zone géographique ne soit pas de tout repos, j'ai extrêmement apprécié la bonne ambiance générale qui règne dans l'équipe. Mon seul regret aura été d'arriver en période télétravail / COVID-19 et de pas avoir pu profiter davantage de votre compagnie.
- A Leilani, pour ton aide pour cette thèse, mais surtout pour ton soutien quotidien quel que soit le projet dans lequel je me lance. Merci de me supporter en toutes circonstances ce qui, je le conçois, peut s'avérer parfois ardu.
- A ma famille, à mes parents pour l'éducation ainsi que les valeurs que vous m'avez données, ainsi que l'opportunité d'entreprendre ces belles études en pharmacie. A Dany et Lucie, même si nous arrivons systématiquement à nous éparpiller loin les uns des autres, merci pour votre soutien.
- A mes amis, tous ceux avec qui j'ai pu faire un bout de chemin, que ce soit au Chili, en République Dominicaine, au Gabon, en France ou encore en Roumanie. Toutes ces personnes avec qui j'éprouve beaucoup de plaisir à renouer contact quand l'occasion se présente, et dont les souvenirs que nous partageons me font encore et toujours sourire.

Merci encore, et bonne lecture !

# Sommaire

Remerciements .....	2
Sommaire .....	3
Table des illustrations.....	5
Table des tableaux.....	6
Liste des abréviations : .....	7
Introduction : .....	9
Partie 1 : Contexte de la zone Eurasienne .....	10
I. Présentation de l'Union Économique Eurasienne : .....	10
A. Contexte de la zone : .....	11
B. Organes institutionnels : .....	14
C. Outils visant à harmoniser le marché des produits de santé dans l'Union : .....	24
II. Particularités locales des États Membres : .....	29
A. Documentation spécifique aux États Membres : .....	29
B. Spécificités nationales des États Membres : .....	30
III. Enjeux de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne : 36	
Partie 2 : Conséquences de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2016 .....	38
I. Contenu de la décision n°78 : .....	38
II. Principaux obstacles à la soumission : .....	55
A. Concernant le certificat BPF Eurasien : .....	56
B. A propos du réenregistrement des dossiers par rapport à ce qui est approuvé nationalement : .....	58
C. A propos du choix du RMS au sein des États Membres : .....	61
D. A propos de l'obtention de nouvelles AMM par voie nationale : .....	63
E. Concernant l'ajout de CMS après une procédure de réenregistrement ou de MRP : .....	64
F. Concernant l'exactitude des requis pour le module 1 : .....	64
G. Concernant les difficultés linguistiques : .....	69
Partie 3 : Impacts réglementaires des amendements à la décision n°78 : .....	71
I. Amendements entrés en vigueur : .....	71
A. Décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2018 : .....	72
B. Décision n°9 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2020 : .....	76
C. Décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2020 : .....	81

D.	Décision n°14 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2021 :.....	82
E.	Décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2021 : .....	84
II.	Amendement en élaboration, prévu pour novembre 2022 : .....	88
	Conclusion.....	94
	Annexes :.....	95
I.	Annexe 1 : Contenu du Module 1 .....	95
	Liste des références .....	99
	Quatrième de couverture .....	104

# Table des illustrations

<b>Figure 1 : Emblème de l'Union Économique Eurasienne</b>	10
<b>Figure 2: Frise chronologique de l'évolution de l'Union Économique Eurasienne</b>	12
<b>Figure 3 : États Membres de l'Union Économique Eurasienne</b>	12
<b>Figure 4 : Schéma décisionnel des instances de l'Union Économique Eurasienne (8)</b>	15
<b>Figure 5 : Hiérarchie et fonctions des acteurs de la Commission Économique Eurasienne</b>	19
<b>Figure 6: Drapeau de l'Arménie (30)</b>	30
<b>Figure 7 : Drapeau de la Biélorussie (32)</b>	31
<b>Figure 8 : Drapeau du Kazakhstan (34)</b>	32
<b>Figure 9 : Drapeau du Kirghizstan (36)</b>	33
<b>Figure 10 : Drapeau de la Russie (37)</b>	34
<b>Figure 11 Dates clés de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2016</b>	38
<b>Figure 12 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une demande d'AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle pour le RMS en UEE</b>	41
<b>Figure 13 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une procédure de réenregistrement aux requis eurasiens pour le RMS en UEE</b>	42
<b>Figure 14: Schéma explicatif de l'évaluation d'un enregistrement via une procédure de reconnaissance mutuelle ou de réenregistrement pour le CMS, en UEE</b>	43
<b>Figure 15 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une demande d'AMM via la procédure décentralisée de l'UEE.</b>	44
<b>Figure 16 : Chronologie prévue pour la soumission de l'AMM n°1 avec la Russie comme RMS</b>	62
<b>Figure 17 : Chronologie prévue pour la soumission de l'AMM n°2 avec le Kazakhstan comme RMS</b>	62
<b>Figure 18: Décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2018 figurant dans le portail juridique de l'UEE</b>	72
<b>Figure 19:(rappel) - Dates clés avant le 20 janvier 2019, après l'approbation de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne</b>	73
<b>Figure 20: Dates clés de la décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2018</b>	73
<b>Figure 21: Exemple de chronologie dans le cas où le requis des certificats BPF eurasiens est implémenté au 31 décembre 2018</b>	74
<b>Figure 22: Exemple de chronologie dans le cas où le requis des certificats BPF eurasiens est implémenté au 31 décembre 2020</b>	75
<b>Figure 23 : Décision n°9 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020 figurant dans le portail juridique de l'UEE</b>	76
<b>Figure 24: Exemple du plan d'action de réenregistrement sans période de transition</b>	79
<b>Figure 25: Exemple du plan d'action de réenregistrement avec une période de transition et un stock de transition</b>	80
<b>Figure 26: Décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020 figurant dans le portail juridique de l'UEE</b>	81
<b>Figure 27 : (rappel) - Dates clés avant le 10 janvier 2020, après l'approbation de la décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne</b>	81
<b>Figure 28 : Dates clés de la décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020</b>	82
<b>Figure 29 : Décision n°14 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021 figurant dans le portail juridique de l'UEE</b>	82
<b>Figure 30 : Exemple de chronologie dans le cas où deux dossiers suivant une stratégie commune sont susceptibles d'être rejetés, avec l'annulation d'une des demandes.</b>	84
<b>Figure 31 : Décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021 figurant dans le portail juridique de l'UEE</b>	84
<b>Figure 32 : (rappel) - dates clés avant le 27 mai 2021 suite à la décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020</b>	85
<b>Figure 33 : Dates clés de la décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021</b>	86

<i>Figure 34 : chronologie d'une demande de réenregistrement sans certificats BPF eurasiens, avant que la date d'implémentation de la décision n°34 ne soit connue</i>	87
<i>Figure 35 : chronologie d'une demande réenregistrement sans certificats BPF eurasiens, après que la date d'implémentation de la décision n°34 ne soit connue</i>	88
<i>Figure 36 : Comparaison des étapes et séquences des procédures de réenregistrement selon la décision n°78 et l'amendement de novembre 2022</i>	91
<i>Figure 37: Possibilités de soumission de variations au niveau national des CMS, en parallèle de la procédure CMS, suite aux prévisions de l'amendement de novembre 2022</i>	92

## **Table des tableaux**

<i>Tableau 1 : Décisions et recommandations relevant de la Commission Économique Eurasienne sur les produits de santé</i>	26
<i>Tableau 2 : Spécificités nationales des États Membres de l'Union Économique Eurasienne</i>	35
<i>Tableau 3 : synthèse des étapes d'évaluation des variations en UEE</i>	51
<i>Tableau 4: Tableau recensant les annexes de la décision n°78 concernant les conseils et règles de l'Union Économique Eurasienne</i>	53
<i>Tableau 5 : Tableau recensant les annexes de la décision n°78 concernant les modèles ou références utilisés dans les procédures de l'Union Économique Eurasienne</i>	54
<i>Tableau 6 : Comparatif entre les inspections BPF de l'UE et les inspections BPF russes</i>	57
<i>Tableau 7 : requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (1/3)</i>	66
<i>Tableau 8: requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (2/3)</i>	67
<i>Tableau 9 : requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (3/3)</i>	68
<i>Tableau 10 : Synthèse des procédures eurasiennes et des périodes de transition impliquées</i>	77
<i>Tableau 11 : Synthèse des amendements de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne</i>	93

## Liste des abréviations :

AC : Autorités Compétentes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMF : *Active Substance Master File*

BCEE : Bureau de la Commission Économique Eurasienne

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

B/R : Bénéfice / Risque

CAPA: *Corrective Action and Preventive Action*

CCEE : Conseil de la Commission Économique Eurasienne

CEE : Commission Économique Eurasienne

CESE : Conseil Économique Suprême Eurasien

CIE : Conseil Intergouvernemental Eurasien

CMC: *Chemistry Manufacturing and Control*

CMS: *Concerned Member State*

CPP : Certificat de Produit Pharmaceutique

CTD: *Common Technical Document*

DN : Document Normatif

ICH: *International Council for Harmonization*

INN: *international nonproprietary name*

IUM : Instruction d'Utilisation Médicale

MRP: *Mutual Recognition Procedure*

PA : Principe Actif

PF : Produit Fini

PIB : Produit Intérieur Brut

PQ : Personne Qualifiée

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS: *Referent Member State*

TUEE : Tribunal de l'Union Économique Eurasienne

UDE : Union Douanière Eurasienne

UE : Union Européenne

UEE : Union Économique Eurasienne

## Introduction :

L'Union Économique Eurasienne (UEE) est une organisation récente à l'échelle internationale, fondée en 2015. C'est à partir de 2017 qu'a commencé la convergence des réglementations sur les produits de santé. L'objectif de l'Union est simple : promouvoir l'économie locale afin de gagner en compétitivité à l'échelle internationale (1) Cela passe par la facilitation des échanges inter-étatiques au sein des territoires de ses cinq États Membres (Arménie, Biélorussie, Russie, Kazakhstan, Kirghizstan).

La mise sur le marché des produits de santé n'a de cesse de se complexifier, et cela au niveau international. Dans un contexte de mondialisation et face aux disparités inter-étatiques, la *International Council for Harmonization* (ICH) a permis l'harmonisation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Notamment avec l'avènement du format « *Common Technical Document* » (CTD). C'est dans cette dynamique qu'a été rédigée la décision n°78 de 2016 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne (CCEE) à propos de l'évaluation et l'autorisation des produits de santé. Il s'agit du principal règlement qui détaille les requis nécessaires à l'évaluation ainsi qu'à la commercialisation de médicaments au sein de l'UEE.

Il est à savoir qu'une des principales contraintes évoquées par ce règlement est la mise en caducité de toute AMM précédemment enregistrée sous procédure nationale au 31 décembre 2025. Concrètement, seules les AMM obtenues sous une des procédures de l'UEE seront valides au 1<sup>er</sup> janvier 2026. Cela signifie que les laboratoires pharmaceutiques devront réenregistrer leur portefeuille-produit d'ici l'aube de 2026 s'ils désirent conserver leur marché dans ces territoires.

Nous voyons donc que cela pose une immense contrainte, d'une part temporelle, mais aussi réglementaire. En effet, entre 2015 et 2025 deux réglementations vont coexister sur ces territoires, l'une nationale et l'autre supra-étatique. A cela s'ajoute une évolution très rapide des règlements eurasiens. Dans ce contexte, nous nous efforcerons de mettre en exergue les défis que les industries pharmaceutiques doivent relever pour répondre aux exigences détaillées par la décision n°78. Après avoir présenté le contexte territorial, l'analyse se portera sur le contenu de la décision n°78 ainsi que les stratégies que les entreprises pharmaceutiques peuvent adopter. Puis les amendements qui ont fait évoluer ce texte clôtureront cette thèse.

## **Partie 1 : Contexte de la zone Eurasienne**

L'objectif de cette partie est de donner des éléments de contexte afin de mieux appréhender les problématiques auxquelles sont confrontées les industries de santé face à l'UEE. Dans un premier temps, les dates clés de l'Union ainsi que des données générales seront présentées avant de définir le fonctionnement de ses organes institutionnels. Puis, nous aborderons les divers outils employés par l'UEE afin d'harmoniser la mise sur le marché des médicaments sur son territoire. Enfin, nous mettrons en évidence les spécificités des États Membres pouvant se répercuter sur les procédures eurasiennes avant de terminer par les enjeux que représente la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne.

### **I. Présentation de l'Union Économique Eurasienne :**



*Figure 1 : Emblème de l'Union Économique Eurasienne*

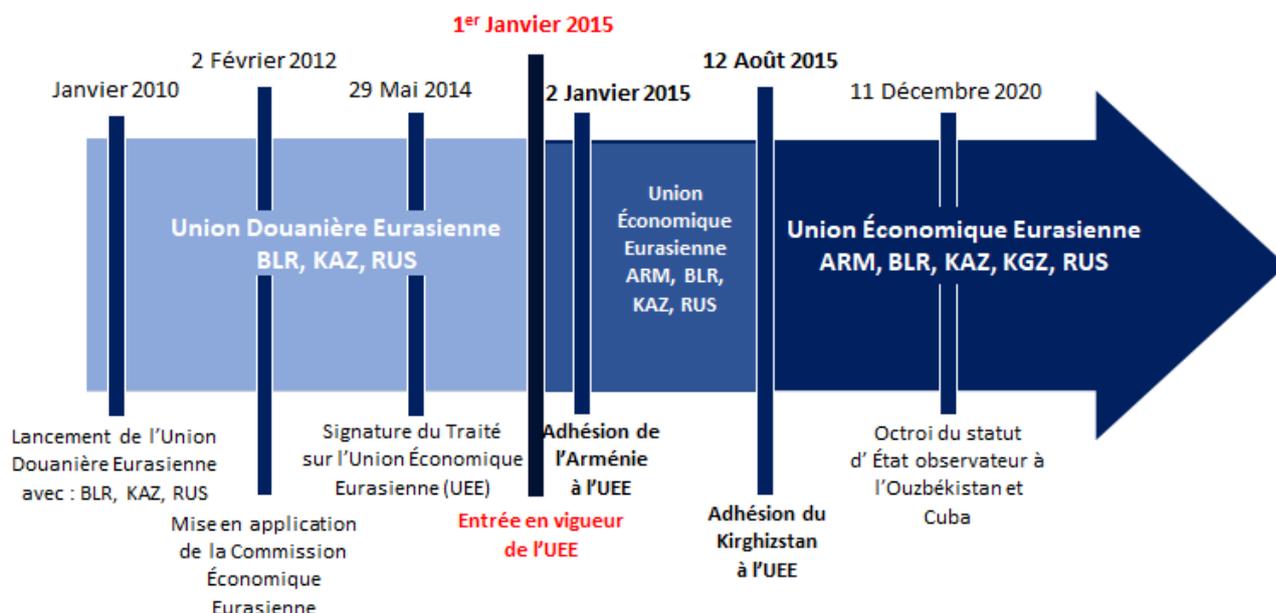
## **A. Contexte de la zone :**

L'Union Économique Eurasienne est une alliance économique entre plusieurs États. Elle est actuellement constituée de l'Arménie, la Biélorussie, le Kazakhstan, le Kirghizstan ainsi que la Russie. L'UEE est la suite logique de l'Union Douanière Eurasienne (UDE), lancée en 2010 (2) et mise en application avec une autorité réglementaire propre dès le 2 février 2012 (3). L'UDE comprenait à l'origine la Biélorussie, le Kazakhstan et la Russie (4).

Un quatrième État Membre était considéré lors de la création de cette Union : l'Ukraine. Cependant, cette dernière se trouvait en phase de négociations à la fois avec l'Union Européenne (UE) et l'UDE. Du fait de la constitution de l'Ukraine, rejoindre les deux Unions était impossible. Les tensions politiques ainsi que la nouveauté de l'UDE engendrèrent la méfiance de l'Ukraine et expliquent son choix qui fut, in fine, de se rapprocher de l'UE (5,6). Ceci clôtura les prémices de l'Union Économique Eurasienne, qui fut alors fondée avec seulement trois États Membres.

L'Union Économique Eurasienne est donc la deuxième phase de cette alliance économique, émergeant des bases posées par l'UDE. Le texte cristallisant cette alliance étant le "Traité sur l'Union Économique Eurasienne", signé par les chefs d'États des trois pays membres le 29 mai 2014 à Noursoultan (7), avec une mise en application dès le 1<sup>er</sup> janvier 2015 (8). L'Arménie rejoignit l'UEE le lendemain de l'entrée en vigueur de ce traité (9). Le Kirghizstan quant à lui, rejoignit officiellement l'UEE le 12 août 2015, après que le traité sur l'adhésion du Kirghizstan fut signé lors du Conseil Économique Eurasien Suprême (CESE) du 23 décembre 2014 (10). Ce même conseil donna par la suite le statut d'État observateur à l'Ouzbékistan et à Cuba le 11 décembre 2020 (11).

Cette Union très récente à l'échelle mondiale a de grandes ambitions. L'objectif de cette organisation est de promouvoir une cohésion à la fois économique mais aussi politique au sein de ses États Membres, notamment par exemple par la libre circulation des marchandises mais aussi par la décision de mettre en place une réglementation commune concernant les produits de santé. Tout au long de cette thèse, nous verrons qu'il existe certains parallèles avec l'UE.



**Figure 2: Frise chronologique de l'évolution de l'Union Économique Eurasienne<sup>1</sup>**

Bien évidemment, cette Union ainsi que sa nouvelle réglementation ont un impact sur le marché des produits de santé, et donc par extension, sur les entreprises pharmaceutiques. On constate que le marché russe a particulièrement fait l'objet d'investissements de la part des industries de santé. Encore aujourd'hui, ses dimensions, sa population ainsi que sa richesse en font l'acteur majeur de l'UEE. En effet, le Produit Intérieur Brut (PIB) de la Russie constitue 80% du PIB de l'UEE, et sa population (146 millions d'habitants) représente 79% (12) de la population de l'UEE (184,3 millions d'habitants) (13).



**Figure 3 : États Membres de l'Union Économique Eurasienne**

<sup>1</sup> Note : les codes pays employés dans la figure 2 correspondent aux codes alpha-3 de la norme ISO 3166.

L'argument économique est donc porté principalement par la Russie. Les autres États Membres présentent aussi des particularités intéressantes dans le cadre de l'Union. Par exemple, la proximité du Kazakhstan et du Kirghizstan avec la Chine fait d'eux un axe commercial majeur. Cette volonté d'échanges avec la Chine a été maintes fois évoquée dans la décision n°12 du CESE du 12 décembre 2020 à propos des « orientations stratégiques pour le développement de l'intégration économique eurasienne jusqu'en 2025 ». Le CESE réunit les cinq chefs d'États de l'UEE, ce qui le place au sommet des instances décisionnelles. Les sujets traités par ce conseil reflètent des sujets globaux et transverses pour l'UEE, comme c'est le cas de la décision n°12 de 2020 qui évoque les intentions économiques de l'Union.

En effet, le CESE souhaite que l'Union se concentre sur les processus d'intégration en Eurasie, axée à la fois vers le marché intérieur mais aussi extérieur. Par exemple, le CESE s'intéresse à des questions d'ordre économique comme la coopération entre l'UEE et l'initiative chinoise "*One Belt, One Road*"<sup>(1)</sup><sup>2</sup>. Cette notion est mise en avant à cinq reprises tout au long du document. De plus, la Chine n'est pas l'unique partenaire qui figure dans les ambitions de l'union : l'UE, le Mercosur ainsi que l'Union Africaine sont aussi cités. On comprend donc que le projet d'intégration des États Membres vers le marché commun se met progressivement en place. Ceci permettrait à l'UEE d'avoir plus de poids sur la scène internationale.

Dans ce même texte, le CESE exprime la volonté d'établir un dialogue entre la Commission Économique Eurasienne (CEE) et la Commission Européenne. Malgré un contexte politique complexe entre l'UE et certains États Membres de l'UEE, cette dernière souhaiterait interagir avec les organes spécialisés de l'UE. Les domaines relevant des réglementations techniques qui touchent aux mesures sanitaires, à la circulation des produits de santé et à l'encadrement de la concurrence sont particulièrement visés <sup>(1)</sup><sup>3</sup>. Cela rejoint un des premiers objectifs de l'UEE qui est de supprimer les obstacles et les restrictions empêchant la libre circulation des biens, services et capitaux ainsi que de la main d'œuvre au sein du marché intérieur de l'Union <sup>(1)</sup><sup>4</sup>.

Par ailleurs, l'UEE favorise une production locale de médicaments. Cette perspective n'est prévue qu'au niveau national de chaque État Membre pour le moment. Cependant, les entreprises peuvent entrer dans l'objectif des autorités nationales avec une unité de production au sein d'un des États Membres et être favorisées par rapport à une production étrangère (14).

---

<sup>2</sup> Page 9 de la Décision n°12 du CESE du 12 décembre 2020

<sup>3</sup> Page 53 de la Décision n°12 du CESE du 12 décembre 2020

<sup>4</sup> Page 5 de la Décision n°12 du CESE du 12 décembre 2020

Nous pouvons citer pour la Russie deux stratégies nationales : la « stratégie Pharma 2020 » (15) qui mettait en avant le besoin de gagner une indépendance pharmaceutique avec la production locale de médicaments. Cet axe est poursuivi dans la « stratégie Pharma 2030 » (16), ce qui donne un avantage à effectuer une demande d'AMM eurasiennne contenant un site fabricant russe. A cela s'ajoutent les avantages de circuits de distribution plus courts.

D'un point de vue législatif, les organisations supranationales de l'UEE ne peuvent supplanter le droit national contre l'avis des pays concernés, contrairement à l'UE. De plus, la souveraineté des États Membres est assurée par leurs représentants dans les instances décisionnaires. La base de tout accord dans ces dernières est le consensus, (à l'exception du Bureau de la Commission Économique Eurasiennne (BCEE) où l'accord peut aussi être obtenu à la majorité qualifiée). On observe donc exclusivement des rapports inter-étatiques. C'est-à-dire que le dialogue s'effectue entre tous les États Membres par le biais de leurs représentants dans les instances respectives. Un État Membre peut être bloquant dans la prise de décision. Ceci en fait une différence majeure comparée à une organisation telle que l'UE, où les décisions sont prises par des institutions propres à l'UE.

Ceci constitue une limite, car pour que l'Union fonctionne, elle doit disposer de suffisamment de pouvoir au niveau de ses instances. C'est là aussi un des axes évoqués par le CESE, qui suggère de mieux exploiter les pouvoirs du Tribunal de l'Union Économique Eurasiennne (TUEE), pour résoudre les désaccords entre les États Membres.

L'UEE est encore en cours de construction. Les limites structurelles sont présentes, avec notamment le poids économique qu'exerce la Russie sur les autres États-Membres ainsi que les visions divergentes de ces derniers (17). Les objectifs décrits dans la décision n°12 du CESE démontrent bien que les dirigeants ont conscience des faiblesses et axes d'amélioration de l'Union.

## **B. Organes institutionnels :**

Il existe divers organes politiques au sein de cette Union avec une hiérarchie définie dans le Traité de l'Union Économique Eurasiennne (voir schéma récapitulatif en **Figure 4**). Par ailleurs, ce texte définit dans quelle mesure ces différents acteurs doivent agir et interagir entre eux, mais il explicite également comment ils sont constitués et quelles personnes peuvent prétendre aux différents postes qui les composent.

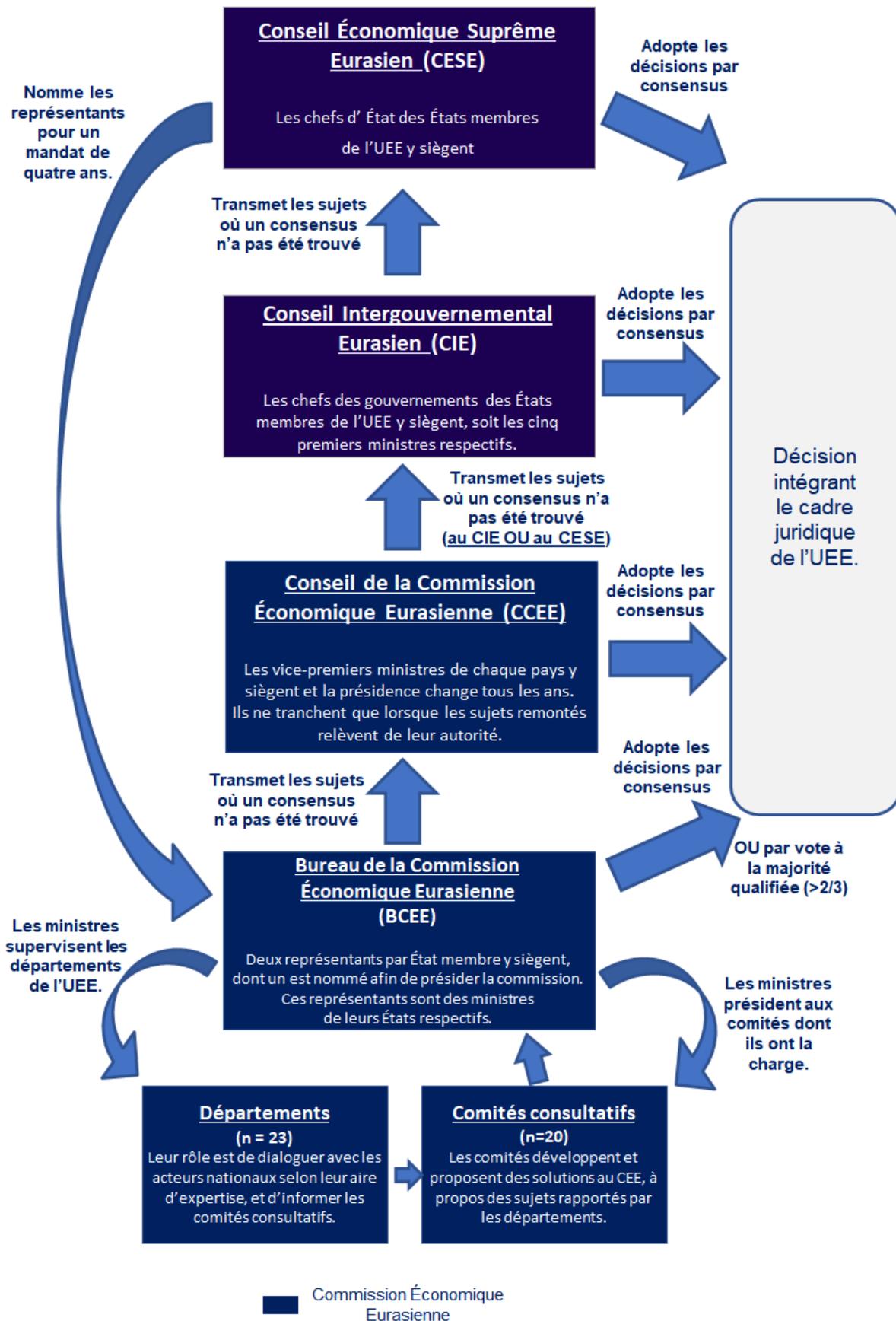


Figure 4 : Schéma décisionnel des instances de l'Union Économique Eurasienne (8)

### 1. Conseil Économique Suprême Eurasien :

Le CESE constitue la forme d'autorité supra-étatique la plus élevée dans l'UEE. En effet, ce conseil réunit tous les chefs d'État des États Membres de l'UEE. Les décisions y sont prises sous forme de consensus, et c'est l'instance qui décide des sujets jugés de la plus haute importance. Comme nous avons pu le voir précédemment, cela comprend l'adhésion de nouveaux États Membres ou l'octroi du statut d'observateur à d'autres nations. La présidence de ce conseil est donnée selon l'ordre alphabétique russe, pour un mandat d'une année (8)<sup>5</sup>.

Le CESE a par ailleurs la responsabilité de déterminer la stratégie de développement de l'UEE et de prendre des décisions visant à atteindre les objectifs de l'Union. Cela se traduit par la publication de textes définissant les axes donnés à l'UEE mais aussi par des dialogues avec les nations étrangères, et la signature d'éventuels accords le cas échéant (8)<sup>6</sup>.

### 2. Conseil Intergouvernemental Eurasien (CIE) :

Le Conseil Intergouvernemental Eurasien est composé des chefs des gouvernements des États Membres. Ainsi, il est constitué des premiers ministres des cinq pays de l'UEE. Parmi ces cinq membres, un est nommé président du CIE avec pour fonction celle de diriger les réunions et projets de ce CIE. Le CIE peut notamment être amené à se prononcer sur des décisions qui relèvent de sa compétence, qui sont alors adoptées par consensus.

Par ailleurs, c'est par le biais de ce conseil que les pays transmettent au CESE les listes de candidats pour les postes au sein du Conseil de la CEE ainsi que pour le Bureau de la CEE. Ce conseil a aussi le rôle d'approuver les projets de budgets alloués à l'UEE, et c'est également lui qui donne son aval concernant le nombre de départements de la CEE. Il valide aussi le nombre de postes ainsi que la distribution des responsabilités au sein du Bureau de la CEE.

### 3. Le Tribunal de l'Union Économique Eurasienne :

Il s'agit de la cour de justice de l'UEE. Sa principale mission est de s'assurer de l'application du Traité de l'UEE ainsi que des décisions émanant des différentes institutions de l'UEE. Le principal texte définissant son statut ses pouvoirs et champs d'actions est ce même Traité et ses annexes(8)<sup>7</sup>.

---

<sup>5</sup> Article 5 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>6</sup> Article 12 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>7</sup> Annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

Ce tribunal est composé de deux juges par État Membre, qui jouissent d'un mandat de 9 ans. Ils sont sélectionnés par le CESE, sous proposition des États Membres respectifs. Le président du tribunal ainsi que son adjoint sont élus pour un mandat de trois ans, tous deux ne peuvent provenir du même État Membre.

Chaque juge dispose d'un conseiller ainsi que d'un assistant. Ces auxiliaires constituent le secrétariat du Tribunal. Un chef du secrétariat est nommé à sa tête, ainsi que deux adjoints. Tous trois ne peuvent provenir du même État Membre. Les postes de conseillers et d'assistants sont ouverts sur une base de candidature compétitive, à la discrétion du Tribunal.

Lors de désaccords entre les États Membres entrant dans les compétences du Tribunal, ce dernier statue sur la base légale employée sur laquelle baser la décision (Traité de l'UEE, traités internationaux intra UEE, ou traités internationaux avec une entité tierce) (8)<sup>8</sup>. Cela signifie que le Tribunal est habilité à juger les désaccords entre les États Membres et un pays tiers. Le Tribunal ne peut cependant pas attribuer aux organes institutionnels de l'UEE des pouvoirs outrepassant ceux octroyés par le Traité de l'UEE (8)<sup>9</sup>.

Le Tribunal peut aussi juger les instances de l'UEE. Par exemple, lorsqu'une entité économique estime que ses droits ou ses intérêts sont lésés par une des décisions de l'UEE (8)<sup>10</sup>. A noter que seules les personnes morales ou les personnes physiques enregistrées comme entrepreneurs dans l'UEE ou un État tiers peuvent être entendues. En dehors de ces catégories, le Tribunal ne pourra exercer ses pouvoirs.

Avant de saisir de Tribunal de l'UEE, les parties prenantes doivent d'abord déposer une requête au tribunal puis entreprendre des négociations afin d'aboutir à un accord (8)<sup>11</sup>. Si aucune solution n'est trouvée trois mois après le dépôt de la requête, le sujet est porté au Tribunal (8)<sup>12</sup>. Il est cependant possible de passer outre ce délai si les parties prenantes s'entendent pour se soumettre au jugement du Tribunal (8)<sup>13</sup>. Il faut également noter que les parties prenantes peuvent annuler l'audition de leur affaire à tout moment, sous réserve de parvenir à un accord (8)<sup>14</sup>.

---

<sup>8</sup> Paragraphe 41 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>9</sup> Paragraphe 42 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>10</sup> Paragraphe 39 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>11</sup> Paragraphe 43 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>12</sup> Paragraphe 44 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>13</sup> Paragraphe 45 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>14</sup> Paragraphe 67 de l'annexe 2 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

#### 4. Commission Économique Eurasienne :

Comme nous avons pu le voir, la CCE est le principal organe réglementaire depuis 2012 (1). C'est la première instance fonctionnelle avant même la création de l'UEE : elle était effective dès sa mise en place dans l'Union Douanière, ce qui fait d'elle la première organisation prenant des décisions qui sont appliquées dans le cadre juridique de l'UEE. Elle est composée de deux autorités décisionnelles distinctes : le Conseil de la CEE et le Bureau de la CEE.

