

SOMMAIRE

Introduction.....	1
I. Vue d'ensemble de l'impact du Brexit au Royaume Uni	7
A. Recherche et Développement.....	7
a. Recherche	7
(1) Financement de la recherche et programme européen de la recherche scientifique.....	7
(2) La libre circulation des travailleurs	12
(3) Le système européen des brevets et des CCP.....	16
(4) Réglementation sur la marque, les dessins et les modèles communautaires....	22
b. Développement	24
(1) Essais cliniques	25
(2) La protection des données	30
(3) Réglementation des médicaments orphelins	31
(4) Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché.....	31
(5) Le système de pharmacovigilance.....	36
(6) Mesures d'urgence	37
(7) Localisation de l'EMA	38
B. Fabrication et Commerce	39
(1) Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	40
(2) Accords de libre-échange et Union Douanière	40
(3) Commerce et compétitivité	44
C. Market Access	46
(1) Adaptative Pathways, EUnetHTA, SEED; ADAPT SMART, Early Access System	46
(2) Le marché britannique et la référence en terme de prix	49
(3) Importations parallèles	50
(4) Directive sur les médicaments falsifiés	51
D. Investissement	53
II. Les scénarios du divorce	55
A. Cadre des institutions européennes.....	55

B. Le modèle norvégien.....	57
a. R&D.....	57
(1) Programme européen de recherche	57
(2) Accès aux scientifiques et aux chercheurs	58
(3) La protection des brevets.....	58
(4) Les demandes d'autorisations de mise sur le marché.....	59
(5) Protection des données	60
b. Fabrication et commercialisation.....	61
(1) BPF.....	61
(2) Marché unique.....	61
(3) Commerce international	61
c. Market Access	61
d. Conclusion	62
C. Le modèle Suisse	63
a. R&D.....	63
(1) Programme européen de recherche	63
(2) Accès aux scientifiques et aux chercheurs	64
(3) La protection des brevets.....	64
(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché	64
(5) Protection des données	65
b. Fabrication et commercialisation.....	66
(1) BPF.....	66
(2) Commerce international	66
c. Market Access	66
d. Conclusion	67
D. Le modèle canadien	68
a. R&D.....	68
(1) Programme européen de recherche	68
(2) Accès aux chercheurs et aux scientifiques	68
(3) La protection des brevets.....	69
(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché	69
b. Fabrication et commercialisation.....	70
(1) BPF.....	70
(2) Commerce international	70

c. Market Access	70
d. Conclusion	70
E. Le modèle de l'Organisation Mondiale du Commerce OMC.....	71
a. R&D.....	71
(1) Programme européen de recherche	71
(2) Accès aux chercheurs	71
(3) La protection des brevets.....	71
(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché	71
b. Fabrication et commercialisation.....	72
c. Market Access	72
d. Conclusion	72
III. Conclusion	74
IV. Impact pour l'industrie pharmaceutique en fonction des scénarii possibles.....	78

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry	EU	European Union
AELE	Association Européenne de Libre Echange	EMA	European Medicines Agency
ADC	Article de Conditionnement	EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	EPO	European Patent Organization
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication	FDA	Food and Drug Administration
CCP	Certificat Complémentaire de Protection	FP7	Seven Framework Program
CETA	Comprehensive Economic and Trade Agreement	FTSE	Financial Times Stock Exchange
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use	GDP	Produit Intérieur Brut
CMA	Competition and Market Authority	GDPR	Règlement Générale sur la Protection des Données
CMC	Chemistry Manufacturing and Control	HTA	Evaluation des technologies de santé
CMS	Concerned Member State	H2020	Horizon 2020
DCP	Procédure Décentralisée	ICH	International Conference on Harmonisation
EEE	Espace Economique Européen	IMI	Innovative Medicines Initiatives
EM	Etat Membre	MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
EPC	Convention Européenne des Brevets	MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
		NHS	National Health Service

NICE National Institute for Health and
Care Excellence

NOMA Norwegian Medicines Agency

OMC Organisation Mondiale du
Commerce

PCT Traité de Coopération en matière de
Brevet

PME Petites et Moyennes Entreprises

PV Pharmacovigilance

PIB Produit Intérieur Brut

PRAC Pharmacovigilance Risk
Assessment Committee

QPPV Qualified Person for
Pharmacovigilance

R&D Recherche et Développement

RMS Reference Member State

TTIP Transatlantique Trade and
Investment Partnership

UK United Kingdom

UPC Unitary Patent Court

US United States

4F 4 Libertés

Introduction

Quelques chiffres :