Il s'agit de la principale instance exécutive de l'UEE, car c'est cette commission qui traite la majorité des problématiques rencontrées au sein de l'Union. Les cinq États Membres sont représentés en dimensions équitables, que ce soit au sein du Bureau de la CEE ou du Conseil de la CEE. Le dialogue ainsi que l'expertise sur les sujets traités sont également présents du fait de la répartition des thématiques abordées en départements supervisés par le Bureau de la CEE. On constate également la présence de comités consultatifs, présidés par le Bureau de la CEE et prodiguant une expertise sur les problématiques qui leur sont apportées.

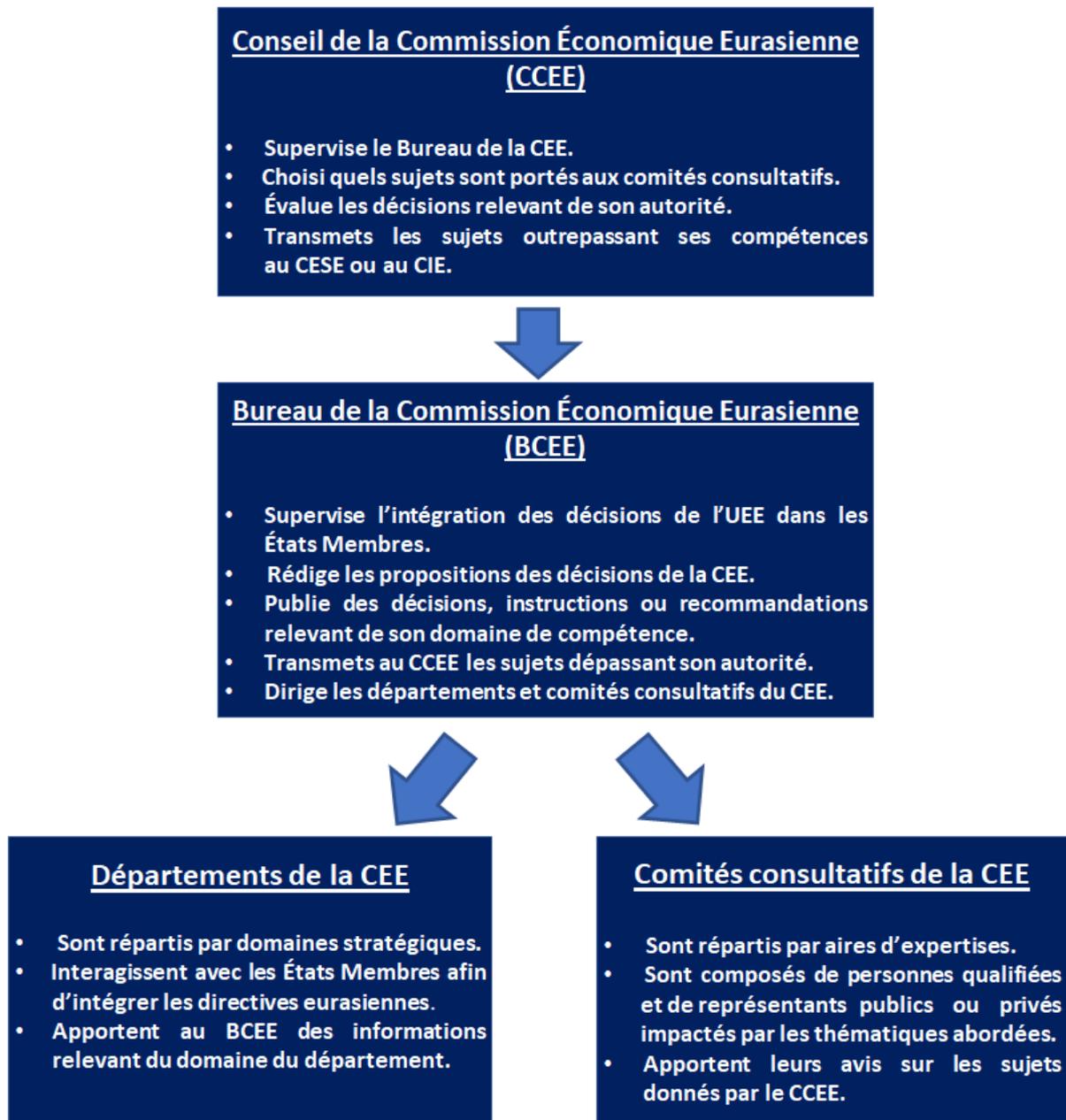
C'est la conjonction de tous ces organes qui font de la CEE le véritable moteur de l'UEE. En effet, la plupart des décisions trouvent leur origine dans les travaux de ses départements ainsi que des comités consultatifs de la CEE. Les sujets à débattre remontent le long de la hiérarchie décisionnelle de l'UEE, avant de s'arrêter au niveau qui correspond à leur degré d'importance. Une fois la décision validée, la CEE organise son implémentation nationale.

La décision est dans un premier temps remontée par des représentants nationaux qui prennent part aux activités du département ou du comité consultatif dans leur domaine de compétence. Il est de leur responsabilité de faire appliquer la décision au niveau national, en collaborant avec la CEE et en dialoguant avec les acteurs locaux.

La CEE contrôle l'implémentation de la décision et peut utiliser divers outils en complément. Par exemple, elle organise des forums ou des réunions avec les représentants locaux afin de conseiller les États Membres. Le Bureau de la CEE publie parfois des lignes directrices afin d'encadrer la mise en application de certains règlements. Il est à noter que les dates d'entrées en vigueur des textes, généralement évoquées plusieurs mois en amont, permettent une forme de période de transition afin d'implémenter ces décisions.

Tous les acteurs de la CEE seront détaillés dans les pages suivantes, (voir Figure 5).

# Commission Économique Eurasienne



*Figure 5 : Hiérarchie et fonctions des acteurs de la Commission Économique Eurasienne*

### **Conseil de la Commission Économique Eurasienne :**

Le Conseil de la Commission Économique Eurasienne est un des deux outils institutionnels de la CEE. Sa présidence est rotative : chaque président du Conseil de la CEE est nommé pour un an et est désigné selon l'ordre alphabétique russe, sans possibilité de prolonger son mandat (8)<sup>15</sup>. Le Conseil de la CEE est composé de cinq membres, ces derniers sont les vice-Premiers ministres de chaque État Membre. Hiérarchiquement, le Conseil de la CEE est chargé de superviser le Bureau de la CEE, et est décisionnaire en cas de désaccord sur une décision au niveau de ce même bureau. Le Conseil de la CEE ainsi que les États Membres ont par ailleurs la possibilité de contester une décision du Bureau de la CEE jusqu'à quinze jours calendaires après la signature de la décision (8)<sup>16</sup>.

Les activités du Conseil de la CEE sont diverses et variées (8)<sup>17</sup> :

- Il gère la réglementation encadrant les processus d'intégration au sein de l'UEE. Cela signifie que la majorité des décisions menant à une harmonisation du marché du médicament dans l'Union émaneront de ce Conseil, la décision n°78 en est un exemple (8)<sup>18</sup>. Les grands axes d'intégration sont soumis à l'approbation du CESE ou du CIE au préalable.
- Il approuve également le budget de la CEE ainsi que, sur proposition du président du Bureau de la CEE, la liste des départements de la commission, le nombre de postes et la distribution des responsabilités au sein du bureau de la CEE (8)<sup>19</sup>.
- Il peut aussi sélectionner quels sujets doivent être portés devant les comités consultatifs avant qu'une décision ne soit prise au sein de la CEE, que ce soit par le bureau ou par le conseil (8)<sup>20</sup>.
- Les réunions du Conseil de la CEE sont ouvertes au président du Bureau de la CEE ainsi qu'aux membres du bureau de la CEE invités par le Conseil de la CEE. Il est aussi possible que des représentants des États Membres soient conviés à ces réunions (8)<sup>21</sup>.
- Dans l'éventualité où un consensus est impossible à obtenir au sein du Bureau de la CEE, le Conseil de la CEE examinera la question, et évaluera si elle relève de leur autorité ou non.

---

<sup>15</sup> Article 5 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>16</sup> Point 30 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>17</sup> Annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>18</sup> Point 22 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>19</sup> Point 23 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>20</sup> Point 24 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

<sup>21</sup> Point 26 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

Si la question porte sur l'harmonisation eurasiennne sur une aire spécifique, le conseil délibèrera et prendra une décision. A l'inverse, si le sujet mène à une réflexion plus globale et touche à la stratégie de l'intégration dans l'UEE, une proposition est préparée puis elle est soumise pour approbation directement au Conseil Économique Suprême ou au Conseil Intergouvernemental (8)<sup>22</sup>.

Par exemple, la décision n°72 de 2020 du Conseil de la CEE « Proposition de décision du Conseil Intergouvernemental Eurasien sur des mesures communes pour le développement des exportations » est une proposition qui a été soumise au Conseil Intergouvernemental (18), car elle touche à une stratégie de développement de l'UEE.

Les décisions du Conseil de la CEE qui concernent la réglementation des médicaments entrent dans la stratégie d'harmonisation du marché pharmaceutique. Ainsi la décision n°78 de 2016 du Conseil de la CEE relève bien de sa compétence.

### **Bureau de la Commission Économique Eurasienne :**

Il est actuellement composé de dix membres nommés pour un mandat de quatre ans et un de ces membres est nommé président du Bureau de la CEE sur la durée du mandat. Afin de déterminer qui siègera au sein de ce bureau, les États Membres soumettent une liste de personnes à l'appréciation du Conseil Suprême par le biais du Conseil Intergouvernemental Eurasien. Le CESE décide par la suite qui occupera ces postes et nomme le président parmi la liste du bureau. Ainsi, deux représentants sont choisis par État Membre, généralement issus des ministères de leurs gouvernements nationaux respectifs.

Les membres du Bureau de la CEE supervisent les départements de la CEE ainsi que les comités consultatifs. Par exemple l'actuel président du Bureau de la CEE, Mikhail Myasnikovich, coordonne les départements de la finance, de l'administration ainsi que le département juridique (19). Ces ministres ne jouent pas un rôle de direction : chaque département possède un directeur pour cela. Ils ont donc plus vocation à se renseigner sur les départements qui leur incombent et préparer des propositions de décisions ou des rapports entrant dans leur domaine de compétence. Le rôle de la CEE est plus dans la médiation et le dialogue avec les autorités compétentes de chaque pays dans le cadre de leurs départements.

---

<sup>22</sup> Point 29 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

Les rôles du Bureau de la CEE sont divers :

- Il travaille sur les initiatives ainsi que sur la collecte de propositions des États Membres pour la mise en application des décisions des diverses instances de l'UEE. Ainsi, les difficultés ou les axes d'amélioration peuvent être remontés au Bureau de la CEE. Il assure le lien entre les États membres et les décisions prises par les organes institutionnels de l'UEE.
- Il implémente les décisions du Conseil de la CEE, du CIE ainsi que du CESE. Il gère donc l'aspect pratique de la mise en place de ces décisions au sein des territoires, comme l'information ainsi que le suivi des États Membres suite aux décisions.
- Le Bureau de la CEE va aussi rédiger les ébauches des traités internationaux et des décisions de la CEE. Il s'occupe également de la rédaction des documents nécessaires au fonctionnement de la commission, tout en s'assurant du respect de la confidentialité de ces documents.
- Il organise les réunions de la CEE, du CI et du CESE.
- Enfin, il a la possibilité de publier des décisions, instructions, et recommandations dans le cadre de ses compétences. Nous avons vu que le Conseil de la CEE prenait les décisions plus générales concernant les procédés d'harmonisation de l'UEE. Par exemple, la décision n°78 de 2016 du Conseil de la CEE fournit les règles générales de la mise sur le marché des médicaments. En revanche, la décision n°151 de 2018 du Bureau de la CEE détaille comment le Document Normatif (DN), un des documents spécifiques aux dossiers d'AMM eurasiens, doit être évalué. On constate donc un degré de précision plus élevé dans les sujets attribués au Bureau de la CEE. Ces décisions sont prises par vote à la majorité, et sont signées par le président du Bureau de la CEE(8)<sup>23</sup>.

➤ **Les départements de la CEE :**

Ces départements ont pour rôle d'apporter les informations nécessaires aux décisions pour le Conseil de la CEE et le Bureau de la CEE. Les employés de la CEE constituent les effectifs, et les directeurs sont choisis par le président du Bureau de la CEE pour un mandat de quatre ans (8)<sup>24</sup>.

---

<sup>23</sup> Point 48 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasiennne

<sup>24</sup> Point 54 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasiennne

Les départements ont diverses missions, telles que préparer des propositions soumises à l'appréciation du Bureau de la CEE, surveiller le respect par les États Membres des directives eurasiennes dans leur aire d'expertise, et interagir avec les Autorités Compétentes de ces pays. Ces départements sont donc les unités fonctionnelles à partir desquelles les organes institutionnels eurasiens se renseignent sur des thématiques spécifiques. Ils sont un lieu d'échanges privilégié pour les États Membres et offrent à la CEE une réelle vision sur l'avancée des projets et les besoins des territoires qu'ils administrent. Ces départements sont aussi garants de l'implémentation des décisions approuvées, d'où l'intérêt de promouvoir la collaboration interétatique dans ces unités.

➤ **Les comités consultatifs de la CEE :**

Par ailleurs, il existe des comités consultatifs au sein des départements de la CEE, présidés par les membres du Bureau de la CEE. L'objectif de ces comités est d'encourager le dialogue inter-étatique, puisque des représentants des autorités nationales sont invités à discuter en leur sein. C'est un organe important dans l'UEE car c'est par ce biais que les États-Membres peuvent faire remonter des demandes ou des sujets jusqu'à la CEE, après un premier traitement préalable par le comité consultatif. Ces comités servent également à apporter l'expertise nécessaire et à mettre en avant tous les éléments de décisions dont la CEE doit disposer avant de statuer.

Ces comités sont composés de représentants du gouvernement des États Membres, mais on peut aussi y compter des représentants industriels, des scientifiques, des organisations publiques ainsi que des experts indépendants, sous réserve que ces acteurs soient invités par un des États Membres (8)<sup>25</sup>. L'objectif de ces comités est de travailler sur des sujets définis par la CEE dans leur aire d'expertise, et de rendre des propositions au Bureau de la CEE ou au Conseil de la CEE. Ces propositions sont ensuite retravaillées par les instances, mais en aucun cas une proposition des comités consultatifs ne peut être considérée comme la position définitive des États Membres (8)<sup>26</sup>.

---

<sup>25</sup> Point 45 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasiennne

<sup>26</sup> Point 46 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasiennne

La CEE apporte son soutien, notamment vis-à-vis des aspects pratiques comme l'organisation de réunions ainsi qu'une assistance technique. En revanche, tout coût engendré par la participation de personnes extérieures aux représentants gouvernementaux dans ces comités devra être prise en charge par les personnes concernées. Ainsi, la CEE fait bien la distinction entre acteur étranger et acteur interne à l'institution (8)<sup>27</sup>.

Si l'on s'intéresse à la décision n°78, on peut déterminer qu'elle est dans le champ d'action du département de la Réglementation Technique, présidée par Viktor Nazarenko (20). Pour soutenir ce département, un comité consultatif a été créé : il s'agit du comité des experts des produits de santé. On peut directement voir leur implication dans l'élaboration des décisions ou amendements du Conseil de la CEE, car leurs propositions figurent en complément du document définitif sur le portail juridique eurasien (21).

Par ailleurs, la décision n°75 de 2016 du Conseil de la CEE définit les fonctions de ce comité des experts des produits de santé (22). Ce comité a un rôle d'arbitre en cas de désaccord entre les experts des Autorités Compétentes (AC) des États Membres, par exemple lors d'une procédure d'AMM. C'est également ce comité qui développe des propositions afin d'harmoniser la législation du marché pharmaceutique. Il a aussi pour devoir de donner des recommandations dès lors qu'un problème n'est pas prévu par les décisions de la CEE. C'est donc ce comité d'experts qui est le principal instigateur de la décision n°78 ainsi que de ses amendements.

### **C. Outils visant à harmoniser le marché des produits de santé dans l'Union :**

L'UEE utilise deux leviers afin d'harmoniser le marché des produits de santé :

- Les outils légaux, servant à construire le cadre réglementaire ; les décisions du Conseil de la CEE en sont les principaux exemples ;
- Les outils numériques ; ces derniers ont pour objectif le libre accès et le partage de l'information au niveau des États Membres, mais aussi du public.

Tout ceci constitue des ressources sur lesquelles les entreprises souhaitant entrer dans le marché eurasien peuvent s'appuyer.

---

<sup>27</sup> Point 47 de l'annexe 1 du Traité de l'Union Économique Eurasienne

## 1. Cadre légal :

Il existe donc différents textes qui détaillent le fonctionnement des organes décisionnels de l'UEE ainsi que le marché des produits de santé. Ce point sera abordé de façon très simplifiée, en raison de la complexité du droit de l'UEE. L'objectif est de montrer que l'UEE a construit des règles sur divers aspects touchant les produits de santé afin que les États Membres suivent un cadre réglementaire commun. Ce cadre est suivi par les entreprises pharmaceutiques afin de rentrer ou de se maintenir sur le marché de l'UEE. Nous distinguons deux niveaux (23) de hiérarchie des actes concernés :

- a) Le premier niveau, qui relève du droit international, est constitué par les accords entre les États Membres. On peut citer comme exemples le Traité de l'Union Économique Eurasiennne de 2014, suivi de l'accord sur les principes et règles communes de circulation des médicaments au sein de l'Union Économique Eurasiennne de 2014.
- b) Le second niveau relève des décisions ou des ordonnances qui sont issues des instances propres à l'UEE. Il faut souligner que le cadre législatif de l'UEE n'est pas encore totalement fixé, et comporte des zones floues (24). Il serait cependant incorrect de faire un parallèle entre le droit de l'UE et le droit de l'UEE, leurs fonctionnements sont bien distincts.

Les organes décisionnels de l'Union ont été en mesure d'entériner des décisions qui sont aujourd'hui effectivement suivies par les États Membres. Nous constatons que le Conseil de la CEE est l'instance la plus présente concernant le secteur des produits de santé. Le 3 novembre 2016 est une date importante car les principaux textes qui encadrent le marché des produits de santé ont été signés par le Conseil de la CEE.

La thèse se focalisera uniquement sur la décision n°78 du Conseil de la CEE, mais il est important de souligner que d'autres textes ont été élaborés. Par exemple, certains sujets ou thématiques évoquées dans la décision n°78 disposent d'une décision ou recommandation dédiée plus exhaustive, ainsi que de diverses lignes directrices (voir exemples dans le tableau 1). Ces documents sont complémentaires à la décision n°78 et poursuivent également l'objectif d'harmoniser l'évaluation ainsi que la mise sur le marché des produits de santé dans l'UEE.

**Tableau 1 : Décisions et recommandations relevant de la Commission Économique  
Eurasienne sur les produits de santé**

<b>Titre du document</b>	<b>Date de ratification</b>	<b>Thème abordé</b>
Décision n°93 du CCEE	3 novembre 2016	Sur la reconnaissance des résultats des inspections des BPF des médicaments
Décision n°88 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'adoption des requis des notices et Résumés de Caractéristiques de Produits pour les produits de santé à usage humain.
Décision n°87 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'adoption des règles de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance de l'UEE
Décision n°85 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'approbation des règles pour mener des études de bioéquivalence au sein de l'UEE
Décision n°84 du CCEE	3 novembre 2016	Sur le registre unifié des médicaments enregistrés de l'UEE et les bases de données d'information dans le domaine de la circulation des médicaments.
Décision n°83 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'approbation des règles de conduite d'une inspection pharmaceutique
Décision n°81 du CCEE	3 novembre 2016	Sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire de l'UEE
Décision n°80 du CCEE	3 novembre 2016	Sur les Bonnes Pratiques de Distribution de l'UEE
Décision n°79 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'approbation des Bonnes Pratiques Cliniques de l'UEE
Décision n°78 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'évaluation et l'autorisation des produits de santé
Décision n°77 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'adoption des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de l'UEE
Décision n°76 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'adoption des requis d'étiquetage des produits de santé à usage humain et à usage vétérinaire
Décision n°75 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'approbation des procédures du comité des experts des produits de santé
Décision n°74 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'adoption de la procédure établissant le registre des Personnes Qualifiées pour les sites fabricants de produits de santé.
Décision n°73 du CCEE	3 novembre 2016	Sur la procédure de qualification des Personnes Qualifiées pour les sites fabricants de produits de santé
Décision n°119 du CCEE	3 novembre 2016	Sur l'harmonisation de la Pharmacopée Eurasienne au sein de l'UEE
Décision n°79 du BCEE	30 juin 2017	Sur les requis pour le format électronique des dossiers de soumission lors de l'enregistrement et de l'évaluation des produits de santé.
Recommandation n°19 du BCEE	26 septembre 2017	Sur les lignes directrices concernant la validation des procédés de fabrication des produits de santé
Décision n°69 du BCEE	10 mai 2018	Sur l'approbation des requis des études de stabilité pour les produits finis ainsi que les principes actifs
Décision n°151 du BCEE	7 septembre 2018	Sur l'approbation des conseils pour la préparation Document Normatif
Recommandation n°25 du BCEE	2 septembre 2019	Sur les lignes directrices du développement préclinique et clinique de médicaments combinés

## 2. Environnement numérique :

L'UEE a pour volonté de rendre accessible et transparent un grand nombre d'informations par le biais de plateformes partagées entre tous les États Membres et par un accès simplifié par les entreprises aux informations clés. Toutes ces bases de données appartiennent au système informatif intégré de l'UEE (25).

### ➤ **Portail Juridique de l'UEE :**

C'est un outil important car il permet de consulter les décisions et recommandations de tous les organes décisionnels de l'UEE. Ainsi, il est possible d'effectuer une veille sur les textes qui intéressent l'entreprise, de retrouver les documents en vigueur, mais aussi de visualiser les sujets qui sont en cours de discussion.

Le moteur de recherche est assez performant, et les décisions sont classées selon deux ordres : dans un premier temps, par instance décisionnelle, puis par ordre chronologique. Ainsi, avec une date de signature précise ou avec un numéro de décision, il est possible de retrouver le document en question et de consulter la version originale de ce dernier.

Cependant, bien que le portail bénéficie d'une version anglaise rendant la navigation aisée, les décisions consultables sont majoritairement sous format de scan en russe. Ce qui complique l'obtention des traductions de ces actes. Certains sont cependant accessibles en version anglaise.

### ➤ **Registre Partagé des Inspecteurs Pharmaceutiques de l'Union**

Il s'agit d'une base de données permettant d'accéder aux informations sur les experts habilités à mener des inspections Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) au sein de l'UEE (26). Le nom, prénom de l'inspecteur, son aire d'expertise ainsi que l'année de prise de fonctions sont des données publiques. On retrouve également un numéro de téléphone ainsi qu'une adresse électronique, appartenant en général au gouvernement respectif de ces experts.

Si l'on compte le nombre d'inspecteurs disponibles, on ne peut que constater une forte disparité entre les États Membres. Ainsi, la Russie dispose de 82 experts, le Kazakhstan de 30 experts, la Biélorussie de 11 experts et enfin, le Kirghizstan peut compter sur 5 experts. Selon ce registre, l'Arménie ne disposerait d'aucune personne habilitée à diriger des inspections BPF dans l'UEE. Il est à noter que les inspections BPF sont gérées par les instances nationales de chaque État Membre. Il n'y a donc pas d'inspection centralisée en UEE. Par exemple, c'est le ministère du commerce et de l'industrie de la Russie qui supervise les inspections BPF à la fois russes mais aussi eurasiennes.

### ➤ **Registre unifié des médicaments enregistrés dans l'UEE**

L'objectif de ce registre est d'offrir une possibilité au public de consulter les produits de santé en cours d'évaluation, mais aussi ceux qui ont obtenu une AMM. Ce registre a par ailleurs d'autres fonctions, comme l'accès à l'information sur les produits approuvés. Bien qu'actuellement cette option ne soit pas disponible, il existe un onglet qui devrait rediriger vers la notice ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament.

Il existe un texte spécifique à l'instauration et la maintenance de cette base de données. Il s'agit de la décision n°84 du Conseil de la Commission économique eurasienne du 3 novembre 2016 « Sur la procédure de formation et de maintenance d'un registre unifié des médicaments enregistrés de l'Union Économique Eurasienne et des bases de données d'information dans le domaine de la circulation des médicaments » (27).

Cette décision traite aussi d'autres bases de données publiques allant de pair avec celle évoquée ci-dessus. Ainsi, il existe le registre des effets indésirables, le registre des médicaments non conformes aux critères de qualité de l'Union ou contrefaits, et la base de données des médicaments suspendus ou retirés (28). Ces trois registres ne sont malheureusement pas encore disponibles, et n'affichent aucun résultat lors de la rédaction de cette thèse.

Ces outils ne sont cependant pas encore totalement opérationnels. Autre exemple, le registre des produits de santé compterait un nombre total de plus de 580 enregistrements en octobre 2021. On y retrouve les enregistrements de tout produit de santé (dispositifs médicaux exclus) mais aussi les soumissions en cours d'évaluation. Or, en parcourant les 58 pages de données, seules 45 s'affichent correctement et on compte un certain nombre d'erreurs de saisies. Ainsi, ce chiffre de plus de 580 enregistrements dans l'UEE ne reflète pas la réalité, et correspond uniquement aux lignes rentrées dans le registre.

En outre, la totalité des enregistrements approuvés n'y est pas renseignée. Les produits ayant une différence de packaging (emballage de 30 comprimés, puis emballage de 90 comprimés) peuvent être considérés comme deux enregistrements, malgré un numéro d'AMM unique. Le chiffre d'enregistrements réels en octobre 2021 est de 251. Parmi ceux-ci, on compte beaucoup d'AMM d'entreprises russes, généralement des génériqueurs. Cependant, la société la plus présente est Polepharma, basée en Pologne avec sa filiale russe Akrikhin, qui totalisent à elles deux plus de 20 AMM conformes aux requis eurasiens.

On constate autre chose concernant la répartition des États Membres de Référence (de l'anglais « *Reference Member State* » RMS). Si on se base sur un nombre total d'AMM de 251, le Kazakhstan serait le RMS d'une quinzaine de procédures, l'Arménie, la Biélorussie et le Kirghizstan seraient les RMS d'environ 5 procédures chacun. Ainsi, la Russie serait le RMS des 220 soumissions restantes, soit de 88% des diverses procédures d'enregistrement. Ce sont des chiffres encourageants, considérant le taux de refus important lors des premiers enregistrements eurasiens. En effet, en rétrospective, le nombre de dossiers approuvés qui apparaissaient dans le registre en septembre 2019 était de 3, avec 4 autres approbations prévues pour une centaine de procédures en cours. La Russie aurait refusé 18 demandes d'AMM en septembre 2019, depuis le début des procédures eurasiennes (29).

Il faut aussi noter que le système informatif intégré est utilisé par les RMS lorsqu'il est nécessaire de transmettre le dossier de demande d'AMM ainsi que leur rapport d'expertise aux États Membres Concernés (de l'anglais « *Concerned Member State* » CMS). Actuellement, ce système intégré constitue un obstacle lors du passage à l'évaluation par les CMS. En effet, le dossier soumis ainsi que le rapport d'évaluation du RMS devraient être transmis via ce système aux AC des CMS. Cependant, il arrive régulièrement que cela ne fonctionne pas, ce qui porte la procédure en dehors des délais réglementaires. Les entreprises et AC concernées sont parfois obligées de passer par un circuit hors système intégré.

## **II. Particularités locales des États Membres :**

### **A. Documentation spécifique aux États Membres :**

Avant de passer en revue les différentes spécificités réglementaires au sein des États Membres, deux des principaux documents que l'on rencontre dans cette zone seront détaillés ici.

#### **1. Le Document Normatif :**

Le principal objectif du DN est de compiler certaines informations sur la qualité du médicament. Il fait référence à des parties clés du module 3 du CTD, par exemple : les spécifications du Produit Fini (PF) sont celles de la partie 3.2.P.5.1. Certains pays y incluent les informations relatives au Principe Actif (PA), tandis que d'autres se cantonnent uniquement au PF. Ce document est appelé en anglais « *Normative Document* », ce qui est le terme le plus usité dans les pays non russophones.

Ce document résume les parties que les AC estiment être clés à l'évaluation du médicament.

Le DN a une très forte importance pour les autorités. Il est systématiquement passé en revue lorsque des variations ou renouvellements sont susceptibles de le modifier. De même lors des demandes d'AMM, il est rigoureusement contrôlé par analyse des échantillons de PF soumis. C'est donc un point de vigilance principal dans les pays de la zone. D'autant que c'est un document que l'on retrouve aussi dans les dossiers de l'UEE. Le DN du dossier soumis doit être identique dans son contenu à celui de l'État Membre de Référence.

## 2. L'Instruction d'Utilisation Médicale (IUM) :

Il s'agit d'un document qui sert à informer le patient ainsi que les professionnels de santé sur les bonnes conditions d'emploi du médicament ainsi que sur sa composition. Dans certains pays, seul un IUM est employé alors qu'en UE on utilise à la fois le RCP ainsi que la notice comme supports d'information. L'IUM possède un niveau d'exhaustivité et un format qui varient selon les pays, ce qui donne une certaine disparité entre les États Membres. De manière générale, l'IUM est aussi exhaustive qu'un RCP, car elle est l'unique source d'information, utilisée à la fois par les prescripteurs et les patients.

## **B. Spécificités nationales des États Membres :**

### 1. L'Arménie :

L'Arménie utilise des notices ainsi que des RCP avec un format spécifique. Il n'est pas nécessaire de soumettre pour rappel le RCP ainsi que la notice lors du renouvellement.



*Figure 6:  
Drapeau de  
l'Arménie (30)*

Concernant les renouvellements : aucune variation n'est autorisée pendant l'évaluation (31)<sup>28</sup> : il faut attendre que toutes les variations soient approuvées avant de pouvoir soumettre le dossier de renouvellement. Les variations ont une période d'évaluation de trois à quatre mois, et les dossiers de renouvellement peuvent être déposés jusqu'à 1 jour avant l'expiration de l'AMM. Les AC n'acceptent cependant aucun dossier de renouvellement plus de 7 mois avant l'expiration de l'AMM.

---

<sup>28</sup> Point 16 de l'annexe 2 du Décret n°162 du 28 février 2019 de la république d'Arménie

L'Arménie base son évaluation sur l'UE, donc si les AC constatent qu'une variation de sécurité a été approuvée en Europe et qu'elle n'est pas incluse dans le dossier de renouvellement, cela peut aboutir à un rejet. Les variations qui concernent la qualité bénéficient de plus de souplesse. Il est préférable d'obtenir l'approbation de ces dernières avant le renouvellement : les soumettre à posteriori donne lieu à davantage de questions de la part des AC.

Le dossier de renouvellement n'est composé que d'un module 1. Cependant, une liste chronologique des variations effectuées sur le dossier depuis l'obtention de l'AMM ou depuis le dernier renouvellement est demandée. De plus, le titulaire de l'AMM doit signer une déclaration. Celle-ci atteste que toutes les variations qui touchent le produit concerné ont été approuvées par les AC Arméniennes. Tous ces éléments combinés font que la soumission de variations en post-renouvellement est risquée.

## 2. La Biélorussie :

La Biélorussie possède, tout comme l'Arménie, un RCP ainsi qu'une notice. Concernant le DN, ce dernier est basé notamment sur la partie « spécifications du produit fini » (3.2.P.5.1 du CTD) ainsi que la partie « Méthodes d'analyse » (3.2.P.5.2 du CTD).



**Figure 7 :**  
**Drapeau de la**  
**Biélorussie** (32)

Il est possible de soumettre des variations en parallèle d'une procédure de renouvellement. Ces variations doivent être soumises dans des dossiers séparés, et ne doivent pas être intégrées au dossier de renouvellement.

Par ailleurs, certaines mentions spécifiques doivent figurer sur les Certificats d'Analyse. Ces documents sont fournis lors de la libération de lots, lors de variations sur la qualité du médicament, ou encore lors des renouvellements. Parmi ces mentions, on peut par exemple citer la déclaration des paramètres d'incertitude ou encore le cadre d'utilisation de ce certificat (33).