- ✓ Le Royaume Uni accueille 529 entreprises pharmaceutiques dont 20 multinationales pharmaceutiques incluant des startups très innovantes¹
- ✓ Ce secteur emploie 220 000 personnes sur tout le territoire³.
- ✓ Globalement l'industrie pharmaceutique pèse 60 milliards de livres, et 30 milliards à l'export.²
- ✓ Le marché britannique des produits pharmaceutiques constitue 9% du marché européen
- ✓ Au sein de l'Europe, le secteur pharmaceutique représente 16% des dépenses en R&D, 10% de l'emploi, et 8% de la production³

Pourquoi le référendum pour le Brexit ?

Historiquement, le Royaume Uni adhère à l'Union Européenne en 1975. Le 23 juin 2016 le référendum a lieu au Royaume Uni afin de statuer sur l'appartenance du Royaume Uni à l'Union Européenne.

Les principales motivations reposent sur les aspects suivants : contrôler l'immigration, restaurer la souveraineté nationale, quitter la crise de l'euro, s'affranchir des régulations européennes, commercer librement avec le monde.⁴

Le schéma ci-dessous montre les résultats du référendum.

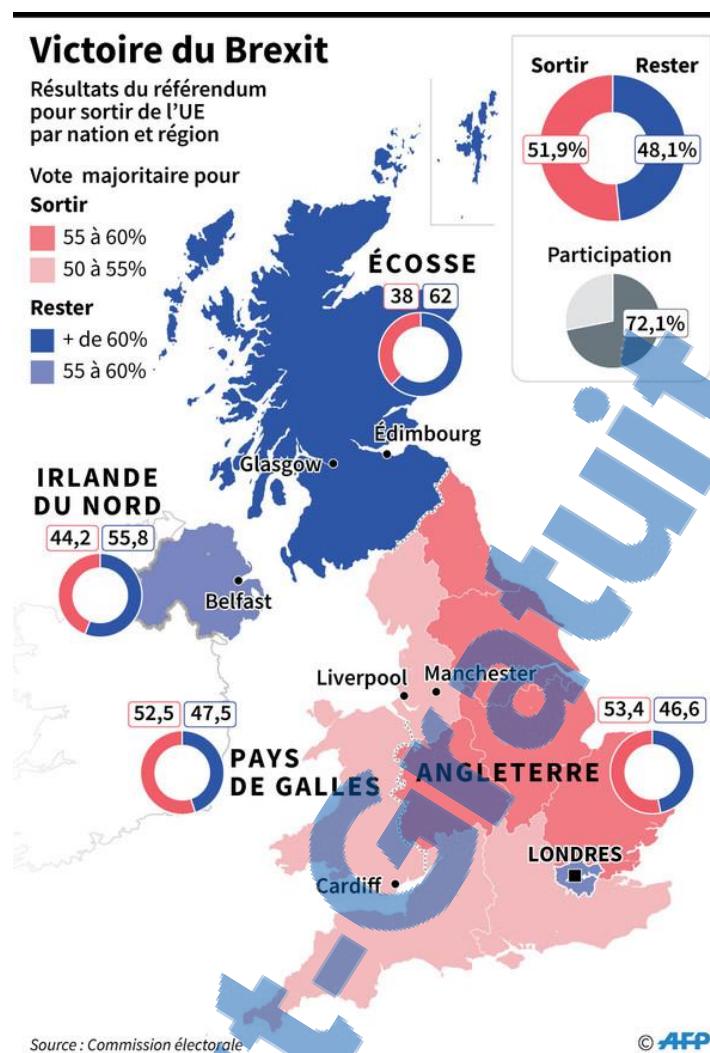
¹ Adapting the Innovation Landscape UK Biopharma R&D Sourcebook 2015" ABPI

² <http://sciencebusiness.net/news/79985/Find-the-Brexit-cure-for-UK-life-sciences>