La période d'évaluation de la variation est de deux à quatre mois. Cependant, dans le cas de variations qui mènent à un changement dans les méthodes analytiques du PF ou du PA, une étape d'approbation de ces méthodes d'analyse est à anticiper. En effet, les AC évaluent ces méthodes et réalisent des analyses en les appliquant, ce qui peut étendre la période d'évaluation de deux mois. Il est possible de recevoir des questions spécifiques à cette étape.

Pour ce qui est des renouvellements, il est possible d'obtenir une AMM illimitée après le premier renouvellement, qui a lieu 5 ans après l'obtention de l'AMM initiale. La date limite pour transmettre le dossier aux AC est 1 jour avant l'expiration de l'AMM. Il faut cependant garder à l'esprit que l'évaluation peut prendre 6 à 10 mois, en fonction des variations en parallèle et des questions des autorités.

Si l'AMM expire alors que l'évaluation est encore en cours, les importations ou les mises sur le marché de nouveaux stocks ne sont plus possibles. Cependant, les produits déjà importés ou libérés pourront continuer à être commercialisés jusqu'à leur péremption, même si l'AMM a expiré. Par ailleurs, s'il y a des documents manquants lors du renouvellement et que les autorités rejettent le dossier : il sera impossible de resoumettre ce dernier si la date d'expiration est dépassée. Les dossiers de renouvellements comportent les modules 1 à 3.

### 3. Le Kazakhstan :

Le Kazakhstan possède lui aussi une Instruction d'Utilisation Médicale pour les produits commercialisés sur son territoire ainsi qu'un Document Normatif. Une autre spécificité du Kazakhstan est qu'un seul fabricant de Produit Fini peut figurer dans le dossier d'AMM. Donc, pour pouvoir produire à partir de deux sites fabricants de produits finis distincts, deux AMM seront nécessaires.



**Figure 8 :**  
**Drapeau du**  
**Kazakhstan** (34)

Le Kazakhstan est un pays qui base son évaluation sur l'UE. Il faut apporter la preuve de l'approbation en UE des variations soumises dans ce pays. Une vigilance accrue est donc requise lors de variations en vue d'harmoniser les dossiers dans les États Membres, avant les soumissions en UEE. Les variations ont une période d'évaluation de trois à quatre mois et peuvent évoluer en parallèle du renouvellement.

Concernant les renouvellements, ces derniers s'effectuent tous les cinq ans, mais il est possible de demander un renouvellement illimité à partir du second renouvellement. Les AC donnent jusqu'à 180 jours calendaires après l'expiration de l'AMM pour soumettre un dossier de renouvellement<sup>29</sup> (35). Cependant, il faut savoir que la procédure d'évaluation prend jusqu'à 9 mois. Ainsi, il faut être vigilant pour la planification des procédures eurasiennes, car un renouvellement donne lieu à une période de neuf mois durant lesquelles les modifications peuvent ne pas être prises en compte.

---

<sup>29</sup> Ordre du ministère de la santé du Kazakhstan sur l'approbation des règles pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, annexe 4 point 15.

Cela signifie également qu'en cas de dépôt tardif ou de retard aux réponses aux questions, il est possible de se retrouver avec une AMM invalide jusqu'à l'approbation du renouvellement. Durant ce laps de temps, les médicaments ne pourront pas être importés sur le marché.

En revanche, les produits ayant été importés pourront continuer à être commercialisés sur le territoire jusqu'à leur péremption. En prévision d'un retard dans l'obtention du renouvellement, il faut donc prévoir suffisamment de stock pour ne pas avoir de rupture sur le marché.

#### 4. Le Kirghizstan :

Le Kirghizstan a récemment inclus les requis de l'UEE dans sa réglementation nationale. De ce fait, il était possible de se référer aux deux réglementations dans le cadre de demandes d'AMM. Il est à noter que pour les renouvellements, seuls un Module 1 et un Module 2 sont demandés. Par ailleurs, un seul site fabricant de PF peut figurer dans l'AMM.



**Figure 9 :**  
**Drapeau du Kirghizstan** (36)

Il est possible de proposer des documents au format local ou eurasien. Cela a son importance pour le DN : les formats khirgiz et eurasiens sont différents, avec le format Eurasien qui est plus exhaustif. Donc il peut être moins fastidieux d'employer le format local, pour les documents clés tels que le DN, l'IUM même si le reste du dossier est au format eurasien.

L'UEE propose comme formats d'information la notice ainsi que le RCP. Cependant, le Kirghizstan possède un IUM au niveau d'exhaustivité comparable aux RCP de l'UEE, mais dont le format diffère. De ce fait, lors des procédures nationales au Kirghizstan, il faut être vigilant quant au format utilisé afin de rester cohérent par rapport au reste du dossier. Proposer un DN au format eurasien ainsi qu'un IUM au format khirgiz dans un même dossier pourrait être mal perçu par les AC.

Les renouvellements ont lieu tous les 5 ans, avec une date limite de dépôt correspondant à 3 mois avant l'expiration de l'AMM au maximum. L'évaluation du dossier par les AC s'étend de 6 à 10 mois. Là aussi, en cas d'expiration de l'AMM pendant la période d'évaluation : il est encore possible de commercialiser le médicament mais pas d'importer ou de délivrer de nouveaux lots sur le territoire. Il est également possible de prétendre à un renouvellement illimité à partir du second renouvellement.

Il ne peut y avoir qu'un seul fabricant de PF par dossier d'AMM.

## 5. La Russie :

Les dossiers d'AMM de la Russie contiennent un IUM ainsi qu'un DN. L'IUM possède un niveau d'exhaustivité comparable aux RCP de l'UE. Le DN quant à lui reprend notamment les informations relatives aux spécifications ainsi qu'aux méthodes d'analyses du PF.



**Figure 10 :**  
**Drapeau de la**  
**Russie** (37)

Le renouvellement ne peut avoir lieu pour un produit qui n'a pas été commercialisé dans le territoire pendant plus de trois ans. Par ailleurs, les renouvellements s'effectuent tous les cinq ans, et il est possible d'obtenir un renouvellement illimité à partir du second renouvellement, sous réserve que le rapport bénéfice *versus* risque (rapport B/R) soit positif.

Il est également impératif que toutes les variations impactant la sécurité soient approuvées avant un renouvellement. Aucune variation impactant la sécurité ne peut évoluer en parallèle de cette procédure.

De plus, la Russie possède un registre comprenant toutes les substances actives commercialisées sur son territoire. L'appellation « *State Register* » est la plus courante. Les substances actives vendues sur le territoire à des fins de production de produit fini doivent y figurer. L'enregistrement d'un PA permet l'importation ainsi que l'utilisation de ce dernier dans la fabrication locale de plusieurs autres produits finis. Un certificat BPF russe est alors obligatoire pour ce PA s'il est fabriqué en territoire russe. En revanche, pour une production étrangère et importation de PF, il peut ne pas être utilisé, auquel cas le dossier d'AMM devra contenir une partie relative à la Substance Active.

Ce registre est un point de vigilance pour les procédures eurasiennes : il s'est avéré que les AC se référaient au *State Register* en comparant les spécifications du PA du dossier évalué. Ainsi, les spécifications du PA sont évaluées sur plusieurs niveaux. Les AC les contrôlent par le biais du *State Register*, ainsi que par le Module 3 du dossier du RMS et du dossier soumis.

Il faut également noter que la Russie autorise l'enregistrement de plusieurs sites fabricants de PF dans un même dossier d'AMM. Sachant que l'UEE accepte également ce procédé, cela peut être un argument supplémentaire pour choisir la Russie comme RMS.

Dans le cas de médicaments avec des combinaisons à doses fixes : une autre particularité de la Russie est l'ordre dans lequel les PA sont cités. En effet, il faut respecter l'ordre alphabétique russe en les citant au format d'*international nonproprietary name* (INN). Cela peut mener à quelques différences par rapport aux dossiers Européens.

**Tableau 2 : Spécificités nationales des États Membres de l'Union Économique Eurasienne**

État Membre	Arménie	Biélorussie	Kazakhstan	Kirghizstan	Russie
IUM	Non	Non	Oui	Oui (format national)	Oui
RCP	Oui	Oui	Non	Oui (format UEE)	Non
Notice	Oui	Oui	Non	Oui (format UEE)	Non
DN	Non	Oui	Oui	Oui (format UEE ou national)	Oui
Temps d'évaluation des renouvellements	Les dossiers peuvent être soumis à partir de 7 mois et jusqu'à la date d'expiration. L'évaluation prend 4 à 6 mois.	Les dossiers doivent être soumis au maximum 1 jour avant l'expiration, l'évaluation prend de 6 à 12 mois.	Les dossiers peuvent être soumis jusqu'à 180 jours après la date d'expiration. L'évaluation prend 9 mois.	Le dossier doit être soumis au maximum 6 mois avant l'expiration. L'évaluation prend théoriquement 6 mois. En pratique, cela peut prendre jusqu'à 12 mois.	Le dossier doit être soumis au maximum 7 mois avant l'expiration de l'AMM. L'évaluation peut prendre jusqu'à 12 mois.
Temps d'évaluation des variations	2 à 3 mois	2 à 4 mois voire 6 si variation concernant les méthodes d'analyse	3 à 4 mois	6 mois	Selon l'ampleur de la variation ainsi que des questions des AC : de 1 à 8 mois
Nombre de sites de Produit-Fini autorisés par dossier d'AMM	Plusieurs	Plusieurs	Un seul	Un seul	Plusieurs
Format des dossiers d'AMM	Format national ou format CTD acceptés	Format national ou format CTD acceptés	Format national ou Format CTD (depuis mai 2011)	Format CTD	CTD-like format depuis 01/01/20216

Pour conclure, il est à noter que les AC nationales des États Membres ont de plus en plus tendance à se rapporter à la législation eurasiennne, et ce, même lors de procédures nationales. L'exemple Kirghiz est évocateur, avec l'implémentation des requis eurasiens. Mais d'autres exemples existent : il arrive que les AC Biélorusses se réfèrent aux décisions du Conseil de la CEE lors de questions sur des variations nationales impactant le RCP et la notice.

### **III. Enjeux de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne :**

Bien que l'UEE soit entrée en vigueur en 2015, la Commission Économique Eurasienne était effective dès février 2012. La décision n°78 a été mise en application le 3 mai 2017, et elle fait suite à plusieurs textes réglementaires. Par exemple, un des premiers accords qui sert de pierre angulaire à la réglementation des produits de santé fut signé dès 2014. Il s'agit de "L'accord sur les principes et règles communes de circulation des médicaments au sein de l'Union Économique Eurasienne" (38). Ce texte est lui-même tiré des articles 30 et 31 du Traité de l'Union Économique Eurasienne. Il y avait donc dès la constitution de cette Union une volonté de coopérer sur une même base réglementaire concernant les produits de santé afin d'harmoniser leur accès au marché.

L'objectif de cet accord est d'établir les grandes lignes qui délimitent encore aujourd'hui la réglementation des produits de santé au sein de l'UEE. De ce fait, la décision n°78 fait directement référence à cet accord et vise à apporter les informations nécessaires pour les procédures eurasiennes.

Les entreprises pharmaceutiques se trouvent donc dans un cadre totalement nouveau, avec des contraintes conséquentes. La décision n°78 régissant les règles d'enregistrement des produits de santé dans l'UEE est donc extrêmement importante pour les industries. L'entreprise pourra ainsi définir sa stratégie en prenant en compte les risques et opportunités.

Concernant les opportunités, la première concerne les extensions territoriales. Bien que la Russie représente un très fort pourcentage du marché du médicament de l'UEE, les autres États Membres constituent eux-aussi un marché intéressant. Cela permet aux entreprises d'étendre leurs AMM déjà existantes en Russie dans les autres États Membres.

En effet, la décision n°78 précise qu'un dossier préparé pour réenregistrer une AMM nationale pourra être utilisé pour obtenir des AMM eurasiennes dans les autres pays de la zone et donc permettre de commercialiser un médicament dans tous les États Membres. Certains paramètres sont cependant à anticiper, ce qui sera détaillé dans la deuxième partie de cette thèse.

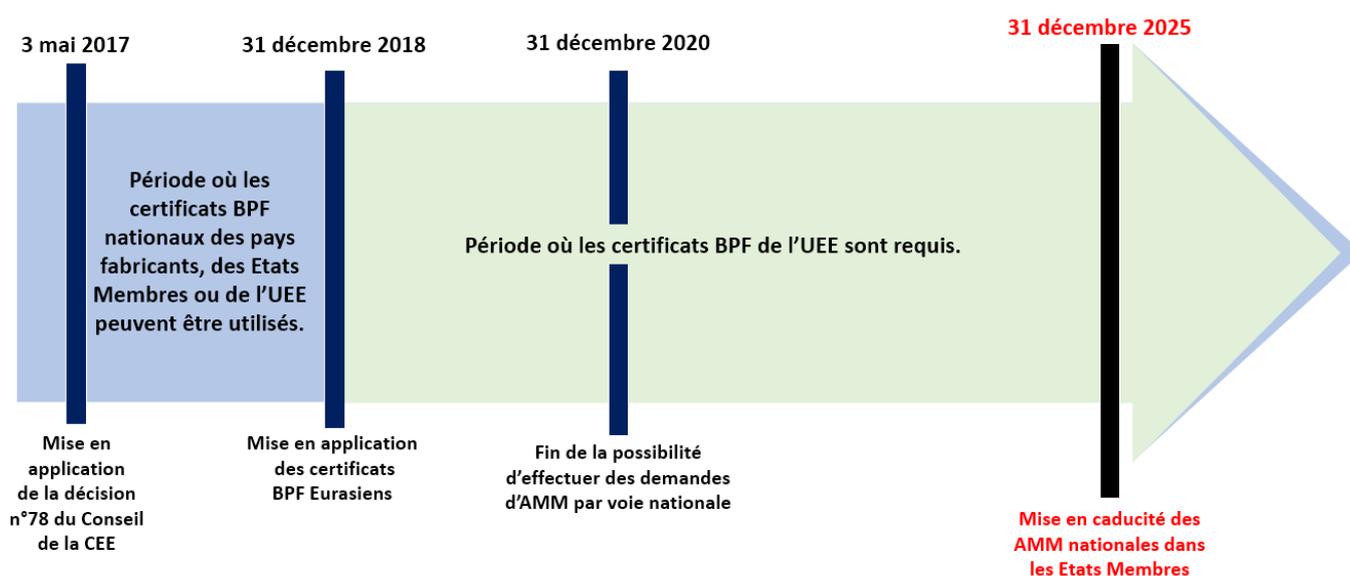
Pour conclure sur cette partie, nous avons constaté que la zone eurasiennne possède une réglementation ainsi qu'un cadre institutionnel et légal récents. Les pays concernés constituent un marché conséquent pour les entreprises de santé, à l'échelle internationale. Par ailleurs, l'UEE met à disposition des entreprises pharmaceutiques les outils leur permettant de se conformer aux nouveaux requis de l'union. Nous avons également vu que les États Membres possèdent des spécificités qui augmentent la difficulté de maintenir des dossiers au contenu équivalent dans la zone eurasiennne. Cependant, les chances représentées par l'UEE pour les entreprises pharmaceutiques sont de taille. Par conséquent, la décision n°78 du Conseil de la CEE est fondamentale dans la concrétisation de ces opportunités.

## Partie 2 : Conséquences de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2016

L'objectif de cette partie est, dans un premier temps, de mettre en avant les informations apportées par cette décision afin de comprendre sur quelle base évoluent les entreprises pharmaceutiques. Puis, nous analyserons quelles sont les difficultés qui ont découlé de cette décision tout en proposant quelques éléments de réponses, principalement issus d'exemples concrets de procédures de réenregistrement. Ainsi, nous aurons un aperçu global des défis que représente la réglementation Eurasienne.

### I. Contenu de la décision n°78 :

Cette décision est un document contenant plus de cinq cents pages (39), les quarante premières traitent des règles entrant en vigueur concernant l'enregistrement des médicaments. C'est principalement cette partie qui est déterminante pour les industries pharmaceutiques. Elle définit toutes les dates régissant l'implémentation des différentes mesures d'intégration de l'UEE. Ceci est un point de vigilance majeur car le calendrier des soumissions des entreprises est tributaire des dates définies par la décision n°78. Ainsi, il est nécessaire d'analyser dans un premier temps les délais imposés par ce texte.



*Figure 11 Dates clés de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2016*

- Les AMM délivrées avant le premier janvier 2016 peuvent être renouvelées selon les procédures nationales, mais pas au-delà du 31 décembre 2025.
- Les AMM délivrées par les États Membres sont valides jusqu'à leur caducité, qui ne peut s'étendre au-delà du 31 décembre 2025.
- Les nouvelles demandes d'AMM par voie nationale, sont possibles jusqu'au 31 décembre 2020.
- Les certificats de BPF nationaux ou européens ne seront plus utilisables dans les procédures d'enregistrement eurasiennes à partir du 31 décembre 2018. Seuls les certificats BPF eurasiens seront acceptés.

Ces règles ont été amendées ultérieurement : la version anglaise de la décision n°78 disponible sur le site intègre par exemple les deux premiers amendements (40).

D'autres contraintes de temps sont également à prendre en compte. Par exemple, l'UEE reconnaît les essais cliniques réalisés dans les pays de la zone ICH. Cependant, la décision n°78 précise qu'un nouveau dossier d'enregistrement doit comporter au moins une étude clinique menée sur le sol eurasien, sauf si le développement clinique s'est terminé avant le 1er janvier 2016 et a permis d'obtenir une AMM dans un pays ICH. Ceci oblige les entreprises à considérer l'UEE dans leur développement clinique s'ils souhaitent lancer un nouveau médicament dans le marché eurasien.

La décision n°78 prévoit que tout médicament fabriqué et importé avant la perte de l'AMM nationale peut rester sur le marché jusqu'à sa date d'expiration. Ceci permettra de ne pas procéder au rappel des lots sur le marché correspondant aux AMM expirées au 1<sup>er</sup> janvier 2026. La décision n°78 décrit également les règles concernant les variations au sein de l'UEE : ces dernières seront explicitées conjointement avec l'annexe traitant ce sujet.

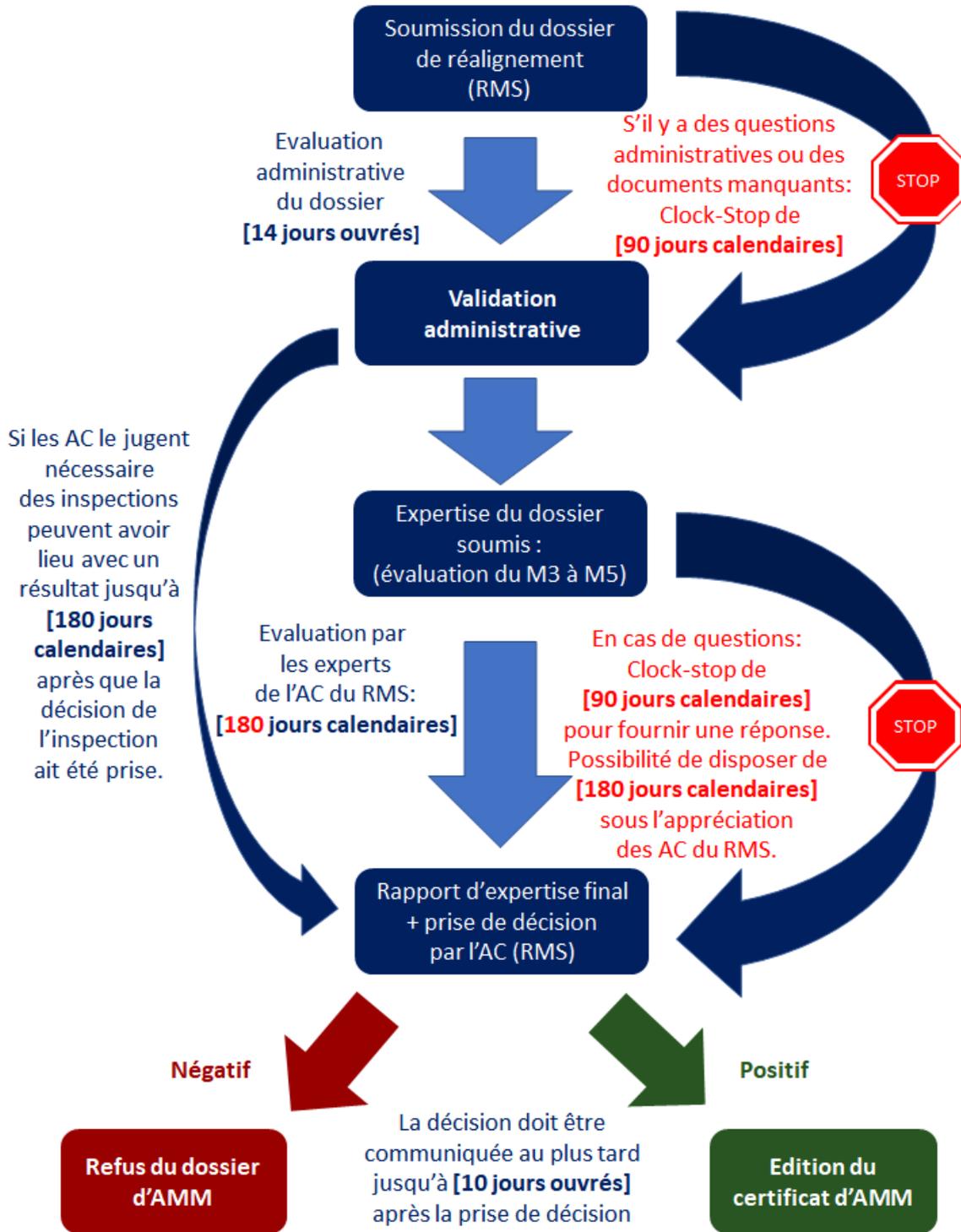
Pour ce qui est des renouvellements, ces derniers donnent lieu à une réévaluation du rapport B/R. Les demandes de renouvellements ne peuvent être déposées qu'à partir de 7 mois avant l'expiration de l'AMM, la procédure d'évaluation quant à elle devrait durer au maximum 4 mois. Le dossier de renouvellement ne contient qu'un module 1 et 2. Il n'est cependant pas précisé s'il est possible d'inclure des variations dans le dossier de renouvellement, ou si un renouvellement est envisageable pendant que des variations sont encore en cours d'évaluation.

Par ailleurs, le reste des règles de la décision n°78 concerne la description des procédures d'enregistrement possibles dans le territoire. La décision décrit trois procédures d'enregistrement distinctes pour obtenir des AMM. Ces procédures sont inspirées par celles que l'on peut rencontrer dans l'UE, ainsi on retrouve la procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition Procedure* = MRP).

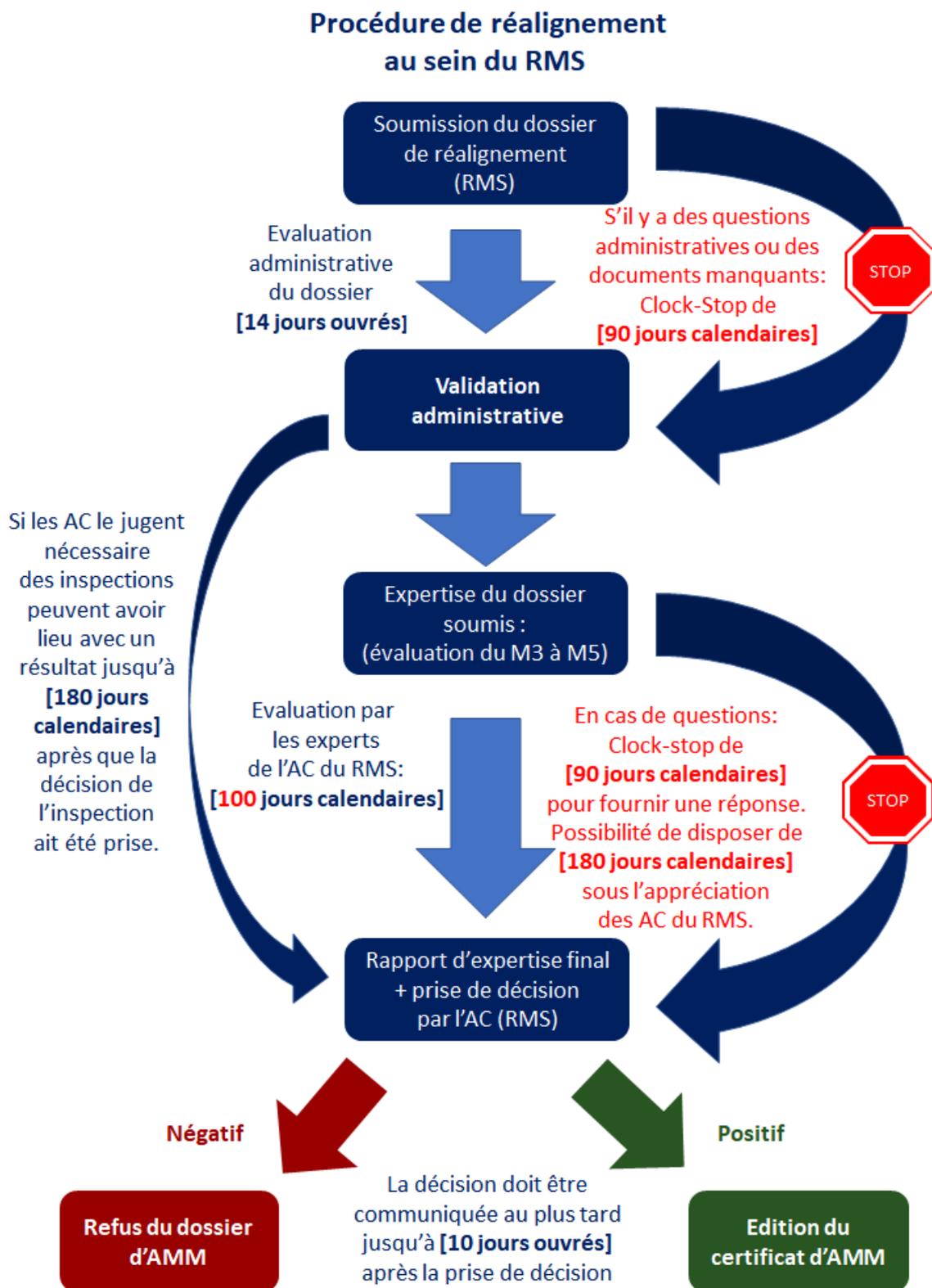
La volonté de protéger la souveraineté nationale des États Membres peut être une explication à l'absence de procédure centralisée. En effet, à l'heure actuelle, les AC des États Membres concernés sont systématiquement sollicitées dans les procédures de mise sur le marché eurasiennes. Confier l'évaluation et la possibilité d'octroyer l'AMM d'un médicament à un seul et même État Membre pour l'ensemble de l'UEE n'est pas envisageable avec l'Union actuelle.

La troisième procédure concerne les AMM déjà enregistrées sur les territoires par voie nationale. Il s'agit d'une procédure d'"alignement" ou de "réenregistrement" qui vise à mettre en conformité ces AMM avec les requis eurasiens. Ses étapes suivent à l'identique celles de la procédure de reconnaissance mutuelle. Le déroulement des trois procédures est illustré dans les pages suivantes (**Figure 12** à **Figure 15**).

## Procédure d'enregistrement via Reconnaissance Mutuelle au sein du RMS

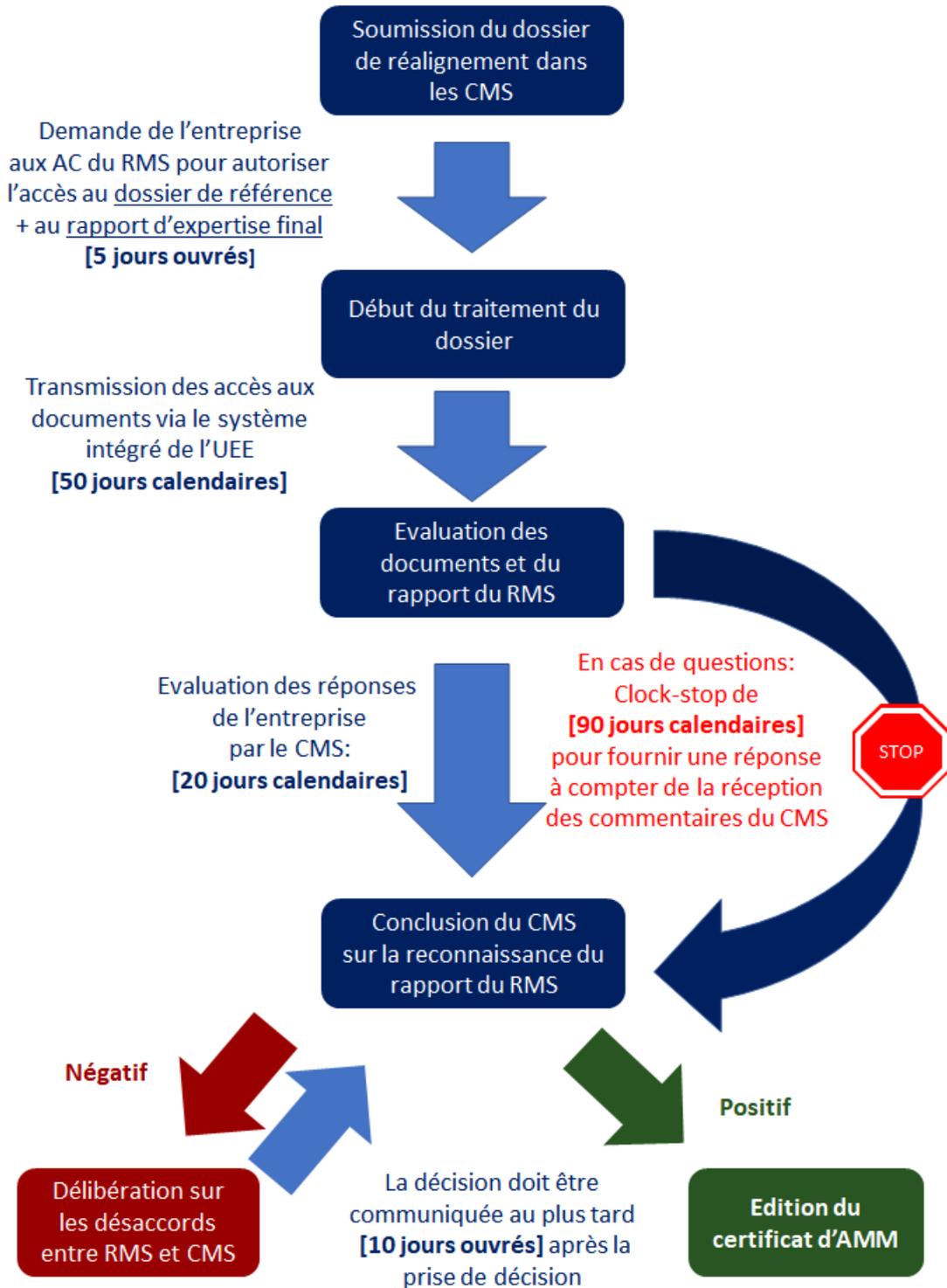


*Figure 12 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une demande d'AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle pour le RMS en UEE*



*Figure 13 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une procédure de réenregistrement aux requis eurasiens pour le RMS en UEE*

## Procédure de Reconnaissance Mutuelle au sein du CMS



*Figure 14: Schéma explicatif de l'évaluation d'un enregistrement via une procédure de reconnaissance mutuelle ou de réenregistrement pour le CMS, en UEE*

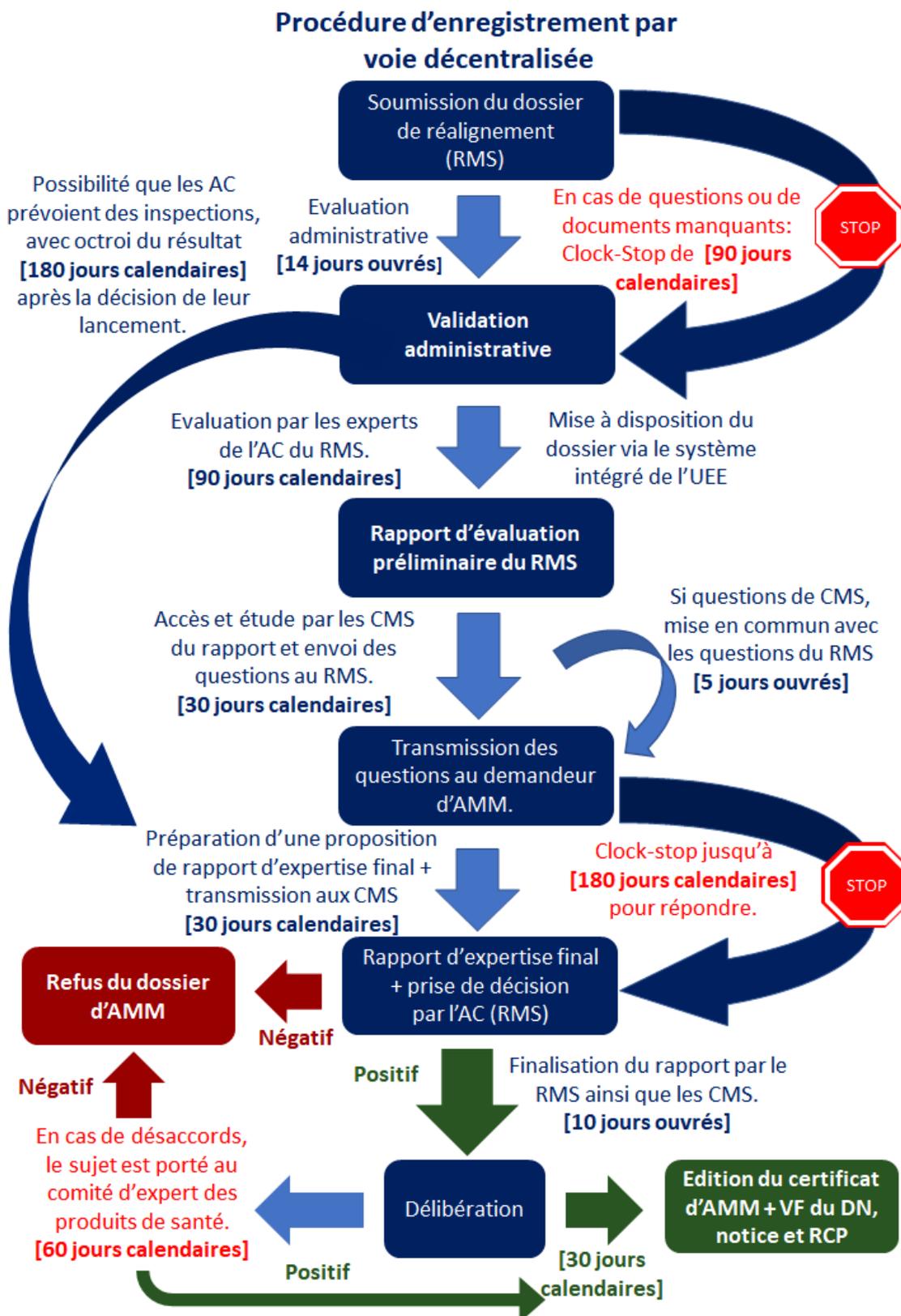


Figure 15 : Schéma explicatif de l'évaluation d'une demande d'AMM via la procédure décentralisée de l'UEE.

Les étapes entre la procédure de réenregistrement et de reconnaissance mutuelle sont les mêmes. Cependant, il existe des différences, la principale étant la durée d'évaluation du dossier, qui est plus longue dans le cas d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Comme le rapport B/R n'est pas réévalué dans la procédure de réenregistrement, le temps d'évaluation est plus court. Cependant, cette possibilité n'est accessible que lorsque le produit dispose d'une AMM nationale dans chacun des États Membres intégrés à la demande de réenregistrement.

La procédure de reconnaissance mutuelle et par extension, de réenregistrement, s'organise en deux temps. Les plus importantes étapes consistent en la préparation du dossier et sa soumission à l'État Membre de Référence, qui effectuera la majorité du travail d'évaluation. En effet lors de la seconde étape, qui est la soumission aux États Membres Concernés, seuls quelques documents du Module 1 doivent être préparés, par exemple les Certificats de Produit Pharmaceutiques (CPP), qui doivent être fournis pour chaque État Membre, en complément du dossier qui leur est transmis via le système intégré de l'UEE.

Ainsi, la procédure de réenregistrement doit être suivie par les entreprises qui souhaitent réenregistrer leur portefeuille produit. De ce fait, le propos sera principalement axé sur la procédure de reconnaissance mutuelle dans le cadre d'un réenregistrement selon les requis de l'UEE.

Après ces règles, le reste de la décision n°78 est constitué d'annexes apportant des informations plus exhaustives sur les sujets suivants :

- **Annexe 1** : Elle regroupe les requis par module sur le modèle du CTD. On y trouve les détails des requis pour chaque document des modules 1 à 5. Ces requis sont ensuite subdivisés par catégories de médicament ; ainsi des informations supplémentaires sont apportées concernant les génériques, médicaments hybrides, ou encore biologiques.
- **Annexe 2** : Il s'agit d'un modèle de formulaire de soumission, "*Application Form*". On y retrouve toutes les procédures d'enregistrement possibles (procédure décentralisée, reconnaissance mutuelle et réenregistrement). Par ailleurs, on constate que des informations clés sont demandées sur plusieurs sujets comme les sites fabricants, la pharmacovigilance ou encore le demandeur d'AMM. Il faut donc être particulièrement vigilant en remplissant ce document. Par exemple : est-ce que l'adresse du fabricant du PF est exactement la même dans le module 3 (partie 3.2.P.3), dans le certificat BPF fourni ainsi que dans *l'Application Form* ?

- **Annexe 3** : Elle regroupe les grandes lignes de la préparation du Document Normatif au format eurasien, en vue d'une demande d'AMM. Ces directions mentionnent que seules les informations relatives au PF sont demandées (section 3.2.P du module 3 du CTD). La décision n°151 du Bureau de la CEE de 2018 détaille plus exhaustivement la façon dont doit être rédigé le DN.
- **Annexe 4** : Cette annexe liste les documents requis dans le cadre d'une demande d'AMM, et propose également un tableau récapitulatif décrivant la documentation requise pour chaque type de médicament. Par ailleurs, les requis nécessitant une traduction sont également cités : l'intégralité du Module 1 doit être fourni en Russe.
- **Annexe 5** : Il y a la description de la granularité documentaire de CTD, et il est précisé que le Module 1 doit se référer aux États Membres où se déroule la demande.
- **Annexe 6** : Il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation concernant les aspects précliniques de la demande d'AMM, à destination des AC. Trois axes sont évalués : la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicité.
- **Annexe 7** : C'est un modèle de rapport d'évaluation concernant les aspects cliniques de la demande d'AMM. Quatre axes sont évalués : la pharmacologie, l'efficacité, la sécurité et la pharmacovigilance. Une partie est consacrée à l'approbation du RCP proposé à la fin de ce modèle de rapport. On remarque que la conformité de l'approche clinique du dossier d'AMM est évaluée à la fois vis-à-vis des *guidelines*, mais aussi vis-à-vis d'un éventuel avis scientifique de la part de l'UEE.
- **Annexe 8** : C'est un modèle de rapport d'évaluation concernant la partie qualité de la demande d'AMM. Sa structure est assez linéaire et suit le modèle du CTD, ainsi toutes les parties du module 3 relatives au PA et au PF apparaissent dans ce rapport. Par ailleurs, il y a également une annexe interne à cette annexe 8 : il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation de la fiche maîtresse du PA : *Active Substance Master File* (ASMF).

- **Annexe 9** : Il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation d'un nouveau Principe Actif. En premier lieu, ce modèle définit quels produits peuvent être considérés comme de nouveaux PA. Généralement, c'est le demandeur d'AMM qui revendique une différence de la molécule par rapport à ce qui est actuellement sur le marché de l'UEE. Le seul point de comparaison accepté par l'UEE est une différence du profil d'activité et de sécurité de la molécule. Deux axes d'évaluation sont étudiés pour tirer une conclusion : la qualité ainsi que les caractéristiques cliniques de la molécule.
- **Annexe 10** : C'est la procédure qui encadre le partage d'informations concernant l'ASMF. Ce document contient les actions à mener à la fois pour les demandes contenant un ASMF ouvert, ainsi que pour celles avec un ASMF fermé. Des modèles de lettres de soumission sont proposées en annexes de cette procédure, notamment afin de donner accès à la partie fermée de l'ASMF. Il y a également des modèles de lettres pour retirer l'accès à cette même partie.
- **Annexe 11** : C'est un modèle de rapport d'évaluation préliminaire d'un médicament, ce document est complété par le RMS lors d'une procédure d'enregistrement décentralisé, mais aussi lors de renouvellements. Il est ensuite transmis aux CMS au cours de la procédure, leur permettant d'avoir une synthèse de l'évaluation menée par le RMS. Tous les aspects du dossier sont passés en revue. L'expert évaluateur est amené à exposer son avis sur la recevabilité du dossier, ainsi que sur les potentielles questions à clarifier. Il y a par ailleurs en fin de document les recommandations ou corrections proposées par l'expert. On y retrouve aussi l'évaluation du test de lisibilité de la notice ou, en son absence, l'évaluation des raisons de la non-soumission de ce test.
- **Annexe 12** : Il s'agit d'un modèle de rapport d'évaluation des échantillons. Il est intéressant de noter que le Document Normatif sert de référence dans la conclusion.
- **Annexes 13, 14 et 15** : Les annexes 13, 14 et 15 poursuivent le même objectif car ils traitent de rapports utilisés par les États Membres lors de leur propre évaluation en tant que CMS, une approche uniformisée est nécessaire.

- **Annexe 13** : C'est un guide sur le contenu du rapport d'évaluation concernant les aspects précliniques de la demande d'AMM. Les annexes 13, 14 et 15 poursuivent le même objectif car ils traitent de rapports utilisés par les États Membres lors de leur propre évaluation en tant que CMS, une approche uniformisée est nécessaire.
- **Annexe 14** : Il s'agit d'un guide sur le contenu du rapport d'évaluation de la partie qualité de la demande d'AMM. On constate que les « objections majeures » peuvent donner lieu à plus d'une question, mais qu'il est aussi encouragé de noter quelle est la réponse attendue de la part des demandeurs d'AMM.
- **Annexe 15** : Ce document est un guide sur le contenu du rapport d'évaluation des aspects cliniques de la demande d'AMM. On peut y lire que les recommandations doivent être réalisables sans exclure l'octroi de l'AMM. Ainsi, ces recommandations peuvent être appliquées soit en cours de procédure, soit en post AMM via des variations.
- **Annexe 16** : C'est un modèle de rapport d'évaluation concernant la sécurité, efficacité et qualité d'un produit de santé. Il s'agit du rapport final fourni par le RMS dans une procédure d'enregistrement, que ce soit en MRP ou en DCP. En cas de produits combinés, le nom des différents PA, sous le format INN, doit être rédigé par ordre alphabétique.
- **Annexe 17** : Il s'agit d'un modèle de certificat d'Autorisation de Mise sur le Marché. On y trouve également des règles concernant le remplissage de ce dernier.  
Par exemple, le numéro d'AMM suit un format spécifique :  
- MP-N<sub>o</sub>(XXXXXX)-(YY-ZZ)  
« MP » étant l'acronyme de « Medicinal Product », les 6 « X » correspondent au numéro de série assigné par le RMS, « YY » indique le statut de l'État Membre, (RMS ou CMS), et « ZZ » correspond au code pays alpha-2 de la norme ISO 3166.  
Il y a aussi des précisions quant à la façon de présenter les informations. Par exemple, pour les médicaments contenant des combinaisons fixes : les dosages entre les deux PA doivent être séparés par un « + » et doivent être rédigés de façon identique au DN. On constate à nouveau l'importance du DN dans les procédures de l'UEE.

- **Annexe 18** : C'est un modèle de recueil de commentaires de la part d'un CMS, employé lorsque ce dernier souhaite poser des questions au RMS. On constate que seuls deux options sont disponibles, soit le CMS approuve l'évaluation du RMS, soit il s'y oppose car le produit de santé représente un risque potentiellement grave à la santé publique. La partie du dossier d'AMM comportant ce risque doit être identifiée : RCP/notice, qualité, préclinique et clinique.
- **Annexe 19** : Il s'agit des règles concernant les variations des Autorisations de Mise sur le Marché. Le document est composé des règles générales concernant les variations au niveau des procédures supranationales (reconnaissance mutuelle et procédure décentralisée), mais aussi pour les procédures nationales eurasiennes. On constate que trois types de variations existent, suivant le modèle de l'UE : les variations mineures de type IA ou IB, puis les variations majeures de type II.

Toute variation ne répondant pas aux critères détaillés dans l'annexe 19 est considérée, par défaut, comme une variation de type IB. Il est cependant recommandé de demander un avis sur le classement de la variation aux AC de l'État Membre concerné. Les AC disposent de 45 jours calendaires, dès réception de la demande, pour donner une réponse. Les AC peuvent étendre ce délai de 45 jours si la consultation du comité des experts des produits de santé est jugée nécessaire. Il est possible d'effectuer un regroupement de variations, si ces dernières entrent dans un des cas décrits dans l'annexe III de ces règles. Si ce n'est pas le cas, il est possible de solliciter les AC qui peuvent alors autoriser un regroupement en dehors des cas décrits.

Cinq annexes viennent compléter ce document :

I) Elle concerne les cas donnant lieu à une extension de l'AMM. Ce sont des variations qui touchent le PA ou le PF de manière suffisamment importante pour que l'AMM soit étendue pour englober ces modifications. On peut citer pour le PA un changement de sel, ou d'isomère, sous réserve que le profil d'efficacité ou de sécurité demeure le même. Pour le PF, il y a les changements de dosage, de forme galénique, ou encore de voie d'administration.

II) Il s'agit d'une liste de variations qui sont automatiquement classées soit en variation de type IA, soit en variation de type II.

III) Ce sont les cas donnant lieu à une possibilité de regroupement de variations. On constate qu'il est possible de grouper des variations touchant une seule AMM, mais une variation qui concerne plusieurs AMM peut également être groupée sous une seule demande.

IV) Il s'agit de la liste des documents à soumettre ainsi que d'informations à renseigner pour toute variation. Cette liste est commune à toutes les variations.

V) C'est la classification des variations permettant leur codage ainsi que la préparation des documents requis pour leur soumission. Cette partie clarifie également dans quels cas une variation de type IA doit être notifiée immédiatement aux AC après implémentation.

- **Annexe 20** : Ce sont les règles concernant l'évaluation des variations des Autorisations de Mise sur le Marché, ce document est utilisé conjointement avec l'annexe 19.

**Concernant les variations mineures de type IA**, elles ne requièrent pas l'évaluation des AC avant leur implémentation, à l'exception de celles modifiant la notice ou le RCP. Il est également possible de déclarer certaines variations IA après leur application à l'occasion d'un rapport annuel. En cas d'évaluation des AC, ces dernières ont 30 jours calendaires à compter de la réception de la notification pour statuer.

**Concernant les variations mineures de type IB, l'évaluation par les AC est obligatoire.** Les AC disposent de 30 jours calendaires à partir de la réception des documents pour transmettre leur avis. Après ce délai et en cas d'absence de réponse, la variation est considérée comme étant acceptée et le demandeur peut la mettre en application. Dans le cas où la variation est classée en tant que type IB par défaut, les États Membres disposent de 10 jours calendaires après la soumission pour évaluer cette classification. Si aucun État Membre ne la conteste durant cette période, l'évaluation suit son cours sur la période de 30 jours calendaires (incluant les 10 jours écoulés). A l'inverse, la variation devra se conformer aux contraintes des variations majeures de type II.

**Concernant les variations majeures de type II**, les AC disposent de 14 jours ouvrés à partir de la réception de la demande pour évaluer le format et l'intégrité du dossier. Passé ce délai, les AC estiment que le dossier est recevable et doivent fournir un rapport d'évaluation sous un délai de 60 jours calendaires, à compter de la réception du dossier. Ce délai peut être écourté du fait de l'urgence de la variation, ou à l'inverse allongé jusqu'à 30 jours calendaires additionnels, du fait de la complexité de la variation. L'entreprise demandeuse dispose, en cas de questions, de 90 jours calendaires pour fournir une réponse. Ceci n'est pas déduit du décompte du délai d'évaluation du dossier. Dans le cadre de variations impactant une AMM concernant plusieurs États Membres, le RMS transmet une proposition de rapport d'évaluation à l'entreprise concernée ainsi qu'aux CMS. Ces derniers disposent de 20 jours calendaires, à compter du jour où l'accès au rapport leur est donné pour formuler des demandes. S'il y en a : l'entreprise dispose à nouveau de 90 jours calendaires pour y répondre. Enfin, les CMS disposent de 30 jours calendaires à compter de la date d'accès au dossier pour confirmer la recevabilité du dossier. Suite à quoi, le RMS transmet le rapport d'évaluation final à l'entreprise, avec l'approbation ou le refus de la variation.

Si jamais un CMS est en désaccord avec la première proposition du rapport d'évaluation, les États Membres disposent de 60 jours calendaires pour s'accorder. L'entreprise demandeuse ne peut intervenir dans ce dialogue.

**Tableau 3 : synthèse des étapes d'évaluation des variations en UEE**

Etape	Variation de type IA	Variation de type IB	Variation de Type II
Temps d'évaluation par le RMS	Les AC disposent de <b>30 jours calendaires</b> pour transmettre leur avis, concernant les variations nécessitant leur évaluation.	Les AC disposent de <b>30 jours calendaires</b> pour transmettre leur avis.	Le rapport d'évaluation est transmis <b>60 et 90 jours calendaires</b> après la soumission. Possibilité d'obtenir une évaluation plus courte si urgence.
1ère séquence de questions	Non applicable	Non applicable	<i>Clock stop</i> de <b>90 jours calendaires</b> en cas de questions.
Temps d'évaluation par les CMS		Si la classification a été attribuée par défaut, les AC disposent de <b>10 jours calendaires</b> (inclus dans les <b>30 jours</b> d'évaluation) pour évaluer la classification.	Si CMS concernés, possibilité d'avoir une seconde liste de questions jusqu'à <b>20 jours calendaires</b> après le partage du rapport d'évaluation et du dossier.
2ème séquence de questions		Non applicable	Nouveau <i>Clock stop</i> de <b>90 jours calendaires</b> en cas de questions.
Période limite d'évaluation avant l'avis final	Si pas d'avis négatif après les <b>30 jours calendaires</b> d'évaluation : approbation tacite.	Si pas d'avis négatif après les <b>30 jours calendaires</b> d'évaluation : approbation tacite.	Si CMS concernés, la recevabilité du dossier doit être confirmée jusqu'à <b>30 jours calendaires</b> après le partage du rapport d'évaluation et du dossier.
Durée totale de la procédure	Pour les variations de type IA nécessitant l'avis des AC : <b>30 jours calendaires</b> . Implémentation immédiate dans les autres cas de figure.	Si aucune reclassification de la variation : <b>30 jours calendaires</b> .	Sans question du RMS et des CMS : <b>90 jours</b> Avec des questions RMS : <b>180 jours</b> Avec des questions RMS + CMS : <b>270 jours</b> Si variation complexe [ <b>120 ; 300</b> ] jours.

- **Annexe 21** : Il s'agit de modèles de rapports d'évaluation de variations. Ils sont adaptés aux divers sujets traités dans la variation, par exemple, l'annexe A de ce document sert à évaluer les changements impactant le RCP ainsi que la notice. Le modèle principal, en revanche, n'évoque que les variations de type I. Aucune autre information n'est donnée quant à l'évaluation des variations de type II. Il est donc possible que ce même modèle soit utilisé et / ou adapté.
- **Annexe 22** : C'est un modèle de rapport d'évaluation concernant les aspects cliniques et précliniques de médicaments génériques. Parmi les informations renseignées par l'évaluateur, on remarque un paragraphe concernant l'avis scientifique de l'UEE dans l'introduction de l'évaluation clinique. En effet, les choix proposés indiquent si le demandeur d'AMM a reçu un avis scientifique et s'il l'a suivi. On comprend que c'est une question centrale quant à l'évaluation des aspects cliniques du médicament. Aller à l'encontre d'un avis scientifique serait donc assez dangereux pour la procédure. Du fait du type de médicament traité par cette annexe, le modèle propose des justifications pour les parties susceptibles de ne pas être applicables. On constate également la mention du produit de référence ainsi que de sources bibliographiques.
- **Annexe 23** : Ce document propose des conseils sur le contenu du rapport d'évaluation concernant les aspects cliniques et précliniques de la demande d'AMM de médicaments génériques. Les mêmes axes que les principes sont développés, mais avec des précisions sur les raisons qui peuvent donner lieu à une partie clinique ou préclinique allégée.

Les différents sels, isomères, complexes ou dérivés d'un PA sont considérés comme étant équivalents au PA de référence. C'est uniquement en cas de suspicion de différence significative dans l'activité de la molécule que des données cliniques supplémentaires sont demandées. Les études de bioéquivalences peuvent ne pas être requises. A ce propos, l'annexe renvoie le lecteur vers la décision n°85 de 2016 du Conseil de la CEE. En effet, les conditions définissant cette exemption sont détaillées dans les règles encadrant les études de bioéquivalence de l'UEE.

Comme nous pouvons le constater, ces annexes visent tour à tour soit les entreprises demandant une AMM, soit les autorités évaluant ces demandes. Les tableaux ci-dessous proposent une synthèse du contenu ainsi que des acteurs concernés par ces documents. Le module 1 étant spécifique à la zone de l'UEE, contrairement au reste du dossier qui respecte le CTD, vous retrouverez le contenu de ce module 1 en annexe.

**Tableau 4: Tableau recensant les annexes de la décision n°78 concernant les conseils et règles de l'Union Économique Eurasienne**

<b>Annexes traitant des conseils et règles de l'UEE</b>			
<b>Pour une entreprise demandant une AMM</b>		<b>Pour un État Membre évaluateur (RMS / CMS)</b>	
Contenu de l'annexe	Numéro de l'annexe	Contenu de l'annexe	Numéro de l'annexe
Requis Généraux	Annexe 1	Conseils sur le contenu du rapport d'évaluation concernant les aspects précliniques de la demande d'AMM.	Annexe 13
Conseils sur la préparation du Document Normatif.	Annexe 3	Conseils sur le contenu du rapport d'évaluation de la partie qualité de la demande d'AMM.	Annexe 14
Organisation du dossier de demande en format CTD.	Annexe 5	Conseils sur le contenu du rapport d'évaluation concernant les aspects cliniques de la demande d'AMM.	Annexe 15
Procédure encadrant la préparation de l'ASMF.	Annexe 10	Règles concernant l'évaluation des variations des AMM.	Annexe 20
Règles concernant les variations des AMM.	Annexe 19	Conseils sur le contenu de l'évaluation concernant les aspects cliniques et précliniques de la demande d'AMM pour les médicaments génériques.	Annexe 23

**Tableau 5 : Tableau recensant les annexes de la décision n°78 concernant les modèles ou références utilisés dans les procédures de l'Union Économique Eurasienne**

<b>Annexes traitant des modèles ou références utilisées dans l'UEE</b>			
<b>Pour une entreprise demandant une AMM</b>		<b>Pour un État Membre évaluateur (RMS / CMS)</b>	
Contenu de l'annexe	Numéro de l'annexe	Contenu de l'annexe	Numéro de l'annexe
Modèle d' <i>Application Form</i>	Annexe 2	Modèle de rapport d'évaluation sur les aspects précliniques.	Annexe 6
Liste des documents requis dans la demande d'AMM eurasiennne.	Annexe 4	Modèle de rapport d'évaluation sur les aspects cliniques.	Annexe 7
		Modèle de rapport d'évaluation concernant la partie qualité de la demande d'AMM.	Annexe 8
		Modèle de rapport d'évaluation d'un nouveau PA.	Annexe 9
		Modèle de rapport préliminaire à propos d'un produit de santé.	Annexe 11
		Modèle de rapport d'évaluation des échantillons.	Annexe 12
		Modèle de présentation d'un rapport d'évaluation concernant la sécurité, efficacité et qualité d'un produit de santé.	Annexe 16
		Modèle de certificat d'AMM.	Annexe 17
		Modèle de recueil de commentaires de CMS.	Annexe 18
		Modèle de rapport d'évaluation de variation	Annexe 21
		Modèle de rapport d'évaluation concernant les aspects cliniques et précliniques de médicaments génériques.	Annexe 22

## **II. Principaux obstacles à la soumission :**

Le premier obstacle est, sans surprise, la nouveauté de la réglementation de l'UEE. Face à cela, deux stratégies principales sont observées chez les entreprises pharmaceutiques :

- La première approche est la soumission au plus tôt des dossiers de réenregistrement avec la mise en place d'une organisation interne pour préparer les soumissions en UEE. L'objectif est de sécuriser le marché actuel avant la mise en caducité des AMM, en formant une équipe expérimentée qui sera en mesure d'agir efficacement avant l'échéance.

Bien évidemment, du fait de la nouveauté de la réglementation, le taux de refus dans les procédures est accru. Cela se traduit avec un budget élevé pour ces équipes, car cela demande du temps, de l'implication, il peut même y avoir un impact à l'échelle internationale car ces refus d'AMM doivent être signalés. Mais ce taux d'échec devrait s'atténuer du fait du gain en expérience des acteurs impliqués et de l'évolution de la législation avec le concours des industries.

- La seconde stratégie est d'attendre que la réglementation se stabilise, grâce au travail des premiers laboratoires qui auront alors créé des précédents dans les procédures d'évaluation. Ainsi, une grande partie des situations ambiguës auront été clarifiées auprès des autorités. Une fois que ce facteur de risque est écarté, les industries pourront se lancer dans les réenregistrements de leurs AMM en optimisant leurs ressources. Le principal facteur limitant de cette stratégie est la quantité d'AMM à obtenir : les autorités ainsi que les entreprises ont des équipes limitées, est-ce que tous pourront supporter la charge de travail ? Y aura-t-il un effet d'engorgement au sein des autorités à l'horizon de 2026 ?

Concernant cette dernière stratégie, il faut également prendre en compte la compétition entre les industries pharmaceutiques. Effectivement, si l'on se met à la place d'une entreprise qui a décidé d'attendre que la réglementation se stabilise : elle a tout intérêt à recruter des collaborateurs ayant déjà travaillé sur ces procédures. Ces derniers auront l'expérience nécessaire et sauront précisément quels écueils éviter, ce qui représente un gain de temps et de ressources considérables. D'autant que le coût pour former un professionnel qualifié, ainsi que celui des éventuels échecs, aura été supporté par une entreprise concurrente.

C'est donc aussi une autre difficulté à garder à l'esprit pour les laboratoires qui se sont lancés très tôt dans le réenregistrement de leurs médicaments. Les équipes travaillant sur les dossiers eurasiens peuvent être approchées par des entreprises concurrentes, qui mettent en avant des conditions plus favorables. Il faudra alors fournir un effort pour conserver ce personnel. Les équipes représentent un investissement qui impacte directement la réussite des procédures eurasiennes, et il serait dommageable de perdre ces professionnels formés.

#### **A. Concernant le certificat BPF Eurasien :**

Selon la décision n°78, l'utilisation de certificats BPF eurasiens pour les soumissions deviendra obligatoire après le 31 décembre 2018 (date repoussée au 1<sup>er</sup> janvier 2022 par la suite). Cela s'est traduit par la précipitation de l'ensemble des industries pharmaceutiques sur les demandes d'inspection pour les BPF eurasiennes, dès que les États Membres furent capables de les effectuer.

On observe ainsi un premier effet d'engorgement, avec des délais d'attente très longs entre la demande d'inspection et la tenue de celle-ci. Le calendrier de soumission doit donc être adapté en conséquence. De plus, l'obtention du certificat BPF n'est pas immédiat. En effet, il faut dans un premier temps traiter les possibles défaillances découvertes et appliquer les potentielles Actions Correctives et Préventives requises (CAPA). C'est seulement après que le certificat BPF est délivré : d'où des délais de parfois plusieurs mois, selon l'ampleur des CAPA à effectuer.

Par ailleurs, une autre difficulté se trouve dans le procédé d'inspection. En effet, le rapport d'inspection BPF contiendra la liste des procédés de fabrication ainsi que des produits inspectés, cette dernière étant établie au préalable par l'entreprise lors de la demande d'inspection. Bien que le certificat BPF ne cite pas les produits inspectés, le rapport d'inspection fait partie des documents à soumettre dans le module 1. De ce fait, les AC eurasiennes auront accès à cette information.

A l'heure actuelle, il n'est pas clairement défini sur quel modèle d'inspection se basent les inspections BPF eurasiennes.

- Si l'on se calque sur l'approche des BPF russes, cette dernière est beaucoup plus contraignante. Cela implique que l'utilisation du même équipement selon le même procédé pour la production d'un médicament ne figurant pas dans la liste des produits inspectés est considéré comme étant hors BPF.

- Si l'on se base sur l'approche de l'UE des BPF, cela permet une plus grande plasticité. Cela donne la possibilité à tous les sites fabricants certifiés d'une entreprise de produire la totalité du portefeuille produit. Bien entendu, tant que les procédés et activités employés entrent dans ceux autorisés pour ces sites. Ce serait d'un grand secours en cas de transfert de production au sein des sites de production de l'entreprise ou vers un sous-traitant. En effet, cela conférerait une plus grande agilité stratégique pour la fabrication.

Il existe encore aujourd'hui des incertitudes quant au modèle d'inspection employé, et cela malgré les derniers amendements en date. On observe cependant que les inspections eurasiennes menées par les AC russes semblent suivre les mêmes règles que leurs inspections nationales.

**Tableau 6 : Comparatif entre les inspections BPF de l'UE et les inspections BPF russes**

	<b>Inspection de l'UE</b>	<b>Inspection russe</b>
Planification de l'inspection	La planification de l'inspection a une approche générale du site fabricant. Il est possible que certains produits ou chaînes de productions figurent dans le plan d'inspection.	L'inspection traitera exclusivement ce qui est renseigné dans la demande d'inspection. Il faut donc être vigilant et ne renseigner que les produits et chaînes de productions à destination de la Russie.
Produits concernés par l'inspection	La totalité des médicaments produits par le site fabricant sont concernés.	Uniquement les produits renseignés dans la demande d'inspection. Impossible d'en rajouter à posteriori, à moins de redemander une inspection.
Produits pouvant être fabriqués	Tous les PF englobés dans les procédés de fabrication respectant les BPF peuvent être produits et commercialisés dans le marché Européen.	Seuls les PF concernés par l'inspection BPF peuvent être fabriqués et commercialisés sur le marché russe.

A l'heure actuelle, seuls deux États Membres semblent être en mesure d'effectuer ces inspections BPF, la Biélorussie ainsi que la Russie. L'UEE est consciente du retard conséquent des inspections BPF eurasiennes, avec notamment la pandémie qui a complètement gelé cette activité. En conséquence, l'UEE tente de développer des solutions, comme par exemple via des inspections en distanciel, mises en place par la Russie quand les déplacements sur site étaient interdits.

## **B. A propos du réenregistrement des dossiers par rapport à ce qui est approuvé nationalement :**

La principale difficulté en procédant à un réenregistrement par procédure de reconnaissance mutuelle se situe au niveau de l'évolution constante des AMM dans les États Membres. En effet, l'AMM "vit", ce qui signifie qu'elle est sujette à diverses procédures permettant à cette AMM de rester à jour :

### **1. Concernant les variations :**

Il faut garder à l'esprit qu'aucune variation nationale ne doit être en cours dans le RMS avant de pouvoir procéder à la soumission du réenregistrement. Par ailleurs, la soumission d'une variation de sécurité en Russie peut prendre jusqu'à huit mois, et une variation *Chemistry Manufacturing and Control* (CMC) jusqu'à un an. Il est donc impératif pour l'entreprise d'anticiper ces variations et de les prendre en compte dans la création de son calendrier de réenregistrements eurasiens.

Si on se penche sur la catégorie des médicaments en combinaison fixes, les variations de sécurité deviennent un point d'alerte majeur. En effet, ces variations sont souvent inhérentes au Principe Actif. La découverte d'un nouvel élément de sécurité (contre-indication, précaution d'emploi, effet indésirable...) puis sa déclaration sur la notice par exemple se répercutera sur l'ensemble des produits contenant ce PA.