³ 19 "The Pharmaceutical Industry in Figures" EFPIA 2015

⁴ <http://www.lefigaro.fr>

Figure 1 Résultats du référendum au Royaume Uni⁵



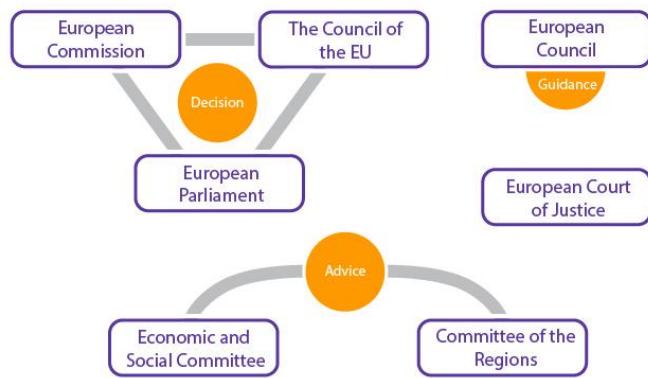
Les Britanniques ont donc décidé de quitter l'Europe à 51,9%, l'Angleterre, quant à elle a voté à 53,4% pour ce retrait.

Il est nécessaire avant tout, de remettre ce référendum dans le contexte législatif européen afin d'avoir une vision des différentes phases à venir.

⁵ <http://www.la-croix.com>

Contexte législatif européen :

Figure 2 schéma du processus réglementaire en Europe⁶



Ce retrait de l'UE est conforme à l'article 50 du Traité de Lisbonne.

Suite au résultat du référendum, le Royaume Uni doit notifier son intention de quitter l'UE au Conseil européen. À la date de cette notification les négociations peuvent commencer. Aucun accord fixant les modalités du retrait ne sera approuvé sans le vote à la majorité des pays de l'UE (Conseil de l'Europe) et le consentement du parlement européen.

Les traités cessent alors d'être applicables à l'État concerné à partir de la date d'entrée en vigueur de l'accord de retrait ou, à défaut, deux ans après la notification. Ces deux années peuvent être étendues par le conseil européen (27 pays), à l'unanimité.

Durant ces 2 années de négociation, les lois européennes continueront de s'appliquer au Royaume Uni. Cependant un flottement résidera sur la participation du gouvernement britannique aux futures procédures législatives européennes et la manière dont il implémentera les nouvelles lois européennes et les jugements de la Cour Européenne.

Avant d'aborder les enjeux du Brexit dans le secteur pharmaceutique il est nécessaire de savoir comment la législation européenne est appliquée au Royaume Uni .

⁶ <http://hum.port.ac.uk/europeanstudieshub/learning/module-1-understanding-eu-institutions/introduction-to-study-of-the-european-union-institutions/the-institutional-triangle/>

Deux grands types de textes européens forment les lois au Royaume Uni :

- Les règlements européens

Ils sont **directement applicables**, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas à être séparément actés à travers une législation britannique pour prendre effet. Ces règlements vont donc être inappliqués si le Royaume Uni décide de quitter formellement l'UE. Le gouvernement doit donc mettre en place des arrangements alternatifs pour certains domaines de lois actuellement gouvernés par les règlements européens.

- Les directives européennes

Au Royaume Uni, les directives sont implémentées sous la forme d'une législation individuelle nationale ou intégrée dans une législation déjà existante. La grande majeure partie des directives européennes est implémentée selon la seconde manière.

Les enjeux du Brexit :

Le Royaume a donc décidé de quitter l'Europe à 51,9% des voix, provoquant un impact sans précédent dans le secteur de l'industrie pharmaceutique comme le montre la lettre de l'ABPI publiée dans le Times (Association of the British Pharmaceutical Industry) et signée par GSK, MSD, Merck, AbbVie, Amgen, Bayer, Celgen, Sanofi, ... :

"We own and run more than 1,280 businesses, from micro companies to the FTSE 100. We know our firms are stronger in Europe.

Our reasons are straightforward: businesses and their employees benefit massively from being able to trade inside the world's largest single market without barriers. As business people, we are always looking to the future – and a future inside the European Union is where we see more opportunities for investment, growth and new jobs.

We know that Britain leaving the EU would mean having to re-establish terms of trade from scratch with our home market of 500 million consumers. That wouldn't just hurt exporters but the hundreds of thousands of small and medium firms who do business with them.