Sur certains médicaments regroupant jusqu'à trois PA différents, on comprend rapidement que les statistiques jouent en la défaveur de l'entreprise. Cette dernière aurait alors trois fois plus de chances qu'une variation de ce type soit à déposer et bouscule le calendrier des soumissions.

Une des principales remarques soulevées à cet égard par les industries de santé était la soumission de ces variations dans les CMS. En temps normal, ces variations doivent être soumises dès que possible au niveau global. Or, nous nous trouvons dans un cas de figure où un CMS ne peut pas avoir un dossier plus à jour que le dossier du RMS au moment où la procédure de reconnaissance mutuelle est lancée. On a donc constaté donc un paradoxe majeur : les AC nationales peuvent reprocher à l'entreprise de ne pas avoir soumis une variation de sécurité, approuvée dans l'UE, mais pour autant le dossier national doit être figé dans les cinq États Membres dès que le dossier est soumis par procédure eurasienne pour pouvoir obtenir les AMM eurasiennes correspondantes.

Des amendements à la réglementation ont permis par la suite d'apporter de la flexibilité, en permettant la soumission de variations de sécurités sur le dossier eurasien entre la fin de la procédure RMS et avant la soumission dans les CMS, ce qui permet désormais de déposer ces variations en procédure nationale dans les CMS.

Les variations de sécurité ne sont pas les uniques variations qui peuvent avoir lieu. Il existe également des variations touchant à la CMC, donc au niveau de la qualité et du procédé de fabrication du médicament. En effet, si pour des raisons propres à la production, le procédé de fabrication doit être modifié mais que ce dernier ne peut être appliqué dans la zone eurasienne, car non soumis, cela peut poser un problème.

Il arrive parfois que le site fabricant en question alimente le marché à l'échelle mondiale, avec un rythme de production de plusieurs millions de comprimés. C'est pourquoi produire des centaines de milliers de comprimés avec une méthode spécifique uniquement pour la zone eurasienne peut rendre la tâche difficile.

On entre ainsi dans un dialogue où les intérêts de la production entrent en opposition avec le besoin de réenregistrer les produits. D'une part, la législation ne permet pas de produire un lot incluant ces variations car la procédure est en cours, et donc cette variation ne peut être intégrée ni dans le RMS, ni dans les CMS. Et de l'autre, le site fabriquant qui doit définir la date d'application d'une variation majeure dans ses procédés de production.

Si la variation CMC ne peut être soumise dans les pays de l'UEE, diverses solutions peuvent être envisagés :

- Retarder ou suspendre la mise en place de la variation CMC prévue.
- Fabriquer des lots spécifiquement pour la zone eurasienne avec la méthode pré-variation. Ceci n'est parfois pas réalisable du fait de la nature de la variation en question. Un retour en arrière ne peut être envisagé par exemple en cas d'abandon d'une technique de production ou d'une machine spécifiquement employée pour la fabrication du médicament.
- Préparer un « bridge stock », ou stock de transition avec les anciens procédés, en produisant un nombre de lots suffisamment important pour ne pas risquer de rupture sur les marchés eurasiens.

Une fois que la procédure eurasiennne est approuvée, la variation pourra être soumise et mise en place après approbation. Il s'agit donc réellement de trouver une solution provisoire, pour limiter l'impact à la fois global pour l'entreprise, mais aussi local au niveau de la zone eurasiennne. On entre dans une des difficultés propres aux entreprises internationales, avec la nécessité d'avoir une réflexion transverse.

Par ailleurs, lorsqu'on parle de *bridge stock*, cela peut représenter des quantités très importantes de lots. Il faut savoir qu'on ne peut importer des lots dans l'UEE, en général, que jusqu'à 80% de leur date de péremption. Donc, en fonction de la durée couverte par ces *bridge stock*, il serait parfois nécessaire de mobiliser une même machine, vingt-quatre heures par jour et sept jours sur sept, sur un mois voire davantage, sans prendre en compte les possibles pannes. Pour une unité de production alimentant un marché mondial, cette option est difficile à mettre en place.

Il peut donc s'avérer que la solution la moins dommageable pour l'entreprise soit d'assumer une rupture de stock en UEE. Ce qui pose un problème pour la continuité du traitement des patients.

## 2. Possibilité de soumettre plusieurs séquences lors de la procédure de réenregistrement selon les requis eurasiens :

La décision n°78 prévoit cependant une certaine marge de manœuvre lors de la procédure de réenregistrement. Il est possible pour une industrie de déposer plusieurs séquences, à l'image des procédures Européennes. La séquence 0000 correspondant au dossier tel qu'il est actuellement approuvé dans le RMS, et la séquence 0001 incluant la mise au format eurasiennne. La possibilité de soumettre des variations dans la séquence 0001 a été introduite plus tard, via l'amendement de la décision n°78 par la décision n°9 de 2020 du Conseil de la CEE. Ce système a cependant des limites, par exemple, les variations incluses ne doivent pas avoir d'impact négatif sur le rapport bénéfice-risque du médicament. La liste des variations autorisées dans ce cadre a été définie par la décision n°9 de 2020. Les variations de sécurité, dont la déclaration d'un nouvel effet indésirable, n'entrent pas dans ce cadre.

Par ailleurs, l'expérience montre que plus le nombre de variations effectuées en cours de procédure via la séquence 0001 est élevé, plus les chances de refus augmentent. C'est pourquoi l'utilisation de cet outil est souvent restreint au strict minimum, et qu'il est plus sûr d'effectuer les variations au préalable par voie nationale dans le RMS.

In fine, selon les règles de la décision n°78 : il n'est pas possible de soumettre de variations mettant en jeu le rapport B/R du dossier dans le RMS, ni de l'inclure après l'approbation du RMS avant le lancement du dossier chez les CMS. Ces variations sont donc un point bloquant majeur. Des amendements ont permis par la suite d'assouplir ces règles.

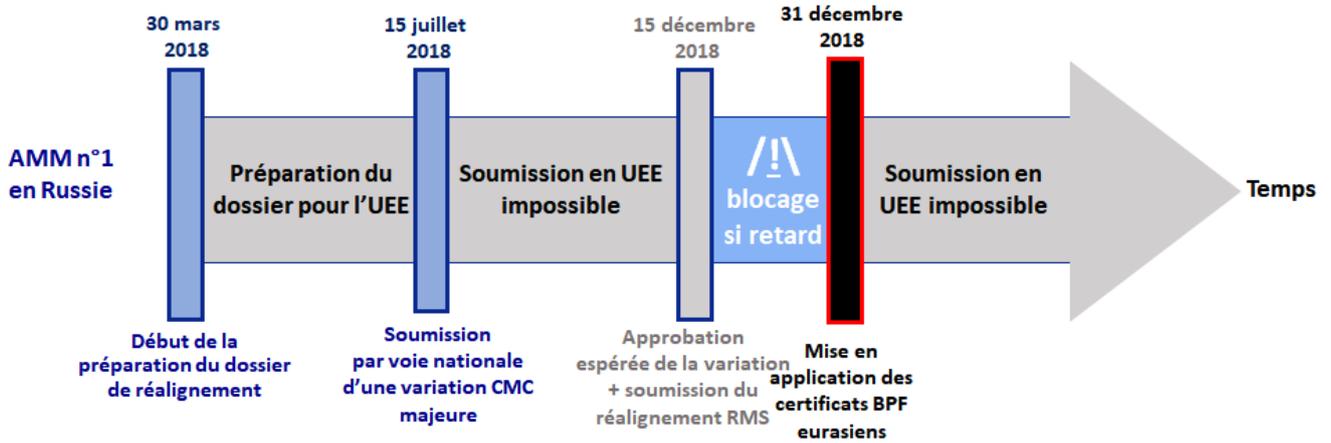
### **C. A propos du choix du RMS au sein des États Membres :**

Les capacités des Autorités Compétentes des États-Membres ont une importance dans le choix du RMS. Tous les États-Membres ne sont pas égaux dans leur capacité à mener une évaluation d'AMM. En Russie, les experts aptes à évaluer des dossiers de demandes d'AMM sont plus nombreux et expérimentés.

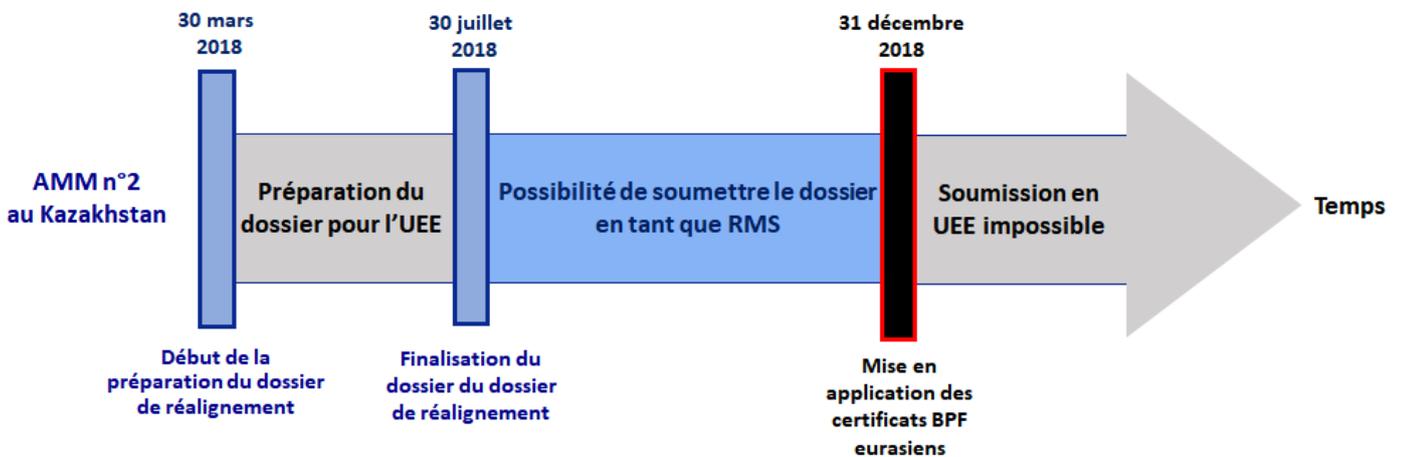
A titre d'exemple, le Kirghizstan s'est retrouvé dans l'impossibilité de traiter des dossiers de l'UEE. Il y a eu en effet un manque de personnel qualifié pendant plusieurs mois, après une campagne anti-corruption. Si pour diverses raisons la Russie n'est pas envisagée comme RMS, il serait plus judicieux de se tourner vers le Kazakhstan ou la Biélorussie, pour les mêmes raisons évoquées précédemment.

Ce n'est cependant pas le seul argument qui doit être pris en compte : le statut de l'AMM au sein de l'État-Membre doit aussi être étudié. En gardant à l'esprit les difficultés citées dans les points A et B de cette partie, il est possible d'avoir une réflexion stratégique sur la procédure de réenregistrement. Ceci afin de choisir quel RMS serait le plus judicieux à un instant T.

L'exemple schématisé par les deux frises ci-dessous présente une situation où un choix est nécessaire. D'un côté, l'AMM nationale n°1 en Russie (Figure 16) sera bientôt contrainte à soumettre une variation de type II en CMC, pour les 2 sites fabricants, qui toucherait notamment les spécifications du PF. De l'autre, l'AMM nationale n°2 (Figure 17) au Kazakhstan a déjà implémenté cette variation. Aucun des deux sites n'a encore eu d'inspection BPF de la part des autorités eurasiennes. Par ailleurs, lors du début de la préparation du dossier de réenregistrement, la date connue de mise en application des BPF eurasiennes est le 31 décembre 2018.



*Figure 16 : Chronologie prévue pour la soumission de l'AMM n°1 avec la Russie comme RMS*



*Figure 17 : Chronologie prévue pour la soumission de l'AMM n°2 avec le Kazakhstan comme RMS*

Au vu des circonstances, avec une soumission de la variation CMC en Russie au 15 juillet 2018, la date d'approbation de cette variation est espérée au 15 décembre 2018. Selon une évaluation optimiste, l'entreprise disposerait d'une marge de 15 jours avant d'être bloqués par la mise en application des certificats BPF eurasiens. Or, étant donné la complexité de la variation proposée, il est très probable qu'il y aura des questions ainsi qu'une extension de la durée d'évaluation la part des AC. Un retard serait dramatique : cela anéantirait les chances que la variation soit approuvée avant l'entrée en vigueur des certificats BPF eurasiens. Sans certificat BPF eurasiens, il serait alors impossible de déposer le dossier.

A l'inverse, si la préparation du dossier avec le Kazakhstan en tant que RMS est lancée le 30 mars 2018, la soumission serait possible dès fin juillet 2018. La fenêtre de soumission est beaucoup plus confortable, et la variation de la Russie pourrait procéder en parallèle de la procédure RMS du Kazakhstan sans incidence. La solution la moins risquée pour sécuriser l'AMM eurasiennne serait donc de choisir le Kazakhstan comme RMS.

#### **D. A propos de l'obtention de nouvelles AMM par voie nationale :**

Une des stratégies du laboratoire peut-être d'obtenir des AMM nationales dans plusieurs États Membres avant de se lancer dans une procédure de réenregistrement. En effet, en ayant une AMM nationale dans chacun des États Membres, l'évaluation du rapport B/R durant la procédure de reconnaissance mutuelle est évitée. Dans le cas où un des États Membres de la procédure eurasiennne ne disposerait pas d'une AMM nationale, la procédure de réenregistrement inclurait l'évaluation du rapport B/R et la durée totale est estimée, en moyenne, à 12 mois.

Cette évaluation est effectuée par le RMS, non pas par le CMS concerné. Or, parmi les disparités nationales, il peut y avoir des différences vis-à-vis des indications approuvées dans les États Membres. Ceci peut rapidement devenir préjudiciable pour le dossier eurasienn.

Il faut aussi rester vigilant à l'étape préliminaire avant la procédure eurasiennne, qui est l'obtention d'une AMM au niveau national : la décision n°78 évoque que les soumissions ne sont autorisées que jusqu'au 31 Décembre 2020. Passée cette date, aucun enregistrement par voie nationale ne sera envisageable.

Un second problème est mis en avant : la possibilité pour l'État Membre d'entamer la transition entre sa réglementation nationale et la réglementation eurasiennne. Nous avons vu le cas précédemment avec le Kirghizstan dans la partie 1 de cette thèse. Du point de vue de l'industriel, c'est une posture délicate : les requis, donc les documents demandés ne sont pas les mêmes et sont très mouvants avec le temps. En effet, la réglementation nationale des États Membres présente des spécificités qui évoluent et sont vouées à être gommées lors du passage à la réglementation eurasiennne, mais qui sont bien présentes en procédure nationale. Par exemple au Kirghizstan, il est dangereux de soumettre un Document Normatif en format eurasienn, alors qu'une Instruction d'Utilisation Médicale au format national est employée dans ce même dossier. Cette incohérence peut donner lieu à des questions, qui à leur tour débouchent sur un retard facilement évitable. Dans ce cas de figure, le choix le plus judicieux est de conserver et défendre la cohérence du dossier.

Cette transition peut aussi se traduire par une évolution rapide de la réglementation locale. Ainsi, les équipes préparant l'enregistrement d'un produit de santé peuvent être averties tardivement qu'un nouveau requis est à prendre en compte ; les AC auront aussi de nouvelles demandes en cours de procédure, par exemple lors des réponses aux questions. Ces paramètres inattendus peuvent aboutir à un retard sur le calendrier de soumission prévu.

Toutes ces problématiques soulignent l'importance d'avoir des partenaires locaux efficaces, capables de dialoguer avec les autorités afin d'acquérir un maximum d'informations. Il est crucial pour l'industriel de savoir comment préparer son dossier de demande d'AMM. Comme évoqué plus haut dans cette thèse, les industries évoluent avec un calendrier dynamique où tout retard se répercute sur l'ensemble de la stratégie. Il faut donc à tout prix anticiper les risques encourus par cette incertitude, et se tenir informé sur la réglementation nationale.

La procédure eurasienne ne peut être soumise que lorsque l'approbation de l'État Membre manquant est obtenue : en effet, le nom des CMS, et les numéros d'AMM nationales sont indiqués dans l'*Application Form*. Il est donc impératif d'obtenir l'approbation dans les plus brefs délais pour atteindre rapidement la fenêtre de soumission.

#### **E. Concernant l'ajout de CMS après une procédure de réenregistrement ou de MRP :**

Une autre des questions en suspens est la possibilité d'ajouter un CMS après avoir finalisé une procédure de réenregistrement ou de reconnaissance mutuelle. A ce jour, aucune procédure n'existe pour ajouter un CMS ni après le dépôt du dossier de réenregistrement, ni après l'approbation au niveau du RMS, ni après l'approbation au niveau des CMS. Cela sous-entend qu'une fois la procédure lancée, il n'est pas envisageable d'obtenir une AMM dans un État Membre non inclus dans la soumission initiale.

Ceci est un autre point important à prendre en compte dans l'élaboration de la stratégie à la fois réglementaire mais aussi commerciale : il est possible de ne pas inclure certains États Membres dans les procédures de l'UEE. Qu'en pense alors le pôle commercial : est-il envisageable de se passer de ce territoire ? Faut-il retarder la procédure pour l'inclure ?

#### **F. Concernant l'exactitude des requis pour le module 1 :**

C'est une des problématiques rencontrées lors de la préparation des documents relatif à la partie administrative des dossiers eurasiens. En effet, on dénombre un total de quarante-cinq requis, avec parfois la nécessité de soumettre plusieurs documents afin d'y répondre.

Or, ces requis sont sujets à interprétation. Un des exemples les plus fréquents est l'utilisation de la tournure « *properly certified* », soit la requête d'un document « correctement certifié ». C'est une demande ambiguë dans la mesure où il existe différents niveaux de certification :

- Le tampon de l'entreprise.
- La signature électronique d'une Personne Qualifiée (PQ).
- La signature manuscrite d'une PQ.
- La signature manuscrite d'une PQ à laquelle s'ajoute le tampon de l'entreprise.
- La signature manuscrite d'une PQ, le tampon de l'entreprise ainsi que la certification de la signature par un maire ou par un notaire.
- La signature manuscrite d'une PQ ainsi que la certification de la signature par un maire ou notaire puis l'apostille de ce document.

Par conséquent, plus le niveau de certification est élevé, plus ce dernier sera coûteux et difficile à atteindre sur des délais courts. On note que l'étape de l'apostille peut parfois prendre plus de deux mois selon certains pays. La pandémie de la COVID-19 a par ailleurs ralenti certaines procédures de certification, du fait de la nécessité d'une présence physique.

Cela donne donc lieu à une contrainte temporelle qui se répercute sur l'anticipation nécessaire à la préparation de cette partie administrative. La première approche pour sécuriser les dossiers soumis est de se conformer au niveau le plus élevé de certification. Puis, au fur et à mesure que les équipes sont plus expérimentées et dialoguent avec les experts des AC, il y a une évolution dans la connaissance du niveau de certification réellement nécessaire.

Par ailleurs, il est à noter que les apostilles françaises et les apostilles d'autres pays sont différentes. Un document apostillé selon les normes françaises sera spécifique à un seul et unique pays, puisque l'apostille aura la mention du pays émetteur et du pays destinataire. A l'inverse, l'Irlande par exemple ne note que le pays émetteur. Ainsi un même document apostillé par l'Irlande pourra être utilisé indifféremment entre les cinq États Membres de l'UEE. Il est également important de dialoguer avec les AC : en effet, apostiller un document qui est disponible uniquement en ligne avec une signature intégrée, comme c'est le cas des certificats EudraGMP, n'est pas possible. Il est cependant possible de consulter le site hébergeant le document en question et attester qu'il correspond effectivement au document soumis.

Les trois prochaines pages présentent une estimation du format requis ainsi que des certifications des documents du module 1. Ces derniers peuvent être transmis de la sorte aux partenaires locaux avant traduction. Ces informations sont issues d'une approche purement empirique lors de procédures de réenregistrement eurasiens.

**Tableau 7 : requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (1/3)**

<b>n° du requis</b>	<b>Description du requis</b>	<b>Niveau de certification</b>	<b>Format acceptable</b>
<b>1.2</b>	<b>Documentation générale</b>		
<b>1.2.1</b>	<b>Documentation liée au formulaire de demande d'AMM</b>		
1.2.1.1	Procuration du demandeur d'AMM ainsi que du titulaire de l'AMM (si nécessaire).	Signature requise par les personnes concernées	Originaux
1.2.1.2	Une copie du document confirmant le statut de médicament orphelin.	Signature de la personne concernée + certification de la copie en mairie	Numérique
1.2.1.3 = 1.11	Copies des brevets du médicament en vigueur dans les États Membres concernés.	Document signé	Numérique
1.2.1.4	Confirmation que la propriété intellectuelle d'un tiers n'est pas violée par l'AMM.	Document signé	Numérique
1.2.1.5	Copies des certificats de noms de marques en vigueur dans les États Membres de l'UEE.	Document signé	Numérique
1.2.1.6	Déclaration de la PQ du site fabricant du PF confirmant que tous les sites fabricants impliqués respectent les BPF de l'UEE.	Document signé	Originaux
1.2.2	Confirmation du paiement des frais d'enregistrement.	Non concerné	Numérique
1.2.3	Certificat de Produit Pharmaceutique émanant de l'AC du pays fabricant (délivrant le lot du PF).	Apostille	Originaux
1.2.4	Rapport d'expertise de l'AC du pays fabricant ou du pays du détenteur de l'AMM.	Copie certifiée comme étant conforme au document original	Copie physique
1.2.5	Avis scientifique donné par un État Membre.	Non concerné	Numérique
1.2.6	Recommandations du comité des experts des produits de santé, suite à l'avis scientifique donné par un État Membre.	Non concerné	Numérique
<b>1.3</b>	<b>RCP et notice du produit</b>		
1.3.1	Proposition de RCP et de notice en russe au format eurasién.	Non concerné	Numérique
1.3.2	Modèles des conditionnements primaires et secondaires en accord avec les requis eurasiéniens, en langue russe.	Non concerné	Numérique
1.3.3	Résultats du test de lisibilité.	Non concerné	Numérique
1.3.4	Notice et RCP du pays détenteur de l'AMM.	Le scan de correspondant à la dernière ampliation de l'AC suffit.	Numérique
<b>1.4</b>	<b>Informations sur le statut du médicament à l'international</b>		
1.4.1	Liste décrivant le statut de l'AMM du médicament dans le monde, ainsi que les dates des événements réglementaires concernés (obtentions, retraits, refus).	Tampon de l'entreprise détentrice de l'AMM.	Numérique

**Tableau 8: requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (2/3)**

<b>n° du requis</b>	<b>Description du requis</b>	<b>Niveau de certification</b>	<b>Format acceptable</b>
<b>1.5</b>	<b>Informations sur la qualité du produit de santé</b>		
1.5.1	Certificat de conformité pour l'encéphalopathie spongiforme (UE, UEE ou du pays d'origine de la matière première).	Signature requise	Numérique
1.5.2	Une déclaration de la PQ du fabricant de PA, confirmant que tout changement dans le procédé de fabrication sera communiqué au fabricant de PF et aux AC de l'UEE.	Signature requise	Originaux
1.5.3	L'accord de la PQ du fabricant de PA pour transmettre la partie fermée de l'ASMF aux AC de l'UEE en cas de demande de leur part.	Signature requise	Originaux
1.5.4	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Copie	Numérique
1.5.5	Dossier Permanent du Plasma	Copie	Numérique
1.5.6	Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant	Copie	Numérique
<b>1.6</b>	<b>Informations sur la fabrication du produit de santé</b>		
1.6.1	Certificat GMP de l'UEE ou de l'UE pour le PF ainsi que pour le PA.	Les scans EudraGMP en complément une déclaration signée du détenteur de l'AMM. Pour un fabricant hors UE, l'apostille est requise.	Numérique ou originaux si apostille
1.6.2	Autorisation d'ouverture pour le fabricant du PF ainsi que pour le fabricant du PA.	Apostille	Originaux
1.6.3	Rapports d'inspection BPF des AC du pays fabricant du PF, ou du détenteur de l'AMM.	Certification de la copie en mairie	Copie physique
1.6.4	Accord entre le détenteur de l'AMM et les sites fabricants vis-à-vis de leur conformité aux BPF.	Certification de la copie en mairie	Copie physique
1.6.5	Accord entre le sous-traitant et le détenteur de l'AMM, si un des procédés de fabrications se déroule dans le site du sous-traitant.	Certification de la copie en mairie	Copie physique
1.6.6	Information vis-à-vis de toute action entreprise par les AC à l'encontre du fabricant de PF, dans les 3 dernières années	Document signé	Originaux
1.6.7	Déclaration de la PQ du site fabricant du PF confirmant que tous les sites impliqués respectent les BPF de l'UEE (cf 1.2.1.6)	Document signé	Originaux
1.6.8	Information vis-à-vis de toute plainte relative à la qualité du PF durant les 3 dernières années.	Document signé	Originaux
1.6.9	Déclaration confirmant le consentement du site fabricant (PA et PF) aux inspections des AC eurasiennes.	Document signé	Originaux
1.6.10	Dossier d'établissement du PF ainsi que du PA.	Copie signée par la PQ du site fabricant	Numérique
1.6.11	Logigramme décrivant les procédés de fabrication du PF ainsi que du PA.	Non concerné	Numérique

**Tableau 9 : requis, niveau de certification et format du module 1 de l'UEE (3/3)**

<b>n° du requis</b>	<b>Description du requis</b>	<b>Niveau de certification</b>	<b>Format acceptable</b>
<b>1.7</b>	<b>Informations sur les experts</b>		
1.7.1	Informations et CV de l'expert ayant préparé le résumé général de la qualité.	Signature	Numérique
1.7.2	Informations et CV de l'expert ayant préparé le résumé général préclinique.	Signature	Numérique
1.7.3	Informations et CV de l'expert ayant préparé le résumé général clinique.	Signature	Numérique
<b>1.8</b>	<b>Requis spécifiques à différents types de procédures</b>		
1.8.1	Déclaration du titulaire d'AMM détaillant les différents noms de marques en UEE et confirmant l'utilisation d'un seul dossier.	Signature	Numérique
<b>1.8.2</b>	<b>Informations concernant les essais cliniques</b>		
1.8.2.1	Autorisations des AC pour mener les essais cliniques décrits dans le dossier.	Copie	Numérique
1.8.2.2	Liste des inspections des BPC concernant le produit de la demande d'AMM.	Non concerné	Numérique
1.8.2.3	Rapports d'inspection BPC.	Copie	Numérique
1.8.2.4	Copie des contrats entre les partenaires et les centres de recherche.	Copie	Numérique
1.8.3	Liste des essais cliniques.	Non concerné	Numérique
1.8.4	Déclaration du titulaire d'AMM confirmant que les essais cliniques sont conformes aux BPC eurasiennes	Signature	Numérique
<b>1.9</b>	<b>Informations quant aux risques environnementaux</b>		
1.9.1	Déclaration indiquant que le médicament contient un organisme génétiquement modifié.	Signature	Numérique
<b>1.10</b>	<b>Informations quant au système de pharmacovigilance dans l'UEE</b>		
1.10.1	Fichier maître du système de pharmacovigilance, en accord avec les BPP de l'UEE.	Non concerné	Numérique
1.10.2	Confirmation que le titulaire d'AMM a à sa disposition une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV) dans les territoires de l'UEE.	Signature	Numérique
1.10.3	Plan détaillé de la gestion des risques. + son résumé en accord avec les BPP de l'UEE	Signature	Numérique (+ résumé papier)
1.10.4	Documents attestant de la bonne coopération entre toutes les entités juridiques si l'AMM a été transférée à d'autres entreprises par le titulaire d'AMM.	Signature	Originaux

## **G. Concernant les difficultés linguistiques :**

Ces difficultés sont souvent retrouvées lors de la réalisation de tests de lisibilité des notices du médicament au format eurasien.

Il faut savoir qu'un changement de présentation peut aboutir à la demande d'un nouveau test de lisibilité. Il est considéré qu'une modification de présentation peut mener à un défaut de compréhension. Ainsi, un changement sur le nombre de pages, ou un paragraphe passant d'une page à une autre, peut être amené à la demande d'un nouveau test de lisibilité.

Le russe est une langue complexe, avec des tournures qui ne sont pas équivalentes avec ce que l'on peut retrouver en anglais. Il est donc capital de dialoguer lors de la préparation des documents clés (DN, RCP, notice), notamment pour trouver la meilleure traduction en russe lorsque l'anglais n'est pas assez précis.

En effet, la formulation en russe doit être strictement identique sur certains paragraphes du DN, RCP et notice. Ce point nécessite une vigilance particulière, notamment dans le cas où on passe par une traduction de l'anglais vers le russe. Ce type d'incohérence est surveillé par les AC eurasiennes. Cela peut donner lieu à un refus de la demande de réenregistrement.

Concernant la préparation de documents certifiés, cette étape de traduction peut devenir un avantage. En effet, si un document certifié doit être traduit, il est possible de soumettre uniquement la traduction certifiée avec éventuellement le scan du document d'origine. Les requis de l'UEE demandent la soumission d'un module 1 en langue russe, et il est très rare de devoir soumettre à la fois le document en version originale et en version traduite. Ce qui signifie que les originaux seront encore en possession de l'entreprise soumettant le dossier. Ainsi, sous réserve que le document ne change pas d'ici son utilisation dans une autre procédure, un document certifié pourra être réutilisé et le travail de traduction aura déjà été fait. Ceci est un gain de temps considérable pour la préparation des demandes d'AMM au sein de l'UEE.

Pour finir, du fait de la prépondérance du russe, il est extrêmement important de travailler avec des équipes capables de lire et de s'exprimer dans cette langue. Sans cela, la barrière de la langue est trop importante, même en passant par le biais de sociétés de traduction. Les équipes ou partenaires russophones sont donc un réel atout pour toutes les industries pharmaceutiques s'intéressant l'UEE.

**Pour conclure sur cette partie, les industries rencontrent huit difficultés majeures :**

- Une réglementation qui évolue rapidement.
- L'obligation d'obtenir des certificats BPF eurasiens pour les sites fabricants, à une date butoir très courte et avec des difficultés pour passer les inspections.
- La nécessité d'accorder le dossier eurasien avec l'évolution des AMM des États Membres, dans le cas de la procédure de réenregistrement selon les requis eurasiens.
- Le besoin de privilégier la Russie comme RMS, au risque d'avoir des complications si un autre pays est choisi comme RMS.
- Une date limite à respecter pour obtenir des AMM nationales, avec le chevauchement de deux réglementations.
- L'impossibilité d'ajouter un CMS après ou pendant une procédure d'enregistrement eurasienne.
- Une documentation spécifique à l'UEE pour le module 1 avec des contraintes de certification dont la préparation s'est effectuée par empirisme.
- La nécessité de traduire de nombreux documents en russe, dont la complexité linguistique peut être source d'erreur.

## **Partie 3 : Impacts réglementaires des amendements à la décision n°78 :**

On constate que plusieurs amendements ont modifié la décision n°78 du Conseil de la CEE, avec parfois un impact sur les dates clés du processus de réenregistrement. L'objectif de cette partie est donc de mettre en avant l'importance de ces amendements et d'expliquer comment ils ont amené à changer les stratégies de mise sur le marché en UEE. En octobre 2021, un total de cinq amendements à la décision n°78 sont entrés en vigueur, avec un sixième amendement qui est en phase de discussion et dont la signature est prévue en 2022. Nous verrons dans cette partie les apports de ces modifications par ordre chronologique avant de finir sur les potentiels changements prévus par le dernier amendement en élaboration.

### **I. Amendements entrés en vigueur :**

Il faut savoir que certaines règles sont déjà employées avant qu'un amendement ne soit signé et mis en application. C'est le cas lorsqu'il y a une ambiguïté dans la législation et que l'amendement apporte une précision. Par ailleurs, cette approche provient parfois d'un dialogue entre les entreprises pharmaceutiques et les AC eurasiennes. Outre les décisions du Conseil de la CEE, des conférences sont organisées deux fois par an entre les experts des États Membres de l'Union et les entreprises pharmaceutiques. Les filiales ou industries basées en UEE peuvent y participer afin de poser des questions et de clarifier certains sujets. Il s'agit des « Reglek » (41). Ces conférences sont coordonnées par la Russie et permettent un échange entre les experts évaluant les dossiers d'AMM et les demandeurs d'AMM.

Les entreprises participant à ces conférences envoient en amont les questions qu'elles souhaitent poser. Il est donc intéressant de prendre aussi en compte les points d'interrogation soulevés par les autres entreprises. Les réponses des experts du médicament sont très scrupuleusement suivies. Par conséquent, face à des questions pour lesquelles une approche commune à tous les États Membres n'est pas encore définie, aucune réponse exploitable ne sera donnée.

Par ailleurs, on rappelle que c'est le comité des experts des produits de santé de l'UEE qui est décisionnaire en cas de litige entre la décision du RMS et du CMS. De ce fait, même si la position des experts du Reglek peut aller à l'encontre de ce qui est actuellement écrit dans la décision n°78 : on peut considérer leur approche comme valide. En effet, un évaluateur peut difficilement aller à l'encontre de ce comité, d'autant plus si la prise de position est sans équivoque. Ce qui signifie que si les experts assistant au Reglek apportent une réponse claire, cette dernière aura certainement été approuvée au préalable par le comité des experts des produits de santé.

C'est pourquoi participer à ces Reglek et avoir accès aux informations qui y sont partagées est capital pour les entreprises. Cela peut expliquer l'absence de comptes-rendus publics des derniers Reglek, du fait de l'avantage stratégique qui en découle.

#### **A. Décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2018 :**



● [Décision du Conseil de la CEE n° 55](#) 

sur la modification de la Décision du Conseil de la Commission économique eurasienne n° 78 du 3 novembre 2016

Рус Қазақ Eng :

Document adoption date: 6/14/2018  
Document publication date: 7/20/2018  
Date de son entrée en vigueur : 1/20/2019

▸ Documents

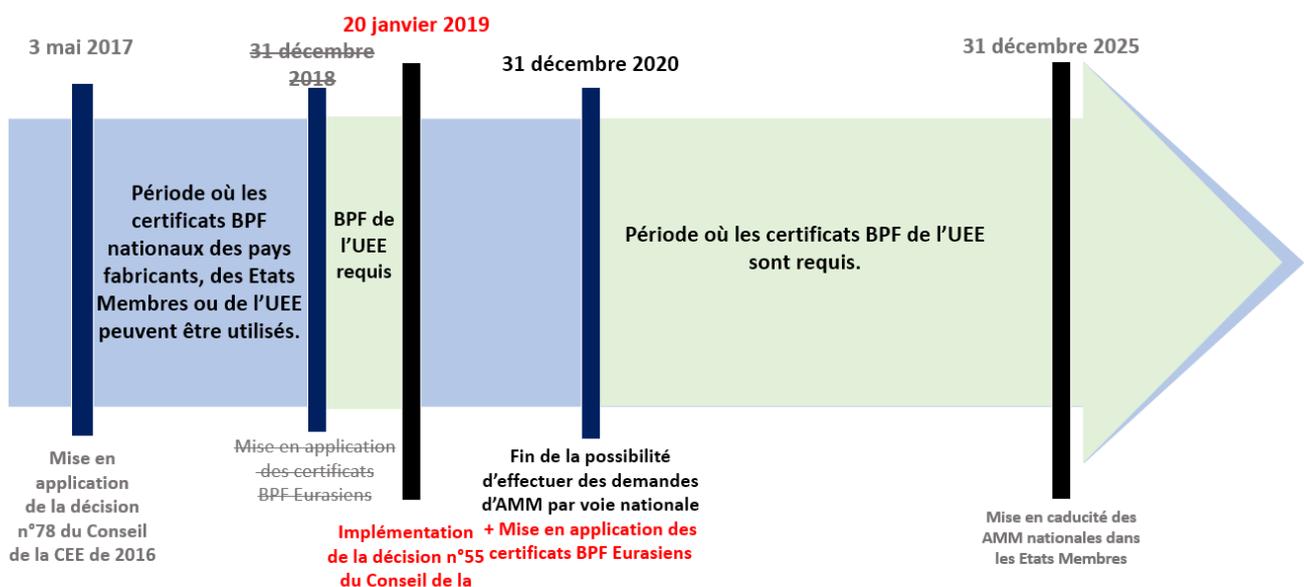
*Figure 18: Décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2018 figurant dans le portail juridique de l'UEE*

La décision n°55 du Conseil de la CEE de 2018 est le seul amendement possédant une traduction officielle sur le portail juridique de l'UEE (42), à la date de rédaction de cette thèse. Les autres amendements disposent uniquement d'une version russe, avec en complément des versions dans les langues des États Membres. Par ailleurs, la version anglaise de la décision n°78 disponible sur le portail juridique de l'UEE intègre les deux premiers amendements : les décisions n°55 de 2018 et n°9 de 2020 du Conseil de la CEE.

Le contenu principal de cet amendement est la modification de la date jusqu'à laquelle les certificats de BPF nationaux peuvent être utilisés. Ce paragraphe évoquait la date du 31 décembre 2018 dans la décision n°78 initiale. Après cet amendement, la date limite d'utilisation de certificats de BPF des États Membres a été portée jusqu'au 31 décembre 2020. Cette décision a été signée par le Conseil de la CEE le 14 juin 2018 puis publiée le 20 juillet 2018 avant d'être implémentée six mois plus tard, soit le 20 janvier 2019.



*Figure 19:(rappel) - Dates clés avant le 20 janvier 2019, après l'approbation de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne*

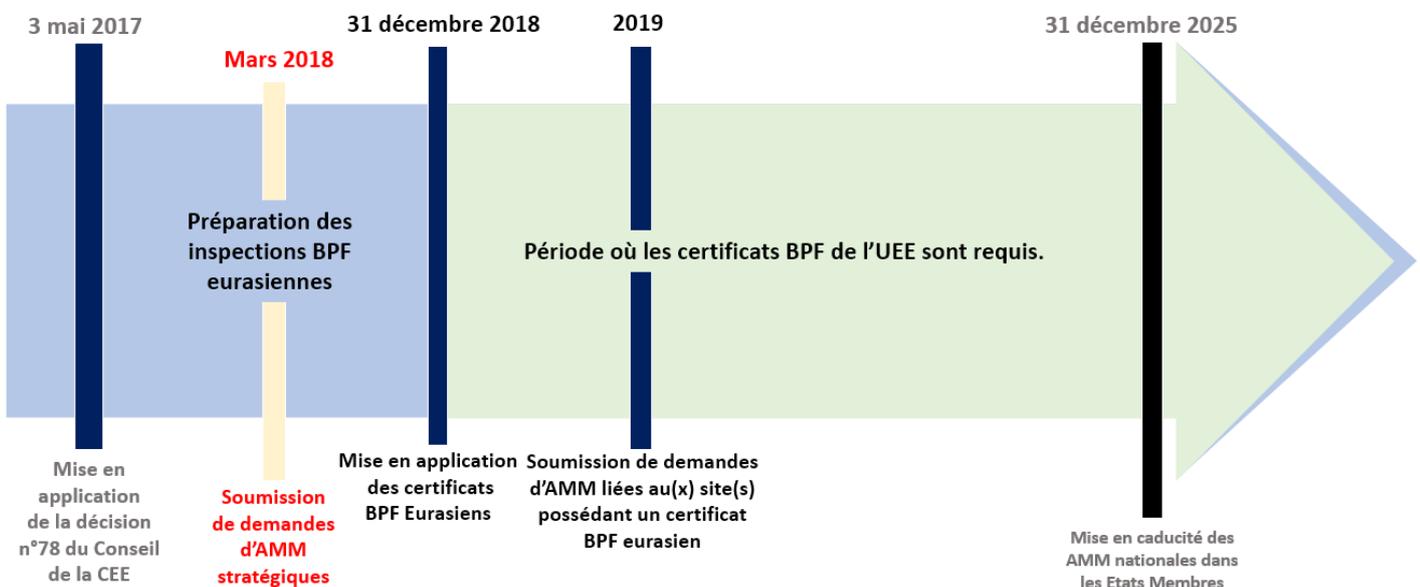


*Figure 20: Dates clés de la décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2018*

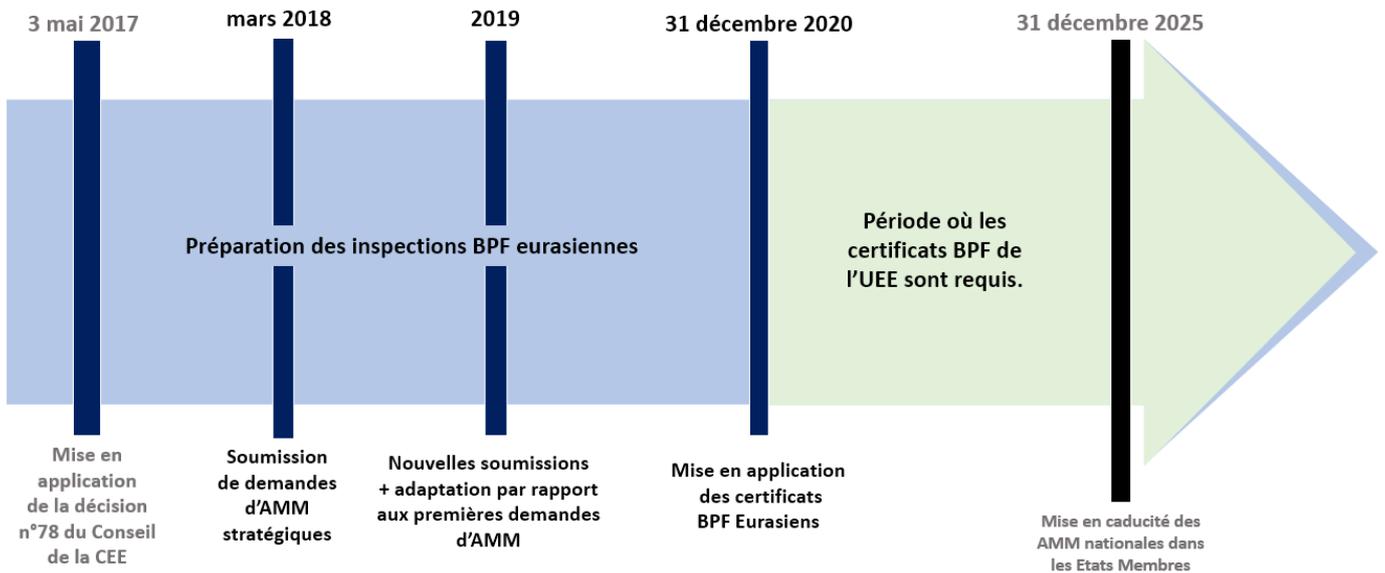
Jusqu'au 20 juillet 2018, les industries pharmaceutiques se basaient sur la décision n°78, avec un calendrier interdisant l'utilisation de certificats BPF nationaux pour les procédures d'enregistrement UEE dès janvier 2019. Comme nous l'avons vu précédemment avec l'effet d'engorgement, les inspections en vue d'obtenir des certificats BPF Eurasiens avaient pris du retard. Ceci a provoqué une pression conséquente pour les laboratoires, qui étaient donc obligés de prioriser certains dossiers afin d'espérer pouvoir les soumettre avant fin 2018. C'était donc un amendement très attendu par les industries pharmaceutiques.

Cette décision a eu un impact conséquent sur les calendriers de soumissions : en effet, en repoussant le délai pour les soumissions nécessitant un certificat BPF Eurasien à janvier 2020, une fenêtre de deux ans a été accordée aux entreprises, leur permettant de prévoir les inspections BPF UEE. Les inspections en vue d'obtenir des certificats BPF Eurasiens visaient des étapes de fabrication ainsi que des produits bien définis. Ce délai de deux ans impliquait donc de repenser la mise en œuvre de ces inspections. Par exemple, si une entreprise devait relocaliser une partie de sa production dans un second site fabricant, ce délai de deux ans pouvait rendre cette opération possible.

Nous voyons dans les frises exposées ci-dessous que ce délai de deux ans a permis plus de flexibilité. En effet, l'incertitude induite par le requis des certificats BPF eurasiens a poussé certaines entreprises à effectuer très tôt des demandes d'AMM, afin d'assurer l'enregistrement de médicaments stratégiques au sein de l'UEE. Or, comme nous l'avons évoqué précédemment : les taux d'échecs étaient très élevés lors des premières procédures.



**Figure 21: Exemple de chronologie dans le cas où le requis des certificats BPF eurasiens est implémenté au 31 décembre 2018**



**Figure 22: Exemple de chronologie dans le cas où le requis des certificats BPF eurasiens est implémenté au 31 décembre 2020**

Les premières demandes de réenregistrement devaient donc être soumises à plusieurs reprises avant de pouvoir obtenir les AMM eurasiennes. Il était nécessaire d'acquérir de l'expérience. Or, en pratique les soumissions n'ont été possible qu'à partir de mars 2018, ce qui ne laissait que 9 mois entre la date de la demande de réenregistrement (43) et la date d'implémentation du requis des BPF eurasiens. Avec une durée de procédure entre 7 et 9 mois, un refus rendrait impossible une re-soumission sans certificat BPF eurasiens.

Le principal facteur limitant pour les entreprises était donc l'obtention des certificats BPF eurasiens. Il leur était très difficile de prévoir la date d'obtention pour les sites fabricants souhaités. Les entreprises savaient aussi qu'elles ne disposeraient pas de ces certificats avant janvier 2019. Compte tenu du faible nombre d'inspections menées ainsi que de la longue attente : beaucoup d'entreprises se seraient retrouvées bloquées.

L'annonce en juillet 2018 de l'extension de l'utilisation des certificats BPF du pays fabricant est donc intervenue à un moment propice. Les entreprises étaient en cours de préparation, ou avaient déjà soumis leurs premiers dossiers. Ainsi, les dossiers de 2018 ont pu être retravaillés dans la continuité de leur refus, sans être entravés par l'attente des inspections BPF eurasiennes.

## **B. Décision n°9 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2020 :**

### ● [Décision du Conseil de la CEE n° 9](#)

Sur les modifications des règles d'enregistrement et d'examen des médicaments à usage médical

с 3WJ Кыр:

Document adoption date: 1/30/2020

Document publication date: 2/21/2020

Date de son entrée en vigueur : 3/22/2020

▸ Documents

### ***Figure 23 : Décision n°9 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020 figurant dans le portail juridique de l'UEE***

Cette décision a été ratifiée le 30 janvier 2020 par le Conseil de la CEE, avec une publication officielle le 21 février 2020 ainsi qu'une date de mise en application le 22 mars 2020 (44). Cet amendement a donné une plus grande plasticité aux entreprises dans la préparation des procédures de réenregistrement :

En effet, l'amendement a introduit la possibilité de soumettre des variations en séquence 0001. La liste des variations qui peuvent être soumises lors de la procédure de réenregistrement a été rajoutée dans l'annexe 19 de la décision n°78. On constate que les extensions de l'AMM ne sont pas autorisées, à l'exception de l'ajout d'un nouveau dosage ou de la modification du dosage déjà enregistré. Comme évoqué dans la partie 2, les variations remettant en jeu le rapport B/R ne sont pas autorisées. Il est donc impossible de soumettre l'ajout d'un effet indésirable dans le dossier de réenregistrement.

Par ailleurs, cet amendement a aussi apporté des précisions vis-à-vis de la transition entre une AMM eurasiennne et une AMM nationale. En effet, la réglementation ne statuait pas sur ce qu'il advenait des médicaments déjà commercialisés dans les États Membres, après l'approbation de l'AMM eurasiennne.

- La fabrication ainsi que la distribution des médicaments, en accord avec les lois des États Membres (AMM nationales), est autorisée jusqu'à 180 jours calendaires après la date de réenregistrement de l'AMM au format de l'UEE. La date qui fait foi étant celle de la publication dans le registre commun de l'UEE, disponible sur leur site internet.
- La vente des médicaments conformes aux AMM nationales pré-réenregistrement est autorisée jusqu'à leur péremption.

Une entreprise peut donc continuer à vendre des médicaments issus d'un stock précédant le réenregistrement, y compris au-delà des 180 jours calendaires après l'approbation du réenregistrement, et cela jusqu'à la péremption du produit. La seule condition devant être respectée est que ce produit soit importé ou fabriqué dans les États Membres avant la date limite de 180 jours. Les requis eurasiens n'émettent par ailleurs aucune réserve quant aux notices de ces médicaments, ceux-ci peuvent donc contenir les notices sous le format national.

Les délais de réponse et de soumission de variations sont déjà connus car ils ont été définis au préalable dans la décision n°78. Avec cet amendement, les entreprises ont donc une visibilité sur l'ensemble des périodes de transition des procédures eurasiennes, comme récapitulé dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Synthèse des procédures eurasiennes et des périodes de transition impliquées**

Procédure de réenregistrement	Procédure de réenregistrement avec extension territoriale	Variation de type IA	Variation de type IAIN	Variation de type IB	Variation de type II
<b>Durée totale de la procédure</b>					
270 jours calendaires avec le <i>clockstop</i> des questions d'expertise	365 jours calendaires avec l'analyse B/R et le <i>clockstop</i> des questions d'expertise	Entre [45;60] jours calendaires	Entre [45;60] jours calendaires	Entre [45;60] et [165;180] jours calendaires	Entre [245;365] jours calendaires
<b>Mise en application et période de transition</b>					
Période de transition de <b>180 jours calendaires</b> après l'obtention de l'AMM eurasienne.  La date à prendre en compte étant celle de l'entrée de l'AMM sur le registre commun de l'UEE.		Mise en application <b>immédiate</b> et soumission de la variation jusqu'à <b>365 jours calendaires</b> après la mise en application	Mise en application <b>immédiate</b> et soumission aux AC simultanée.	Mise en application après approbation des AC.  Période de transition de <b>180 jours calendaires</b> après la date d'approbation.	Mise en application après approbation des AC.  Période de transition de <b>30 jours calendaires</b> après la date d'approbation.
		Sauf pour les variations concernant le RCP, la notice, les articles de conditionnement ou le DN. Auquel cas la variation doit être soumise aux AC et approuvée au préalable. Période de transition de <b>180 jours calendaires</b> après la date d'approbation.			

Une autre question est amenée par la période de transition des réenregistrements sous format eurasien. Si cette coexistence est possible pour deux produits issus d'une AMM nationale et d'une AMM eurasienne : qu'advient-il de l'AMM nationale à la fin de cette période de transition ? Si tout semble montrer que l'AMM eurasienne servira de référence pour les médicaments mis sur le marché dans les États Membres, les textes ne précisent pas si les AMM nationales restent valides ou deviennent caduques.

Par ailleurs, le délai de 180 jours s'applique dès l'obtention de l'AMM. Chaque État Membre a donc sa propre période de transition qui s'enclenche après l'obtention de l'AMM eurasienne dans le pays concerné. Ceci est à prendre en compte pour les sites de fabrication qui alimentent ces pays, d'autant que les CMS peuvent approuver l'AMM à des dates différentes.

### **Cas pratique :**

L'exemple décrit ci-dessous décrit la modification de stratégie en prenant en compte les nouvelles règles décrites par l'amendement. Il illustre l'importance de cette période de transition ainsi que son utilisation par les entreprises pharmaceutiques.

- **Caractéristiques du médicament :**

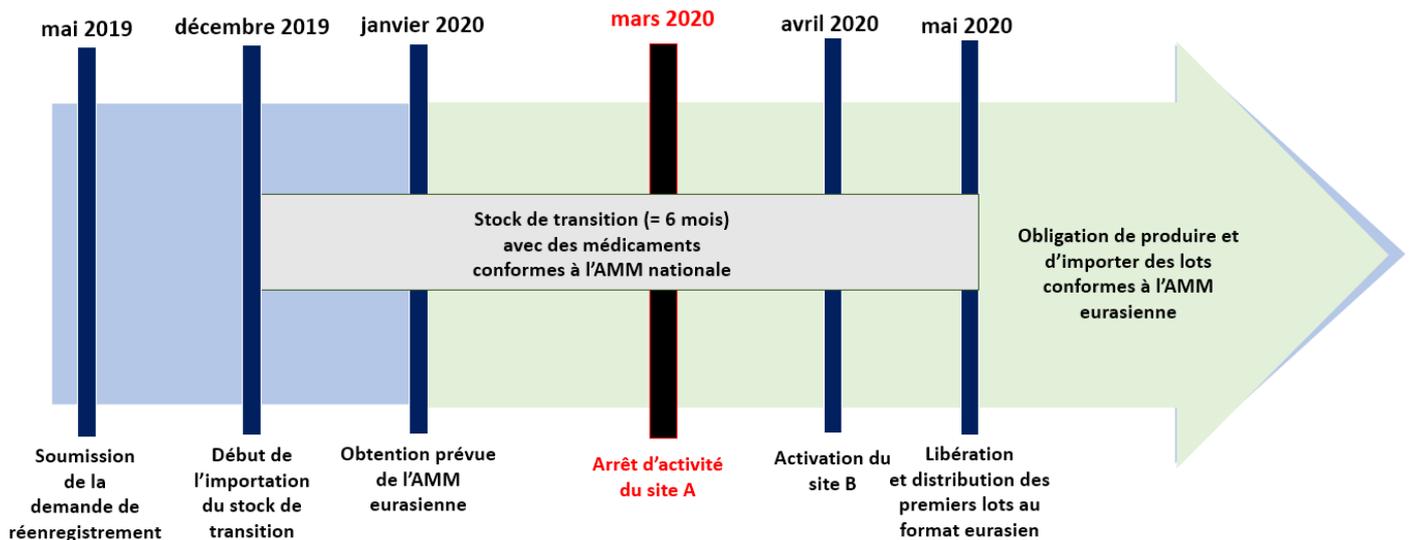
Le médicament a une péremption de 24 mois après sa fabrication. L'importation des lots ne pourra s'effectuer au maximum qu'à 80% de la date de péremption, soit un délai de péremption de 19,5 mois. L'entreprise dispose donc grossièrement d'une fenêtre de 4 mois après la production pour importer les lots dans l'UEE. Il y aura un seul et unique pays concerné par cette procédure de réenregistrement : la Russie.

- **Caractéristiques des sites de fabrication :**

Deux sites fabricants de Produit Fini sont inclus dans la demande d'AMM.

- Le site A : se trouve en Europe. Par ailleurs, c'est le site figurant dans l'AMM nationale russe et qui assure la production des stocks de ce pays pour ce médicament. Cependant, il est prévu de désactiver ce site en mars 2020, d'où la nécessité d'enregistrer un second site dans l'UEE.
- Le site B : se situe en Russie. Cependant l'activation de la ligne de production pour le médicament concerné n'est prévue qu'en avril 2020.

## Chronologie :



*Figure 24: Exemple du plan d'action de réenregistrement sans période de transition*

La stratégie est de soumettre la demande de réenregistrement en mai 2019 avec le site A et l'ajout du site B dans la séquence 0001. L'approbation est espérée en janvier 2020. Cependant, étant donné l'inactivation du site A en mars 2020, le site est tributaire des décisions des AC eurasiennes. Par conséquent, il a été décidé de ne pas produire de lots selon l'AMM eurasienne, et de produire le stock de transition selon l'AMM nationale. Or, selon la réglementation eurasienne en 2019, la production et l'importation selon l'AMM nationale ne sera plus autorisée dès l'approbation de l'AMM eurasienne.

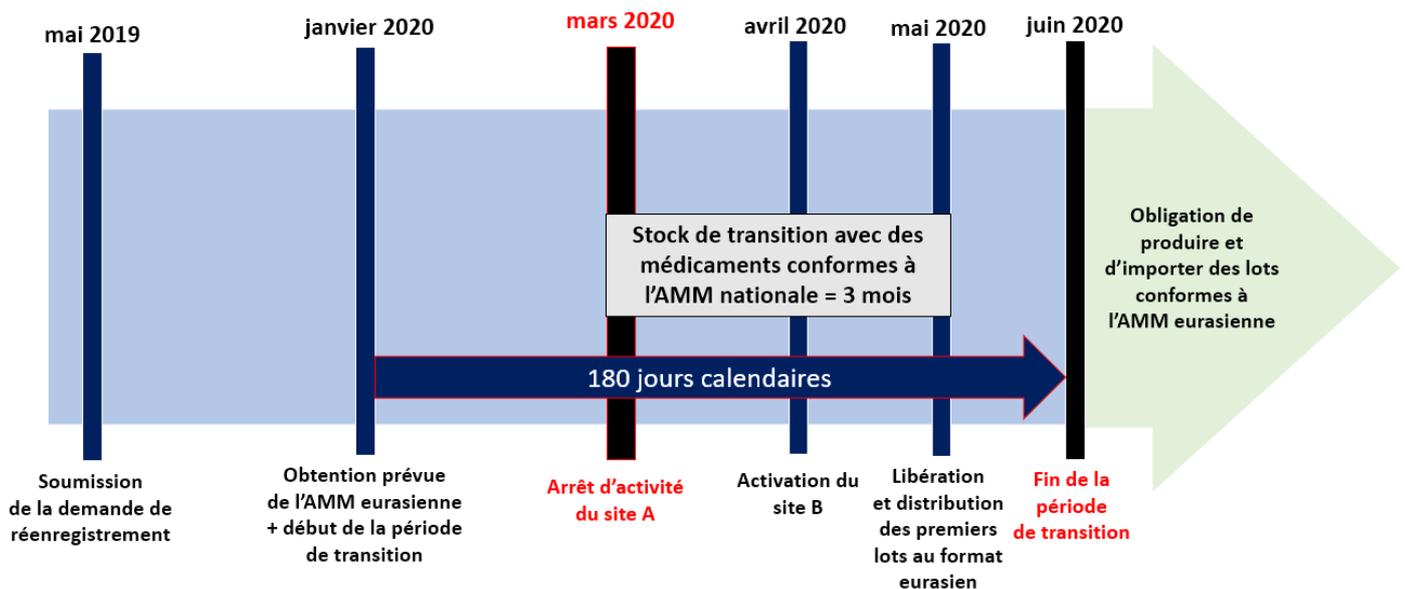
Avec une activation du site de fabrication russe en avril 2020 et le temps que les lots russes soient libérés, cela laisse six mois sans pouvoir alimenter le marché local. L'entreprise se trouve donc en risque de rupture de stock avec un arrêt de production dès janvier 2020.

Lors de la soumission de la demande de réenregistrement, l'entreprise avait conscience que ce risque allait se présenter. Par conséquent, un stock de transition est prévu afin d'assurer l'alimentation du marché russe et éviter la rupture de stock. Par ailleurs, du fait de la limite de péremption requise lors de l'importation, l'entreprise ne peut pas produire ce stock trop en avance car elle risquerait de ne plus pouvoir l'exporter. D'un autre côté, le site de production A est dépendant de la date d'obtention de l'AMM eurasienne. L'entreprise ne peut avoir qu'une estimation de cette date, ce qui l'oblige à se préparer au scénario le plus restrictif avec une approbation en début janvier.

Le stock doit couvrir la période entre la date de la dernière importation possible, en décembre 2019, jusqu'à la mise sur le marché des nouveaux lots, en mai 2020, ce qui représente six mois. La population russe compte plus de 146 millions d'habitants, un stock de six mois représente donc une quantité conséquente de boîtes.

Cela concentre donc la production sur un laps de temps restreint, et exacerbe la pression sur le site fabricant. En effet, il y a de lourdes contraintes pour les équipes de production. Ces dernières fonctionnent 24 heures par jour, tous les jours de la semaine, ce qui limite leur capacité à absorber des surplus d'activité. Ici, l'unité devra s'organiser pour pouvoir se focaliser uniquement sur la constitution du stock pour la Russie pendant plusieurs semaines, sans impacter la production mondiale.

Avec l'amendement apportant la période de transition, la gestion des stocks de transition est plus flexible. Dans la même situation, la stratégie est différente ;



**Figure 25: Exemple du plan d'action de réenregistrement avec une période de transition et un stock de transition**

Avec l'amendement, l'importation et la fabrication selon l'AMM nationale est désormais autorisée jusqu'à juin 2020. Le site de production peut donc fabriquer selon l'AMM nationale jusqu'à sa date d'inactivation en mars 2020. Le stock doit couvrir la période entre la date d'arrêt de la production du site A, mars 2020, jusqu'à la mise sur le marché des nouveaux lots du site B, mai 2020, ce qui représente trois mois.

Ainsi, tous les lots qui sont introduits sur le marché russe pendant cette période pourront être commercialisés jusqu'à leur péremption. Par ailleurs, cette période de transition permet de lisser le surplus d'activité et de moins accaparer les lignes de production.

La totalité de la période de transition n'est d'ailleurs pas utilisée dans cet exemple. Si pour diverses raisons l'arrêt d'activité du site A pouvait être retardée, l'industrie aurait encore plus de facilité à assurer la transition entre le site A et le site B. Cet amendement est donc un outil qui permet d'assurer la continuité des stocks de médicaments sur le marché de l'UEE, malgré les défis réglementaires et logistiques rencontrés.

### C. Décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2020 :

● **Décision du Conseil de la CEE n° 128**

Sur les amendements à la Décision du Conseil de la Commission économique eurasienne du 3 novembre 2016 n° 78

с 3111:

Document adoption date: 12/23/2020

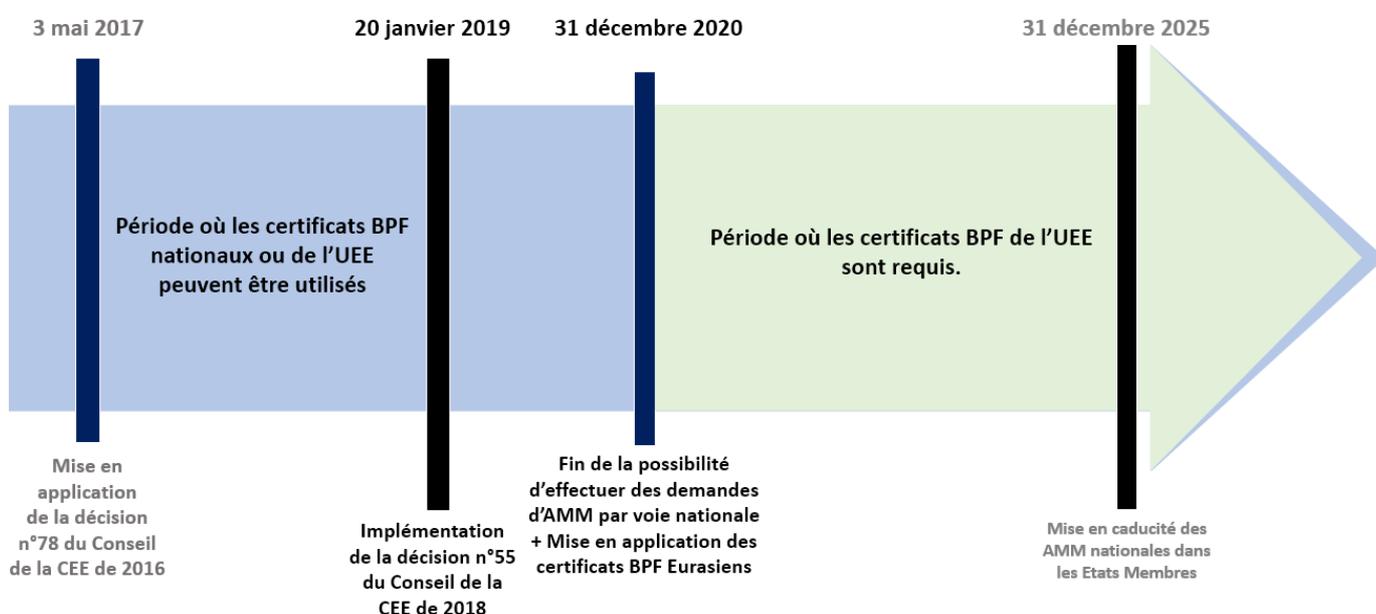
Document publication date: 12/31/2020

Date de son entrée en vigueur : 1/10/2021

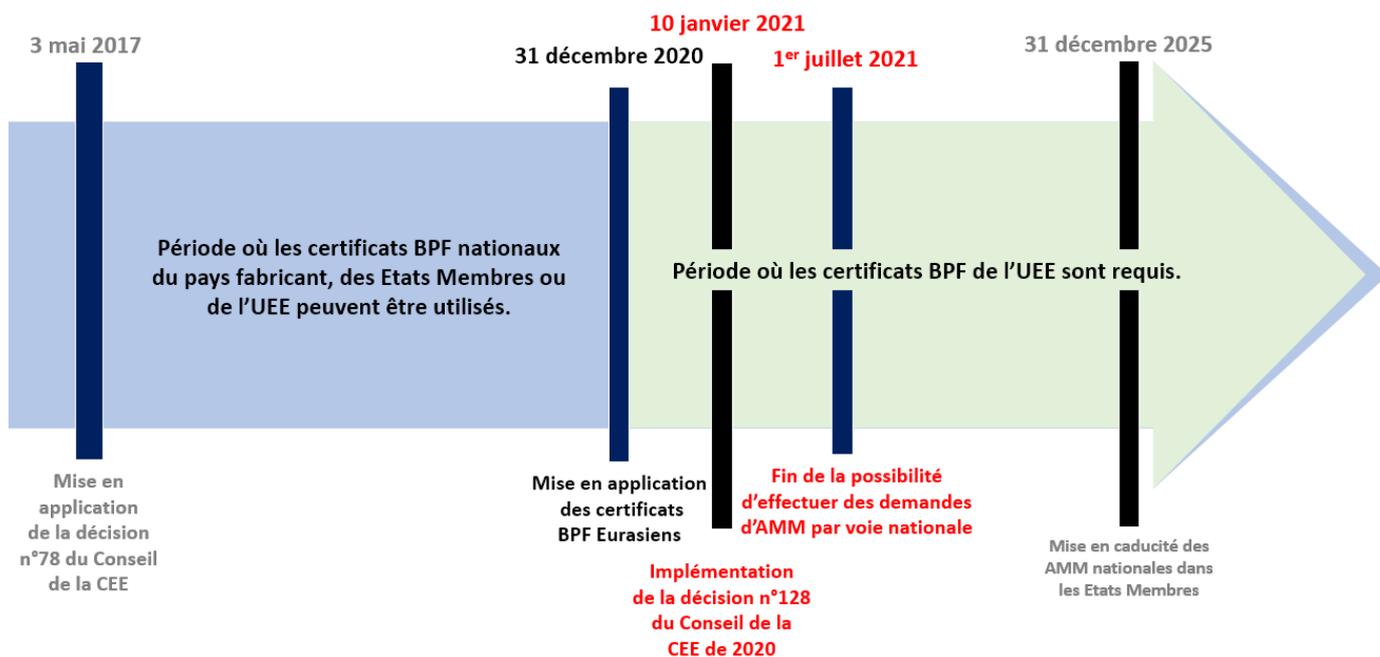
▸ Documents

**Figure 26: Décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020 figurant dans le portail juridique de l'UEE**

Le document a été ratifié le 23 décembre 2020 et publié le 31 décembre 2020. La décision a été mise en application le 10 janvier 2021. Cet amendement offre la possibilité de soumettre un enregistrement par voie nationale jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2021 au lieu du 31 décembre 2020 comme prévu initialement dans la décision n°78 (45).