Even those that want Britain to leave say that, in the short term, Brexit would lead to economic uncertainty and would put jobs at risk. Smaller businesses and the people they employ are particularly vulnerable to any economic shock which could follow a vote to leave the EU.

Britain leaving the EU would mean uncertainty for our firms, less trade with Europe and fewer jobs. Britain remaining in the EU would mean the opposite – more certainty, more trade and more jobs. EU membership is good for business and good for British jobs. That's why, on June 23rd, we back Britain remaining in the EU."

Le monde de l'industrie pharmaceutique représente donc un enjeu majeur pour le Royaume Uni car il constitue une grande force économique pour le pays. De plus, la nouvelle vague des technologies médicales (thérapies cellulaires, génétique, et télémedecine...) a créé l'opportunité d'apporter plus d'investissements, de faire place à de nouveaux métiers et d'améliorer la santé au Royaume Uni. Cet aspect est soutenu par ailleurs à travers l'annonce de la première ministre britannique après le vote du Brexit : *"It 's hard to think of an industry of greater strategic importance to Britain than its pharmaceutical industry"* (Theresa May 11th july 2016).

Le pays est en effet un leader dans ce secteur, c'est pourquoi la stratégie du gouvernement est de placer les "Life Science" au cœur des arrangements politiques. Afin de s'assurer qu'au sein des négociations, la voix des industries pharmaceutiques soit entendue, un programme de transition comprenant les activités pharmaceutiques a été établie par le gouvernement, plus particulièrement par George Freeman, le ministre du "Life Science sector" pendant le mois de juillet 2016.

Ce programme permet au Royaume Uni de créer de nouvelles relations avec l'Europe et le reste du monde. Un groupe pilote présidé par le Directeur Général de GlaxoSmithKline, Sir Andrew Witty, et d'AstraZeneca M. Pascal Soriot s'est donc formé. L'ABPI et l'association de la BioIndutrie (BIA) sont aussi co-membres de ce groupe, tout comme l'Association de l'industrie de la Santé Britannique (ABHI) et l'Association Britannique du Diagnostic In Vitro (BIVDA)⁷. Ce programme définit donc 4 axes prioritaires de négociation :

⁷ <http://www.abpi.org.uk/our-work/uk-eu-life-sciences-transition-programme/Pages/default.aspx>

- Sécuriser la coopération réglementaire
- Sécuriser les financements prévisibles pour la recherche et la collaboration scientifique
- Sécuriser l'accès aux talents
- Assurer la capacité de négocier et de transporter des marchandises et des capitaux au-delà des frontières

Cette thèse analyse donc l'impact du Brexit pour les industries pharmaceutiques depuis la R&D jusqu'à la mise sur le marché du médicament en suivant les lignes directrices du programme ministériel britannique. Elle est articulée de la manière suivante : Tout d'abord, la première partie expose l'état actuel de l'environnement réglementaire du Royaume Uni au sein de l'Europe vis-à-vis de la Recherche et du Développement. Ensuite, la réglementation en matière de Fabrication et du Commerce seront abordés. Enfin l'accès au marché constituera l'avant dernière étape de cet état des lieux. L'impact du Brexit sur les investissements au sein des entreprises pharmaceutiques sera également évoqué. En seconde partie les différents modèles que le Royaume Uni peut adopter pour établir ses nouvelles relations avec l'Europe seront détaillés ; c'est-à-dire celui de la Norvège, de la Suisse, ou du Canada et enfin celui de l'Organisation Mondiale du Commerce. Chaque scénario est décrit suivant le même développement que la première partie.

I. Vue d'ensemble de l'impact du Brexit au Royaume Uni

A. Recherche et Développement

a. Recherche

Le Royaume Uni est la 1^{ère} destination pour la recherche de pointe en Europe. D'ailleurs 25% des médicaments les plus prescrits dans le monde y ont été découverts et développés⁸. Ce qui a encouragé les compagnies pharmaceutiques à y investir 16% de leur budget R&D en 2014⁹.