**Figure 27 : (rappel) - Dates clés avant le 10 janvier 2020, après l'approbation de la décision n°55 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne**



**Figure 28 : Dates clés de la décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020**

Cet amendement prolonge la possibilité de dépôt de dossiers d'enregistrements par voie nationale de six mois. Dans certains cas, il peut être intéressant de retarder la soumission d'une procédure de réenregistrement afin d'obtenir au préalable une AMM nationale. Cela permet notamment de prétendre à une procédure de réenregistrement plus courte et sans évaluation du rapport B/R car sans extension territoriale. Ce délai permet donc aux entreprises qui ont déjà préparé un dossier de réenregistrement eurasiens de réadapter ce dossier afin d'effectuer une demande d'AMM nationale, ce qui ne demande que peu de ressources.

#### **D. Décision n°14 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2021 :**

● [Décision du Conseil de la CEE n° 14](#)

Sur les amendements à la Décision du Conseil de la Commission économique eurasiens du 3 novembre 2016 n° 78

Russie

Document adoption date: 3/5/2021

Document publication date: 4/6/2021

Date de son entrée en vigueur : 10/6/2021

▸ Documents

**Figure 29 : Décision n°14 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021 figurant dans le portail juridique de l'UEE**

La décision a été ratifiée le 5 mars 2021 et publiée le 6 avril 2021, avant d'entrer en vigueur le 6 octobre 2021.

Cet amendement n'a pas d'impact concernant les dates-clés des procédures eurasiennes. Cependant, il permet aux demandeurs d'AMM de retirer une demande d'AMM en cours d'évaluation. Ceci est possible à n'importe quel moment de l'évaluation, tant que la demande est formulée avant la fin de la procédure. La notification doit être envoyée à l'État Membre qui évalue la demande, que ce soit en procédure RMS ou CMS. Par la suite, ce dernier doit rendre au demandeur d'AMM l'intégralité des documents qui lui ont été soumis. C'est une option qui permet un gain de temps considérable dans le cas où le demandeur d'AMM estime qu'une de ses soumissions a de très fortes chances d'être refusée.

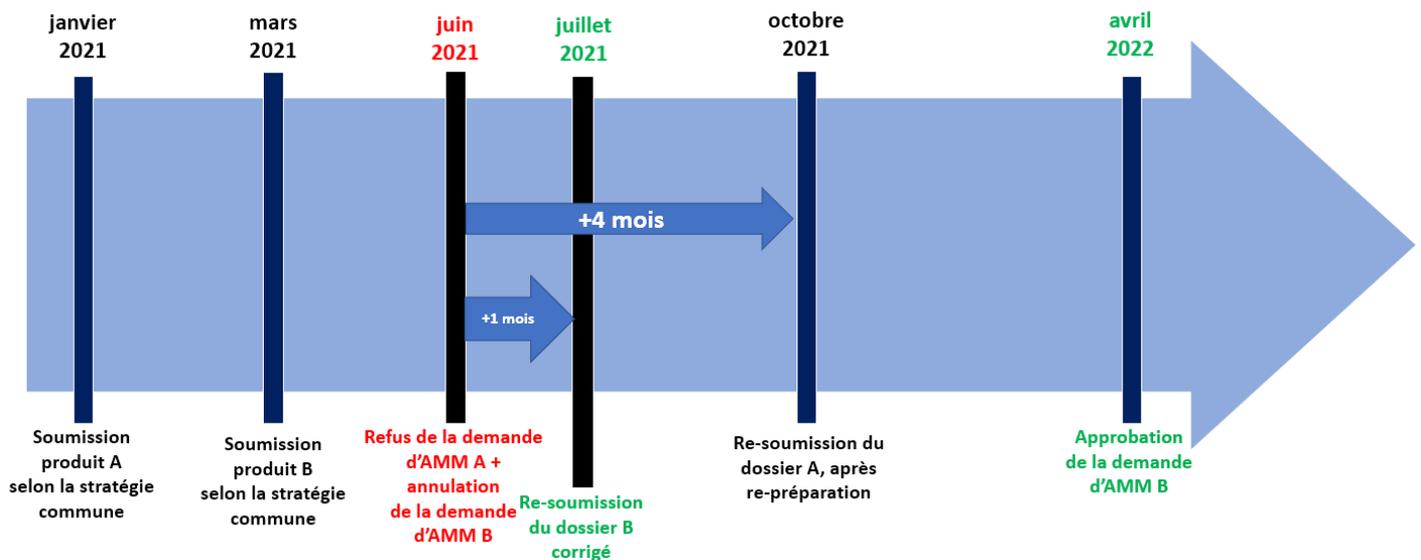
Dans un contexte de soumissions multiples et à intervalles rapprochés (par exemple quelques mois de différence), cette possibilité est donc un outil important. Si plusieurs dossiers sont soumis avec un contenu et un format homogène cela permet d'en tirer divers avantages :

- En cas de réponse favorable des autorités sur les premiers dossiers soumis, cela permet de confirmer certaines approches.
- En cas de questions, cela aide à anticiper celles qui seront potentiellement posées pour les autres demandes en cours d'évaluation.
- En cas de refus, cela donne la possibilité d'évaluer si la raison du refus peut être retrouvée dans les dossiers en cours d'évaluation. Dans l'affirmative, il est donc recommandé de retirer la demande d'AMM afin de corriger le risque identifié, et de resoumettre rapidement.

Nous avons vu précédemment que les difficultés majeures lors des procédures de réenregistrement sont liées au temps. Les calendriers de soumissions sont souvent chargés, et il est impératif d'avoir un dossier soumis dans l'UEE en adéquation avec le dossier national. Ainsi, afin d'éviter de passer par la phase de questions puis de refus, l'entreprise peut retirer un dossier puis réitérer la demande dès que possible. De plus, elle récupère les documents soumis. C'est un gain de temps précieux pour pouvoir resoumettre une demande d'AMM.

## Cas pratique :

La Figure 30 représente un exemple de chronologie de soumission de deux demandes de réenregistrement. Le premier dossier (A) est soumis quelques mois avant le dossier (B). Cependant, le dossier A est par la suite refusé en raison d'un mauvais séquençage. Par ailleurs le dossier B a été constitué de la même façon que le dossier A, donc avec un séquençage inadapté. L'entreprise peut alors retirer sa demande de réenregistrement, après l'échec du produit A, afin d'éviter un refus pour la même raison. Puis, après la correction des erreurs identifiées dans la première soumission, le dossier B peut être à nouveau soumis le mois suivant. On constate que le temps écoulé entre la demande initiale et la suivante est relativement restreint, comparé à une re-soumission suite à un refus.



*Figure 30 : Exemple de chronologie dans le cas où deux dossiers suivant une stratégie commune sont susceptibles d'être rejetés, avec l'annulation d'une des demandes.*

Par ailleurs, ce gain de temps limite le risque d'avoir à effectuer une variation sur l'AMM nationale qui empêcherait la re-soumission immédiate du dossier.

## E. Décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne, 2021 :

### ● [Décision du Conseil de la CEE n° 34](#)

Sur les modifications des règles d'enregistrement et d'examen des médicaments à usage médical

Russie

Document adoption date: 4/23/2021

Document publication date: 5/17/2021

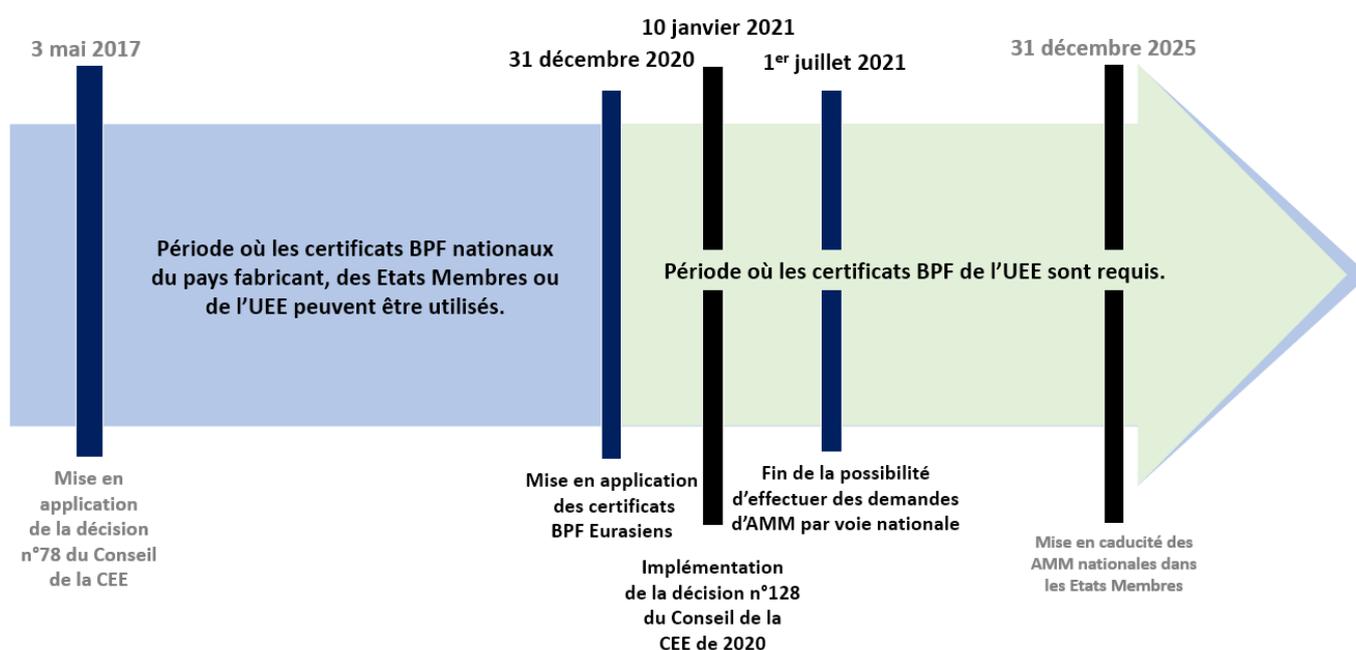
Date de son entrée en vigueur : 5/27/2021

▸ Documents

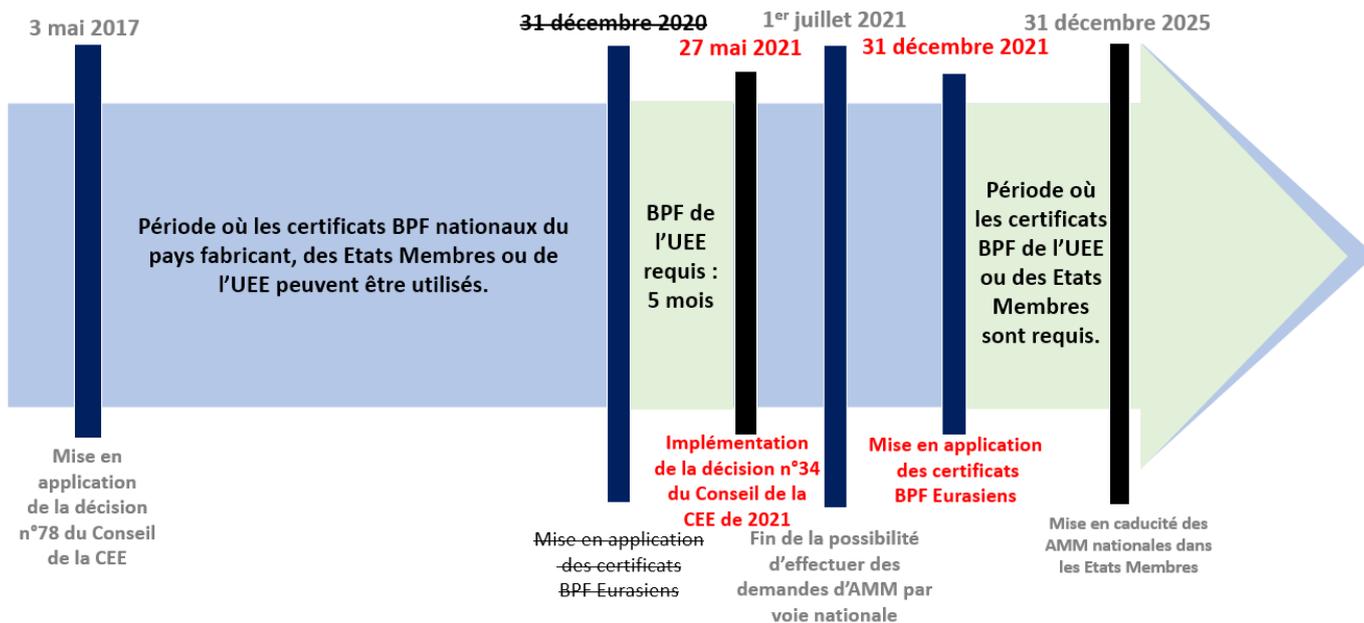
*Figure 31 : Décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021 figurant dans le portail juridique de l'UEE*

L'amendement a été ratifié le 23 avril 2021 et publié le 17 mai 2021. La décision a été mise en application le 27 mai 2021. Par ailleurs, cet amendement a autorisé l'utilisation des certificats BPF nationaux du pays fabricant jusqu'au 31 décembre 2021, au lieu du 31 décembre 2020. De plus, il a aussi permis l'utilisation des certificats GMP nationaux des États Membres jusqu'à leur péremption, même au-delà du 31 décembre 2021.

L'amendement a été mis en application qu'au 27 mai 2021. Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et cette date, les industries pharmaceutiques n'avaient plus la possibilité de soumettre des dossiers avec les certificats BPF des États Membres ou du pays fabricant. Pendant cet intervalle, l'amendement était en discussion, mais aucune date précise de signature ou de publication n'était communiquée. Par conséquent, plusieurs dossiers n'ont pas pu être soumis dans l'attente de la mise en application de cet amendement.



**Figure 32 : (rappel) - dates clés avant le 27 mai 2021 suite à la décision n°128 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2020**



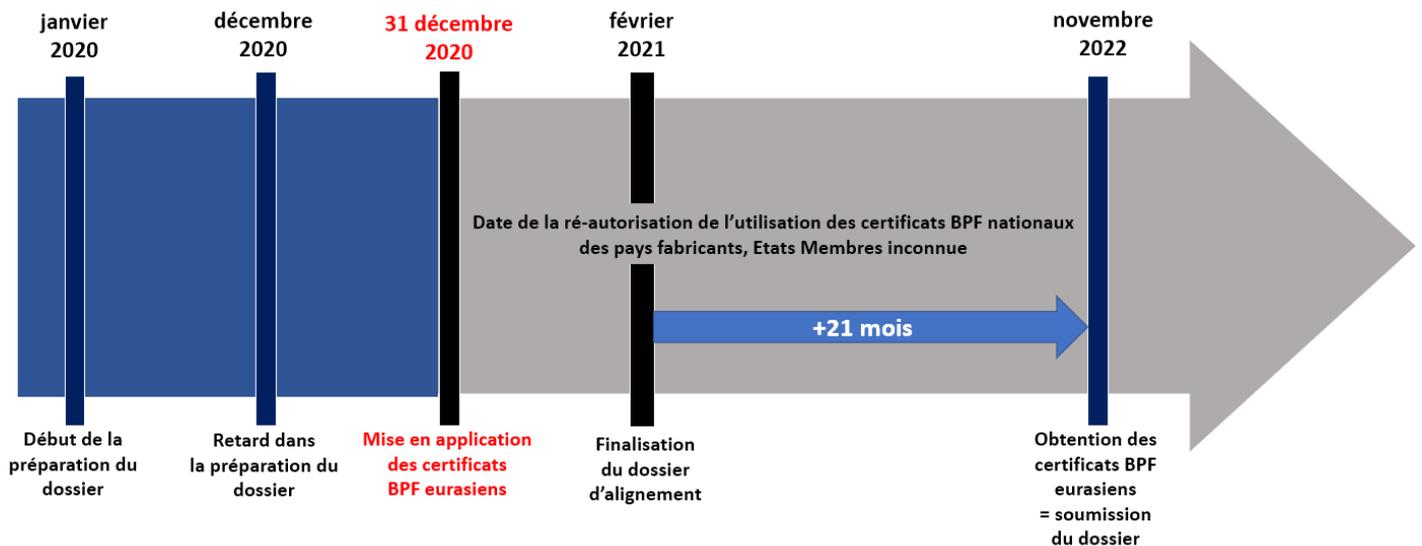
**Figure 33 : Dates clés de la décision n°34 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne de 2021**

Cet amendement à la décision n°78 affirme en outre que les modifications pour s'aligner avec les requis concernant le conditionnement, la mise au format eurasiens du RCP ainsi que la notice et du ND ne constituent pas une variation (47). Les entreprises indiquaient précédemment ces changements comme des variations, mais comme elles n'étaient pas prévues dans la réglementation eurasiens cela posait un problème pour les classer. L'approche était donc empirique, car aucun renseignement n'était disponible quant aux conditions à remplir pour ce changement.

D'autre part, le requis nécessitant une déclaration écrite prônant que le dossier soumis est "identique" au dossier actuellement approuvé dans le RMS est modifié par l'amendement. A présent, ce dernier impose un dossier "identique dans son contenu". Cette nuance est importante car jusqu'alors aucun dossier ne pouvait être considéré totalement identique aux AMM du RMS, notamment du fait du format du dossier et des formats de documents mentionnés plus haut.

### **Cas pratique :**

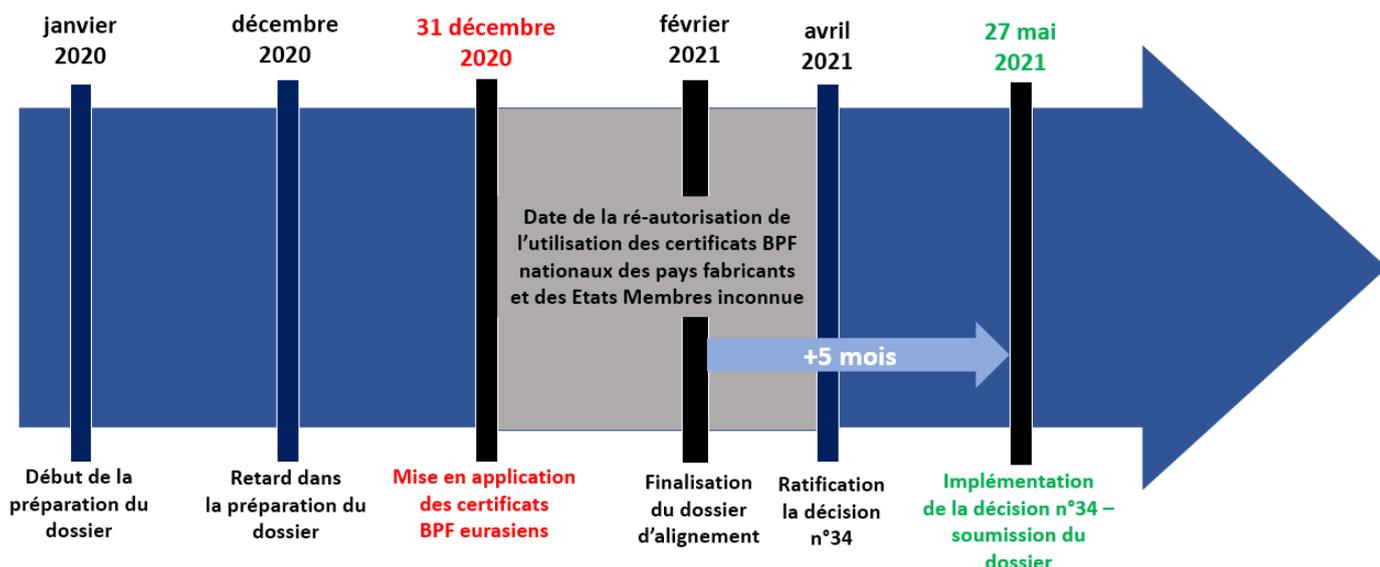
Dans l'exemple proposé, la préparation du dossier a commencé début 2020. L'entreprise ne possède pas de certificat BPF eurasiens pour le site fabricant le PF. Il est donc primordial de pouvoir déposer le dossier avant le 31 décembre 2020. La soumission de la demande de réenregistrement était prévue en décembre 2020. Cependant, après un retard dans la préparation de ce dossier, la soumission n'a pu être effectuée à la date cible. Le dossier n'a pu être finalisé qu'en février 2021.



**Figure 34 : chronologie d'une demande de réenregistrement sans certificats BPF eurasiens, avant que la date d'implémentation de la décision n°34 ne soit connue**

Il est impossible de soumettre ce dossier avant que les sites fabricant le PF n'obtiennent les certificats BPF eurasiens. Or, étant donné le calendrier d'inspection des autorités, ces certificats sont attendus pour novembre 2022 au plus tôt. Sans la connaissance de la préparation de l'amendement n°34, la nouvelle date prévisionnelle de soumission pour ce dossier est donc en novembre 2022, soit 21 mois après la finalisation du dossier. Les AMM nationales seront certainement amenées à évoluer d'ici cette date, et le dossier sera donc à préparer une seconde fois. Cette adaptation du dossier initial représente un coût supplémentaire pour le demandeur d'AMM.

Cependant, dès lors que la ratification et la date d'implémentation de la décision n°34 sont connues, cela change la stratégie de l'entreprise. En effet, dès avril 2021, les industriels savent qu'ils pourront soumettre leurs demandes d'AMM ou de réenregistrement avec les certificats BPF nationaux du pays fabricant ou des États Membres de l'UEE le 27 mai 2021.



*Figure 35 : chronologie d'une demande réenregistrement sans certificats BPF eurasiens, après que la date d'implémentation de la décision n°34 ne soit connue*

L'entreprise va donc prioriser la mise à jour de la demande de réenregistrement afin qu'elle puisse être soumise dès que possible, à partir du 27 mai. L'objectif est de capitaliser sur la préparation initiale, et de laisser le moins de temps possible entre la fin de la préparation et la soumission du dossier. Comme nous l'avons vu précédemment, : plus le temps s'écoule, plus le risque de variation sur le dossier national et donc d'écarts entre le dossier national et le dossier eurasien déjà préparé grandit.

## **II. Amendement en élaboration, prévu pour novembre 2022 :**

A l'heure actuelle, les autorités eurasiennes préparent un sixième amendement à la décision n°78. Une proposition est accessible sur le portail juridique de l'UEE (48). Ce document était ouvert à la discussion du 18 août 2021 au 17 septembre 2021. La version qui est proposée intègre les différents commentaires qui ont pu y être faits. Parmi ces derniers, on y retrouve ceux de l'Association Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques en Russie (49), ainsi que l'Association Internationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques au Kazakhstan (50). Cet amendement est un bon indicateur des potentiels changements à venir, avec une mise en application envisagée pour novembre 2022.

Parmi les documents en cours d'élaboration, c'est l'annexe de la décision qui regroupe les propositions importantes pour les industries pharmaceutiques (51). Le document est conséquent, avec plus d'une centaine de pages et 41 sujets de modifications. Les changements qui sont pertinents, compte tenu des problématiques rencontrées jusqu'alors, sont détaillés dans les pages suivantes :

- Une des modifications traite des variations administratives autorisées dans les AMM eurasiennes. Cela concerne l'annexe V de l'annexe 19 de la décision n°78, détaillant les requis pour chaque variation. L'amendement rend possible le transfert d'AMM à une personne morale tierce. Auparavant, seul le changement d'adresse était autorisé. Ici, il y a la possibilité de transférer une AMM à une autre entreprise.

- Le point n°10 modifie le paragraphe 66 de la décision n°78. Il évoque le format de soumission des demandes d'AMM. Auparavant, le format papier était obligatoire pour la majorité des documents du module 1, le reste du dossier était soumis en format électronique uniquement. La proposition de décision autorise un format totalement numérique, avec notamment des signatures électroniques.

Cela donne lieu à des précisions quant au niveau de certification requis pour certains documents du module 1. Par exemple, le point n°34 détaille le requis 1.5.2 relatif à l'accès de la partie fermée de l'ASMF. On y apprend que soumettre un document numérique signé électroniquement par une personne qualifiée peut suffire à l'avenir.

Ceci est un point intéressant pour les industries de santé, qui pourraient s'affranchir de l'envoi de documents physiques. Cela représente à la fois un gain de temps mais aussi des économies en termes de transport. Par ailleurs, disposer d'un document correctement certifié au format numérique facilite son utilisation dans plusieurs dossiers. C'est donc une modification avantageuse pour les entreprises.

- Toujours concernant le point n°10, il est rappelé qu'aucune variation ne peut être déposée en parallèle d'une procédure en cours. Une fois que la procédure est enclenchée, que ce soit au niveau du RMS ou à posteriori, des CMS, soumettre une variation n'est plus envisageable. En revanche, il est possible de soumettre des variations lorsque l'évaluation du RMS est achevée. Une exception est cependant proposée : l'inclusion d'une variation de sécurité urgente. Dans ce cas de figure, la variation pourrait être incluse dans le dossier en cours d'évaluation. Le demandeur d'AMM devra alors impérativement informer les AC du RMS sous un délai d'un jour après la soumission de la variation dans le RMS.

La notion d'urgence reste à la libre appréciation des AC, cependant, il s'avère que les variations de sécurité ne rentrent pas dans ce cadre. Il s'agit plutôt de l'équivalent des mesures de sécurité urgentes en Europe qui sont des cas relativement peu fréquents.

- Le sujet de modification n°11 traite lui aussi de variations lors de procédures de reconnaissance mutuelle. La proposition officialise la possibilité de soumettre des variations après l'obtention de l'approbation du RMS et avant le début de la procédure CMS. Le RMS doit cependant mettre à jour son rapport d'évaluation afin d'inclure cette variation. Ainsi, le dossier d'évaluation transmis aux CMS comportera la variation soumise entre les deux procédures. La Figure 37 donne un exemple dans lequel cette stratégie est employée.

- Cette même modification n°11 permettrait d'officialiser une seconde approche qui était déjà utilisée : la soumission en parallèle et non en séquentiel des demandes de réenregistrement dans les CMS. La décision n°78 initiale ne précisait pas la façon dont devait se mener les soumissions dans le CMS. Par conséquent, les soumissions aux CMS s'effectuaient les unes après les autres.

On comprend aisément que pour une procédure englobant la totalité de l'UEE, ce fonctionnement de soumission CMS en séquentiel est chronophage : une procédure CMS peut durer jusqu'à 180 jours (90 jours calendaires de procédures au total et 90 jours de *clock-stop* en cas de questions). Multiplié par quatre, on aboutit à une procédure allant jusqu'à deux ans, uniquement pour les CMS. Si on ajoute la durée de la procédure RMS, qui dure en moyenne 270 jours, on aboutit à une période de près de trois ans sans la possibilité d'intégrer de variation. Ce qui n'est pas envisageable pour des variations impactant l'utilisation du médicament, et donc la santé du patient. Cet amendement constituerait donc une aide à ce niveau.

Par ailleurs, les principales avancées apportées par cet amendement visent à faciliter l'intégration de variations dans les demandes d'AMM eurasiennes. Nous constatons que la procédure originellement proposée par la décision n°78 n'offrait que très peu de marge de manœuvre. En effet, dans le cas où une variation de sécurité doit être intégrée dans le dossier, il fallait attendre que toute la procédure de réenregistrement s'achève. Cela comprend la procédure RMS mais aussi les procédures CMS.

L'exemple de la Figure 36 illustre un cas de figure avec une procédure ne concernant que deux CMS.

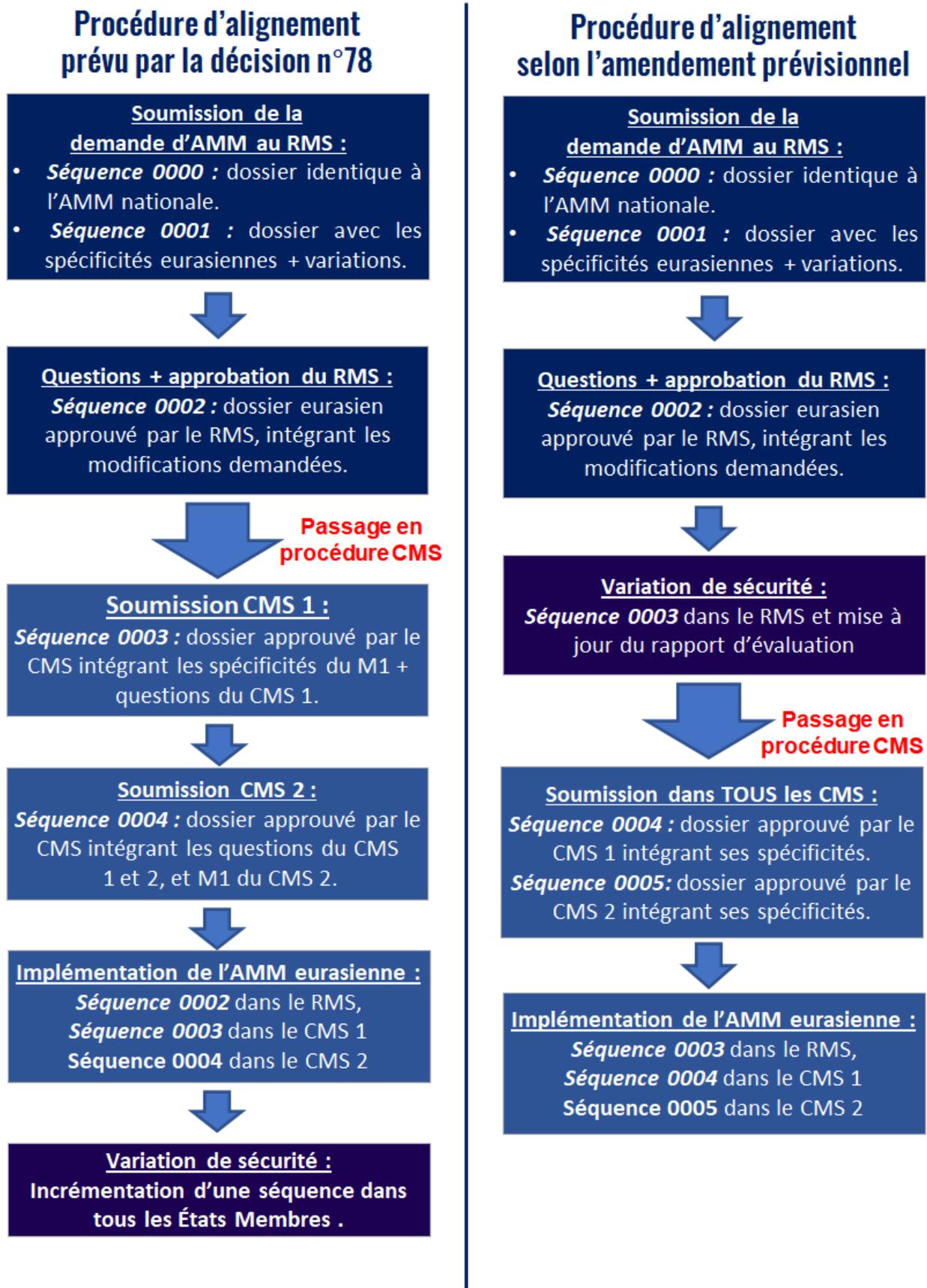


Figure 36 : Comparaison des étapes et séquences des procédures de réenregistrement selon la décision n°78 et l'amendement de novembre 2022

On rappelle que le dossier du CMS ne doit pas être plus avancé que celui du RMS, mais cela n'est vrai que lors du lancement de la procédure CMS. Les AMM nationales des CMS peuvent évoluer librement entre-temps, et donc être en avance. C'est ce qui est illustré dans la Figure 37, qui démontre tout l'intérêt et la plus-value de ce projet d'amendement.