(1) Financement de la recherche et programme européen de la recherche scientifique

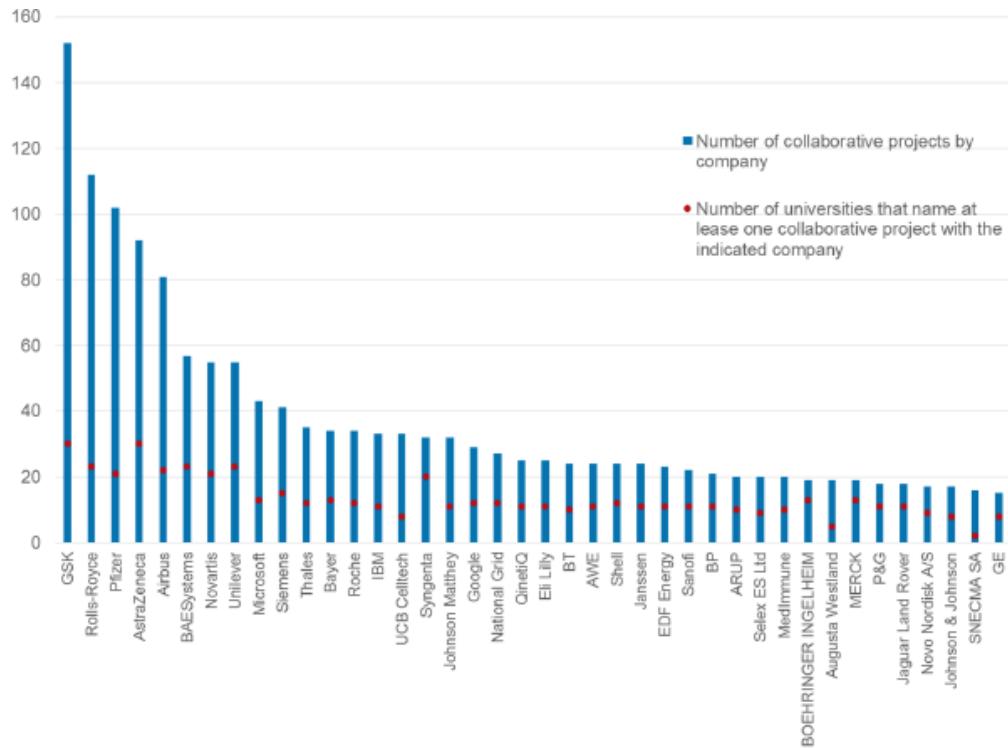
(a) Collaboration

La très bonne performance du Royaume Uni dans le secteur de la R&D est le fruit de la collaboration réussie entre académies et industriels comme le montre la figure 3.

⁸ BMI Research, “United Kingdom Pharmaceuticals & Healthcare Report, Q1 2016”, p. 61.

⁹ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, “The Pharmaceutical Industry in Figures: Key Data 2016”, pp. 7, 15. The size of the UK pharmaceutical market is based on sales at ex-factory prices in 2014.

Figure 3 top 40 des entreprises “pharmaceutiques” par leur nombre de collaborations



Source: Dowling Report

(b) Programme et financements européens

Cette collaboration s’exprime à travers notamment le programme IMI (Innovative Medicines Initiatives), FP7 (Seven Framework Program) et Horizon 2020.

- Framework Programs for Research and Technological Development; et Horizon 2020:
 - FP7 (2007-2013) : programme de financement créé par la Commission Européenne afin de supporter et encourager la recherche en Europe, ainsi que les activités des petites et moyennes entreprises. Le budget total s’élèvait à 55 milliards d’euros⁸.
 - Horizon 2020 (2014-2020) : programme de financement européen quasiment identique dont le budget total représente la somme de 79 milliards d’euros¹⁰ .

¹⁰ <http://cerneu.web.cern.ch/horizon2020/fp7-comparison>

- Le Royaume Uni coordonne le programme FP7 à 23% (pratiquement que par les universités), et le programme H2020 à 34% puisqu'il est reconnu leader dans la recherche et l'innovation.
- IMI (Innovative Medicines Initiatives)
 - L'IMI est la plus grande collaboration publique (commission européenne) et privée (industries) pour faire avancer la recherche et l'innovation afin de trouver des traitements meilleurs et plus sûrs. Le bénéfice de cette initiative ne repose pas que sur le financement mais aussi sur la capacité de mettre en relation des entreprises et des chercheurs de différents pays pour faire avancer la recherche dans l'UE.
 - Total du budget pour IMI 2 : 3.3 milliards euros (entre 2014-2024) ⁸.