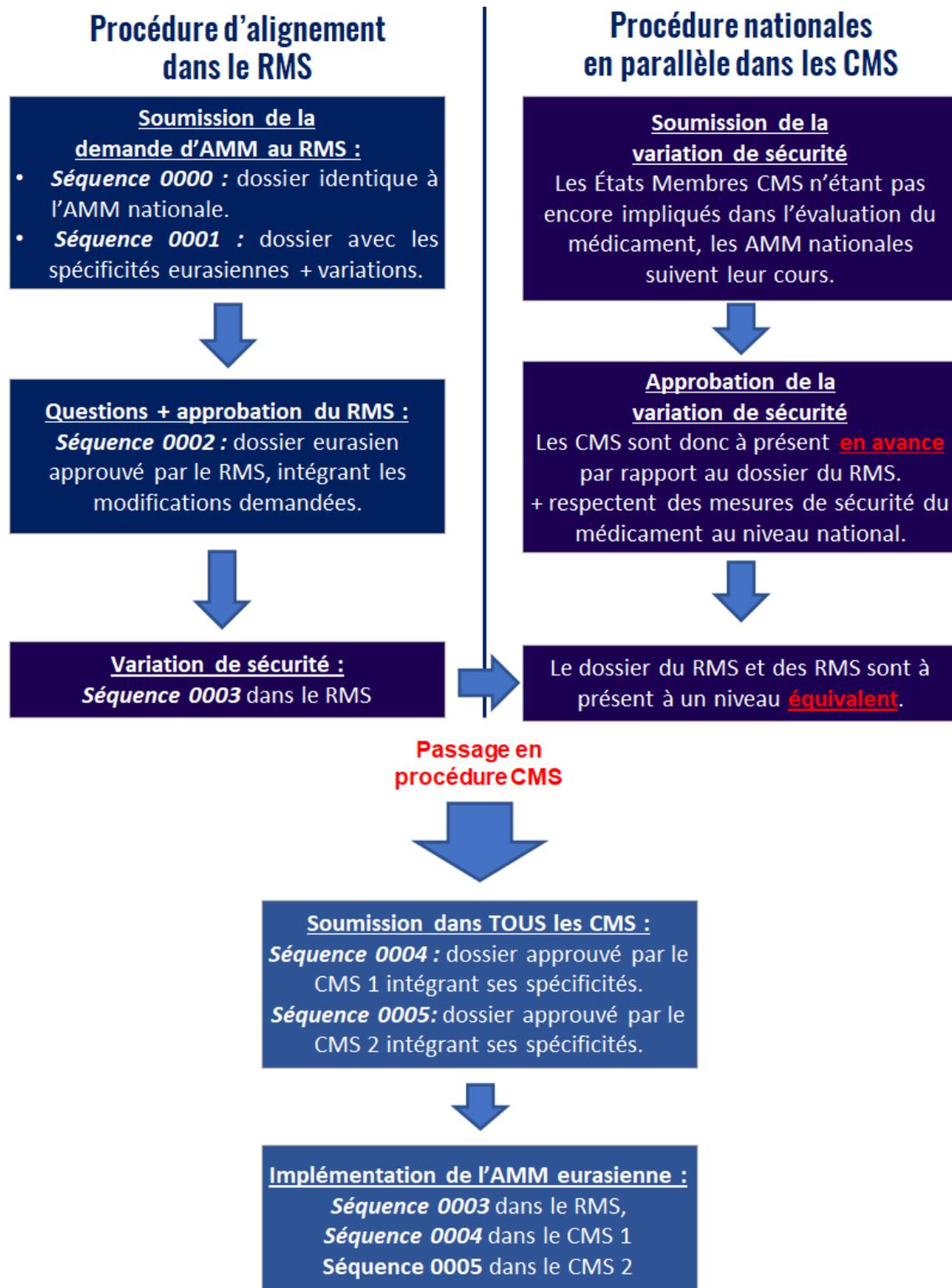


Figure 37: Possibilités de soumission de variations au niveau national des CMS, en parallèle de la procédure CMS, suite aux prévisions de l'amendement de novembre 2022

Pour conclure sur cette troisième partie, nous avons vu que les principaux impacts des amendements sont principalement d'ordre temporel. Ces amendements représentent des outils pouvant être utilisés pour optimiser les procédures en cours et les stratégies pour les dossiers à venir. Il est évident que des opportunités se présentent et peuvent être exploitées. Cela souligne l'importance de l'anticipation, mais aussi de la réactivité des entreprises pour en tirer pleinement profit, comme le montrent les exemples.

**Tableau 11 : Synthèse des amendements de la décision n°78 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne**

<b>Décision du CCEE</b>	<b>Date d'implémentation</b>	<b>Principaux changements d'intérêt</b>
Décision n°55 de 2018	20 janvier 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recul de la date d'implémentation des certificats BPF eurasiens lors des demandes d'AMM du 31 décembre 2018 au 31 décembre 2020.</li> </ul>
Décision n°9 de 2020	22 mars 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en place d'une période de transition de 180 jours après un réenregistrement en UEE.</li> <li>• Possibilité de soumettre des variations en seq.0001.</li> </ul>
Décision n°128 de 2020	10 janvier 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorisation d'effectuer des demandes d'AMM dans les États Membres selon leurs requis nationaux jusqu'en juillet 2021.</li> </ul>
Décision n°14 de 2021	6 octobre 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité pour les demandeurs d'AMM de retirer leur dossier à tout moment, tant que l'approbation ou refus n'a pas été donné.</li> </ul>
Décision n°34 de 2021	27 mai 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recul de la date d'implémentation des certificats BPF eurasiens lors des demandes d'AMM du 31 décembre 2020 au 31 décembre 2021.</li> <li>• Confirmation que les changements du format national au format eurasien ne constituent pas une variation.</li> <li>• Changement de la déclaration de réenregistrement, mentionnant à présent que le dossier eurasien est identique à celui du RMS uniquement par son contenu.</li> </ul>
Non applicable	Prévue pour novembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité de soumettre un Module 1 au format électronique, au lieu du format papier.</li> <li>• Possibilité de soumettre des variations entre les procédures RMS et CMS.</li> <li>• Les demandes de réenregistrement peuvent être transmises à tous les CMS en même temps.</li> <li>• Implémentation d'une nouvelle variation administrative permettant de céder une AMM eurasienne à une personne morale tierce.</li> </ul>

## Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'analyser l'impact de la décision n°78 de 2016 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne pour les entreprises pharmaceutiques. Nous avons vu que l'Union Économique Eurasienne constitue un système complexe de coopération entre cinq nations, avec chacune ses spécificités. Puis, en analysant le contenu de la décision n°78, nous avons mis en avant les principaux obstacles que rencontrent les industries de santé. Enfin, nous avons étudié les différentes stratégies mises en place par les entreprises pour surmonter les difficultés de la zone eurasiennne. Les amendements ont donné lieu à des exemples concrets de ces approches. Pour finir, nous avons pu voir comment s'organisait la réflexion d'une entreprise concernant l'anticipation d'un amendement n'étant pas encore entré en vigueur.

L'Union Économique Eurasienne impose des contraintes conséquentes aux entreprises, et, bien qu'exhaustive, la mise en œuvre de la décision n°78 de 2016 du Conseil de la CEE est difficile en pratique. Il existe en effet de nombreux points qui ne sont pas clairement définis et des contraintes que l'Union ne parvient pas à surmonter, les certificats BPF eurasiens en étant le principal exemple. De plus, la réglementation évolue rapidement et en permanence, ce qui impose une grande agilité aux entreprises. Le faible nombre d'AMM eurasiennes dénote la difficulté de se conformer à ces requis. Nous avons donc conclu que l'anticipation ainsi que l'expérience sont deux des principaux facteurs de réussite. En effet, ils permettent aux entreprises d'utiliser pleinement les opportunités qu'apportent les changements de la décision n°78.

Il faut cependant mettre en perspective les conclusions de cette thèse, qui est principalement axée sur des procédures de réenregistrement selon les requis eurasiens. Par conséquent, les obstacles rencontrés ont été fortement orientés par ce type de soumission. Les procédures d'enregistrement décentralisées ou procédures de reconnaissance mutuelle *de novo* sont confrontées à d'autres types de problématiques qui n'ont pas été traitées dans cette thèse. Par ailleurs, l'évolution rapide de la réglementation de la zone eurasiennne, permet d'estimer qu'il est probable que la plupart des contraintes rencontrées actuellement soient résolues avant la fin de la période de transition fin 2025.

# **Annexes :**

## **I. Annexe 1 : Contenu du Module 1**

APPENDIX 4  
to the Rules of authorization and  
assessment of medicinal products  
for human use

### **REQUIREMENTS for a marketing authorization application dossier in the Common Technical Document (CTD) format**

#### **I. LIST OF THE DOCUMENTS AT THE MODULES OF MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION DOSSIER**

##### **MODULE 1: ADMINISTRATIVE INFORMATION**

##### **1.0. Cover letter (as in CTD)**

##### **1.1. Table of Contents**

##### **1.2. General documentation**

1.2.1. Application for marketing authorization for a medicinal product

1.2.2. Documents confirming the payment of a fee (duty) the assessment of, and for the granting a marketing authorization for, a medicinal product in accordance with the legislation of Eurasian Economic Union Member State which is to grant a marketing authorization

1.2.3. A copy of the Certificate of Pharmaceutical Product complying with the WHO recommendations (properly certified) and issued by the competent authority of the manufacturer's own country. In the absence of such a certificate, the document (properly certified) that confirms a marketing authorization of a medicinal product in the manufacturer's own country and/or in the marketing authorization holder's own country where appropriate.

1.2.4. Translated into Russian and properly certified copy of the competent authority's assessment report on a marketing authorization in the manufacturer's own country or marketing authorization holder's own country (where available).

1.2.5. A conclusion (recommendation) of the competent authority (assessment organization) of the Member State drawn up based on the outcome of the preliminary scientific advice on the medicinal product in the Member State(s) (where available).

1.2.6. The recommendation of the Expert Committee for Medicinal Products at the Eurasian Economic Commission (hereinafter referred to in as Commission) drawn up based on the outcome of the preliminary scientific advice on the medicinal product (where available).

##### **1.3. Summary of Product Characteristics, package leaflet (Patient Leaflet), labelling**

1.3.1. Draft summary of product characteristics, medication guide (patient leaflet) drawn up in Russian in accordance with the requirements laid down by the bodies of the Eurasian Economic Union.

1.3.2. Mock-ups of the outer (user), immediate (inner), and intermediate packaging drawn up in Russian in accordance with the requirements laid down by the bodies of the Eurasian Economic Union.

1.3.3. Consultation with Target Patient Groups on the wording of package leaflet (patient leaflet) (where available)

1.3.4. Copies of summary of product characteristics and medication guide (patient leaflet) approved by the competent authority of the manufacturer's own country and/or marketing authorization holder's own country and/or other country with strong pharmaceutical regulation together with the latest revision date certified by the marketing authorization holder (where available).

#### **1.4. Information on regulatory status of a medicinal product in other countries, where appropriate**

1.4.1. The list of countries where the medicinal product has been applied for granting a marketing authorization, authorized for marketing, where granting of a marketing authorization has been refused or suspended together with the number and the date of marketing authorization, the period of its validity or the date of decision to refuse granting of a marketing authorization, to suspend a marketing authorization; the information provided shall be certified by the marketing authorization holder.

#### **1.5. Quality documents**

1.5.1. Transmissible Spongiform Encephalopathy Certificate of Suitability to the monograph of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union or European Pharmacopoeia or a document issued by the competent authority for animal health of the country of origin where substances of animal origin are used, where appropriate.

1.5.2. The letter of the active substance master file holder committing to inform the manufacturer of the finished product and competent authority of the Eurasian Economic Union Member State on any modification before any significant amendments are made to the active substance master file (a certified copy of the letter signed of the qualified person certifying the quality of translation)

1.5.3. The active substance master file holder's permission to the competent authority to assess the data in the active substance master file upon request of the competent authority of the Eurasian Economic Union Member State (the Letter of Access)

1.5.4. Copy of a Certificate of Suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia (where available).

1.5.5. Copy of a Plasma Master File Certificate issued by the competent authority of the manufacturer's own country (where available).

1.5.6. Copy of a Vaccine Antigen Master File issued by the competent authority of the manufacturer's own country (where available).

#### **1.6. Manufacturing process documents**

1.6.1. Properly certified copy of a valid document issued by the competent authority of the Eurasian Economic Union Member State, certifying compliance of the manufacturer (manufacturing site) of a medicinal product applied for granting a marketing authorization with the Requirements of the Eurasian Economic Union Good Manufacturing Practice subject to approval by the Eurasian Economic Commission.

Properly certified copies of valid documents issued by the competent authorities of the country or countries where manufacturing site or manufacturing sites of different manufacturing steps is/are located and/or other competent authority or web-site of the Register of GMP certificates issued by the competent authorities (e.g. EudraGMDP) (where applicable), certifying compliance of the manufacturer with the Good Manufacturing Practice, where appropriate.

1.6.2. Properly certified copies of a valid manufacturer's license (together with annexes) issued by the competent authority of the country where manufacturing site or manufacturing sites of different manufacturing steps are located

1.6.3. Properly certified copy of a manufacturing site(s) inspection report(s) on compliance with GMP carried out by the competent authority of a manufacturer's own country or other

competent authority within previous 3 years together with a report on corrective actions and preventative actions (CAPA) taken following the inspection (where available) (where available)

1.6.4. Properly certified copy of an agreement between a medicinal product marketing authorization holder and a medicinal product manufacturer on GMP compliance issues where the medicinal product marketing authorization holder is not involved in manufacturing of the medicinal product (where available)

1.6.5. Properly certified copy of an agreement between a contract manufacturing site and a manufacturer on GMP compliance issues where the whole manufacturing process or any step of the manufacturing process is carried out on contract manufacturing site (where applicable)

1.6.6. Information on any regulatory action taken by the competent authority within previous 3 years beginning with the application date, based on the outcome of a manufacturing site inspection (where available)

1.6.7. A qualified person letter certifying compliance of the manufacturing of a medicinal product applied for marketing authorization with the Requirements of the Rules of the Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union subject to approval by the Eurasian Economic Commission including starting materials at each manufacturing site involved in the manufacturing of the finished product and of the active substance including sites where release testing or in-process testing is carried out. The letter shall be signed by the qualified person and certified by the manufacturer's seal and accompanied by the translation into Russian where necessary.

1.6.8. Information on product quality related complaints if those products have been manufactured by the manufacturing site where medicinal product applied for marketing authorization is to be manufactured, gathered within previous 3 years, where appropriate.

1.6.9. The consent to be a subject of a pharmaceutical inspection for compliance with the requirements of the Rules of the Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union subject to approval by the Eurasian Economic Commission

1.6.10. A copy of manufacturing site(s) master file certified by the applicant (where applicable).

1.6.11. The description of the finished product and active substance manufacturing process steps reflecting all manufacturing sites including testing sites.

### **1.7. Information about the Experts**

1.7.1. Information (brief summary) about the Quality Expert

1.7.2. Information (brief summary) about the Non-clinical Expert

1.7.3. Information (brief summary) about the Clinical Expert

### **1.8. Specific requirements for Different Types of Applications**

1.8.1. A letter of a marketing authorization holder on an additional brand name of a medicinal product, where applicable

1.8.2. Information relating to Clinical Trials, where applicable

1.8.3. Tabulated list of clinical trials, where applicable

1.8.4. A letter of a marketing authorization holder on compliance of clinical trials of a medicinal product applied for a marketing authorization with the requirements of the Rules of the Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union subject to approval by the Eurasian Economic Commission

### **1.9. Applicant's documentation for the environmental risk assessment (where available)**

1.9.1. A letter of an applicant notifying that medicinal products contain or produced from genetically modified organisms (where applicable).

1.10. Information relating to applicant's pharmacovigilance activities in a Eurasian Economic Union Member State

1.10.1. Marketing authorization holder's pharmacovigilance system master file drawn up in accordance with the Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union and a brief description of a marketing authorization holder' pharmacovigilance system

1.10.2. A written confirmation by the marketing authorization holder that there is a qualified person responsible for pharmacovigilance at his disposal within a Eurasian Economic Union Member State

1.10.3. The Risk Management Plan for a medicinal product applied for a marketing authorization drawn up in accordance with the requirement of the Rules of the Good Pharmacovigilance Practice of the Union. The Risk Management Plan may be submitted electronically together with its summary in paper format (where applicable)

1.10.4. Properly certified written confirmation that more than one legal persons will respect all obligations of a marketing authorization holder where marketing authorization for a medicinal product was granted to different legal entities (where applicable).

**1.11. Copies of documents confirming the trademark registration (where applicable)**

---

## Liste des références

1. Decision n°12 of the Supreme Council of the Eurasian Economic Union of 2020 [En ligne]. Sect. On the strategic orientations for the development of Eurasian economic integration until 2025, 12 janv 12, 2021 p. 61. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01428320/err\\_12012021\\_12](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01428320/err_12012021_12)
2. Dreyer I, Popescu N. The Eurasian Customs Union: The economics and the politics [En ligne]. Union européenne; 2014 mars [cité 17 oct 2021] p. 4. (European Union Institute for Security Studies). Report No.: 11. Disponible sur: [https://www.iss.europa.eu/sites/default/files/EUISSFiles/Brief\\_11\\_Eurasian\\_Union.pdf](https://www.iss.europa.eu/sites/default/files/EUISSFiles/Brief_11_Eurasian_Union.pdf)
3. About the Eurasian Economic Commission [En ligne]. Eurasian Economic Commission. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/Pages/about.aspx>
4. Tarr DG. The Eurasian Customs Union among Russia, Belarus and Kazakhstan: Can It Succeed Where Its Predecessor Failed? [En ligne]. Free Network. 2012 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://freepolicybriefs.org/2012/11/05/the-urasian-customs-union-among-russia-belarus-and-kazakhstan-can-it-succeed-where-its-predecessor-failed>
5. Ukraine leader cautious on Russian customs union plans. BBC News. 4 janv 2013;1.
6. Interfax-Ukraine. EU gives green light to initialing Association Agreement with Ukraine on March 30. KyivPost [En ligne]. 21 mars 2012 [cité 17 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.kyivpost.com/article/content/ukraine-politics/eu-gives-green-light-to-initialing-association-agr-124670.html>
7. The Treaty on the Eurasian Economic Union is effective [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2015 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/01-01-2015-1.aspx>
8. Treaty on the Eurasian Economic Union (courtesy translation) [En ligne]. mai 29, 2014 p. 855. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/0017353/itia\\_05062014\\_doc.pdf](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/0017353/itia_05062014_doc.pdf)
9. Armenia is now in the Eurasian Economic Union [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2015 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/02-01-2015-1.aspx>
10. Kyrgyzstan acceded to the Eurasian Economic Union [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2015 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/12-08-2015-1.aspx>
11. Outcomes of Supreme Eurasian Economic Council [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2020 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/11-12-2020-09.aspx>

12. Russia Demographics [En ligne]. Worldometer. 2021. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/demographics/russia-demographics/>
13. Eurasian Economic Union : General Information [En ligne]. Eurasian Economic Union. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eaeunion.org/?lang=en#about>
14. Regional Network Information Center. Technological Sovereignty of the EAEU: Successes and Potential of the National Pharma Industry [En ligne]. Roscongress Building Trust. 2021 [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://roscongress.org/en/news/tehnologicheskij-suverenitet-eaes-uspehi-i-potentsial-otechestvennoj-farmpromyshlennosti/>
15. Roszak C. Mise en place de la Stratégie Pharma 2020 en Russie : les opportunités et les défis pour les entreprises pharmaceutiques étrangères [En ligne] [Sciences pharmaceutiques]. Lorraine; 2013 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733384>
16. New strategy « Pharma 2030 » from the Ministry of Industry and Trade [En ligne]. LLC Meridian. 2019 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://meridian.ru/news/farma-2030/>
17. Van Der Togt T. The EU and the Eurasian Economic Union: Dealing with a Common Chinese Challenge. institutfuersicherheit.at [En ligne]. 30 avr 2020 [cité 19 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.institutfuersicherheit.at/the-eu-and-the-urasian-economic-union-dealing-with-a-common-chinese-challenge/>
18. Council of the Eurasian Economic Commission. On the draft decree of the Eurasian Intergovernmental Council « On joint measures for the development of exports » [En ligne]. Sect. Acts of the Eurasian Economic Commission, 72 sept 11, 2020 p. 3. Disponible sur: <https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01527346/undefined>
19. The Chairman of the Board, The Eurasian Economic Commission [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2021 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/act/chairman/Pages/default.aspx>
20. Rules for medicines registration to clarify possibility of amending national marketing authorization applications until 2025 [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2020 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/28-10-2020-2.aspx>
21. Legal Portal : Decision number 129 of the Council of the Eurasian Economic Commission [En ligne]. Eurasian Economic Union. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://docs.eaeunion.org/en-us/Pages/AllDocuments.aspx#search=%22Eurasian%20%20Economic%20%20Commission%20%20Regulations%20%22>
22. Council of the Eurasian Economic Commission. On approval of the Regulation on the Expert Committee on Medicines [En ligne]. Sect. Acts of the Eurasian Economic Commission, 75 nov 3, 2016 p. 7. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511915/cncd\\_21112016\\_75](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511915/cncd_21112016_75)

23. Diyachenko E, Entin K. The Court of the Eurasian Economic Union: Challenges and Perspectives. Russ law j. 1 janv 2017;5(2):53-74.
24. Amirbek KS, Lavnichak A. Formation and development of legal framework of the EAEU states-founders integration [En ligne]. Bulletin of the Karaganda University. 2018 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://articlekz.com/en/article/29735>
25. Integrated system of the Eurasian Economic Union [En ligne]. Integrated system. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <http://system.eaeunion.org/>
26. Unified Register of Pharmaceutical Inspectors of the Eurasian Economic Union [En ligne]. Portal of general information resources and open data. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: [https://portal.eaeunion.org/sites/odata/\\_layouts/15/Registry/PMM09/TableView.aspx](https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/Registry/PMM09/TableView.aspx)
27. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°84 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2016 on the Procedures for Establishing and Operating the Eurasian Economic Union Common Register of Authorised Medicinal Products and Pharmaceutical Information Databases [En ligne]. On the Procedures for Establishing and Operating the Eurasian Economic Union Common Register of Authorised Medicinal Products and Pharmaceutical Information Databases. Sect. Acts of the Eurasian Economic Commission, 84 nov 3, 2016 p. 12. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01511939/cncd\\_21112016\\_84](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01511939/cncd_21112016_84)
28. Portal of general information resources and open data [En ligne]. Open Data. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://opendata.eaeunion.org/en-us/Pages/resources.aspx>
29. Expert: the majority of EAEU registration files are rejected [En ligne]. SmartPharma Group. 2019 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://smart-pharma.group/expert-the-majority-of-eaeu-registration-files-are-rejected/>
30. Flag of Armenia [En ligne]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: [https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Flag\\_of\\_Armenia.svg](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Flag_of_Armenia.svg)
31. Government of the Republic of Armenia. On adopting the rules for state registration, re-registration, extension of the term of the certificate of medicinal product, in the republic of armenia [En ligne]. 162 mars 7, 2019 p. 23. Disponible sur: <http://www.pharm.am/index.php/en/decrees/4813-decree-of-the-government-of-the-republic-of-armenia-n-162-n-of-february-28-2019-on-adopting-the-rules-for-medicinal-product-state-registration-reregistration-extension-of-the-registration-certificate-to-refuse-registration-reregistration-extension-of-the>
32. Flag of Belarus [En ligne]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Belarus\\_Flag.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Belarus_Flag.svg)
33. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Resolution of the ministry of health of the republic of Belarus n°100 [En ligne]. Sect. 2.27, 100 nov 18, 2020 p. 47. Disponible sur: [https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN10020201118\\_en.rtf](https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN10020201118_en.rtf) Paragraphe 2.27, page 16

34. Militosyan A. Flag of the Republic of Kazakhstan [En ligne]. 2020 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag\\_of\\_the\\_Republic\\_of\\_Kazakhstan.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag_of_the_Republic_of_Kazakhstan.png)
35. Ministry of Health of the Republic Kazakhstan. On approval of the rules for the examination of medicines and medical devices [En ligne]. janv 27, 2021. Disponible sur: [https://www.ndda.kz/category/normativno-pravovye\\_akty](https://www.ndda.kz/category/normativno-pravovye_akty)
36. Drapeau, Kirghizistan [En ligne]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://pixnio.com/fr/drapeaux-of-the-world/drapeau-kirghizistan>
37. RainbowSilver2ndBackup. Flag of Russia [En ligne]. 2018 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag\\_of\\_Russia\\_\(1-1\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag_of_Russia_(1-1).png)
38. Eurasian Economic Union. Agreement on common principles and rules of circulation of medicinal products within the Eurasian Economic Union [En ligne]. déc 23, 2014 p. 13. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01213250/itia\\_24122014\\_doc.pdf](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01213250/itia_24122014_doc.pdf)
39. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°78 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2016 on the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. nov 3, 2016 p. 857. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01211970/cncd\\_21112016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01211970/cncd_21112016_78)
40. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°78 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2016 on the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use amended [En ligne]. janv 30, 2020 p. 550. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/\\_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.aspx?siteid={e1f13d1d-5914-465c-835f-2aa3762eddda}&webid=9260b414-defe-45cc-88a3-eb5c73238076&docguid=0b136431-ce88-4e53-beaf-51af80c10f33&lcid=1033&type=document](https://docs.eaeunion.org/_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.aspx?siteid={e1f13d1d-5914-465c-835f-2aa3762eddda}&webid=9260b414-defe-45cc-88a3-eb5c73238076&docguid=0b136431-ce88-4e53-beaf-51af80c10f33&lcid=1033&type=document)
41. Scientific-practical conference « RegLek - EAEU 2019 » [En ligne]. Regapharm. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: [http://regapharm.com/reglek\\_eaeu\\_2019](http://regapharm.com/reglek_eaeu_2019)
42. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°55 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2018 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 55 juin 14, 2018 p. 27. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/\\_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.aspx?siteid={e1f13d1d-5914-465c-835f-2aa3762eddda}&webid=9260b414-defe-45cc-88a3-eb5c73238076&docguid=571c21b2-672b-4eba-8222-fa10bcf61016&lcid=1033&type=document](https://docs.eaeunion.org/_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.aspx?siteid={e1f13d1d-5914-465c-835f-2aa3762eddda}&webid=9260b414-defe-45cc-88a3-eb5c73238076&docguid=571c21b2-672b-4eba-8222-fa10bcf61016&lcid=1033&type=document)
43. Eurasian Economic Union [En ligne]. Cratia. 2015 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://cratia.com/en/countries/evrazijskij-ekonomicheskij-soyuz/>
44. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°9 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2020 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 9 janv 30, 2020 p. 69. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01425079/err\\_21022020\\_9](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01425079/err_21022020_9)

45. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°128 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2020 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 128 déc 23, 2020 p. 2. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01429088/err\\_31122020](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01429088/err_31122020)
46. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°14 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2021 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 14 mars 5, 2021 p. 8. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01428859/err\\_06042021\\_14](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01428859/err_06042021_14)
47. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°34 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2021 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 34 avr 23, 2021 p. 5. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01229234/err\\_17052021\\_34](https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01229234/err_17052021_34)
48. Legal Portal : Draft Decision of the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission On Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2021 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/ria/en-us/0104808/ria\\_13082021](https://docs.eaeunion.org/ria/en-us/0104808/ria_13082021)
49. Association nationale des fabricants de produits pharmaceutiques. Association Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques et Dispositifs Médicaux « APF » [En ligne]. Association Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques et Dispositifs Médicaux « APF ». 2004 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <http://pharmapf.ru/>
50. Association of International Pharmaceutical Manufacturers in Kazakhstan [En ligne]. Association of International Pharmaceutical Manufacturers in Kazakhstan. 2012 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://aipm.kz/ru/>
51. Appendix to the council's decision [En ligne]. août 13, 2021 p. 109. Disponible sur: [https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0114809/ria\\_13082021\\_att.pdf](https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0114809/ria_13082021_att.pdf)

## Quatrième de couverture

### **Résumé (français) :**

L'Union Économique Eurasienne est une organisation supra-étatique récente à l'échelle internationale. La réglementation de la mise sur le marché ainsi que l'évaluation des médicaments posent, encore aujourd'hui, de nombreux défis aux industries de santé. L'objectif de cette thèse est d'identifier les obstacles qu'ont rencontrés les entreprises ainsi que les stratégies employées pour y répondre. La décision n°78 de 2016 du Conseil de la Commission Économique Eurasienne a été choisie comme fil conducteur, du fait de sa prépondérance dans les procédures de réenregistrement. Cette thèse présente dans un premier temps l'Union Économique Eurasienne avec ses instances décisionnelles, les particularités de ses États Membres et ses outils communautaires. Puis elle décrit les enjeux et le contenu de la décision n°78 ainsi que ses conséquences pour les entreprises pharmaceutiques. Enfin, les divers amendements de cette décision sont abordés avec leurs impacts pour les industries de santé. Ces derniers sont illustrés par des exemples et, le cas échéant, par la description des stratégies menées par les entreprises. On peut constater que l'anticipation, la réactivité ainsi que l'expérience sont les facteurs de réussite les plus importants pour les procédures de réenregistrement. On conclue que les principales difficultés soulevées par cette décision sont encore d'actualité, mais que les amendements permettent d'y répondre graduellement.

---

### **Abstract (english):**

The Eurasian Economic Union is a recent organization on an international scale. The regulation of the marketing and evaluation of drugs brings many challenges to the pharmaceutical industry. The objective of this thesis is to identify the obstacles that companies have encountered as well as the strategies used to respond to them. The decision No. 78 of 2016 of the Eurasian Economic Commission Council was chosen as the major thread, due to its importance in the re-registration procedures. This thesis first presents the Eurasian Economic Union with its decision-making bodies, the particularities of its Member States and its integrated information system. Then, the issues and content of the decision No. 78 as well as its consequences for pharmaceutical companies are detailed. Finally, the various amendments of this decision are discussed with their impacts for the pharmaceutical industry. The latter will be illustrated by examples and, where appropriate, by a description of the strategies implemented by the companies. This thesis highlights the importance of anticipation, reactivity, and experience, as they are key factors to successful re-registrations. As a conclusion, the main difficulties raised by this decision are still relevant, even though the amendments grant an increasing leverage to deal with them.

---

**Discipline :** Sciences Pharmaceutiques

---

**Mots-Clés :** Union Économique Eurasienne, Réenregistrement, décision n°78, RMS, CMS, BPF

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux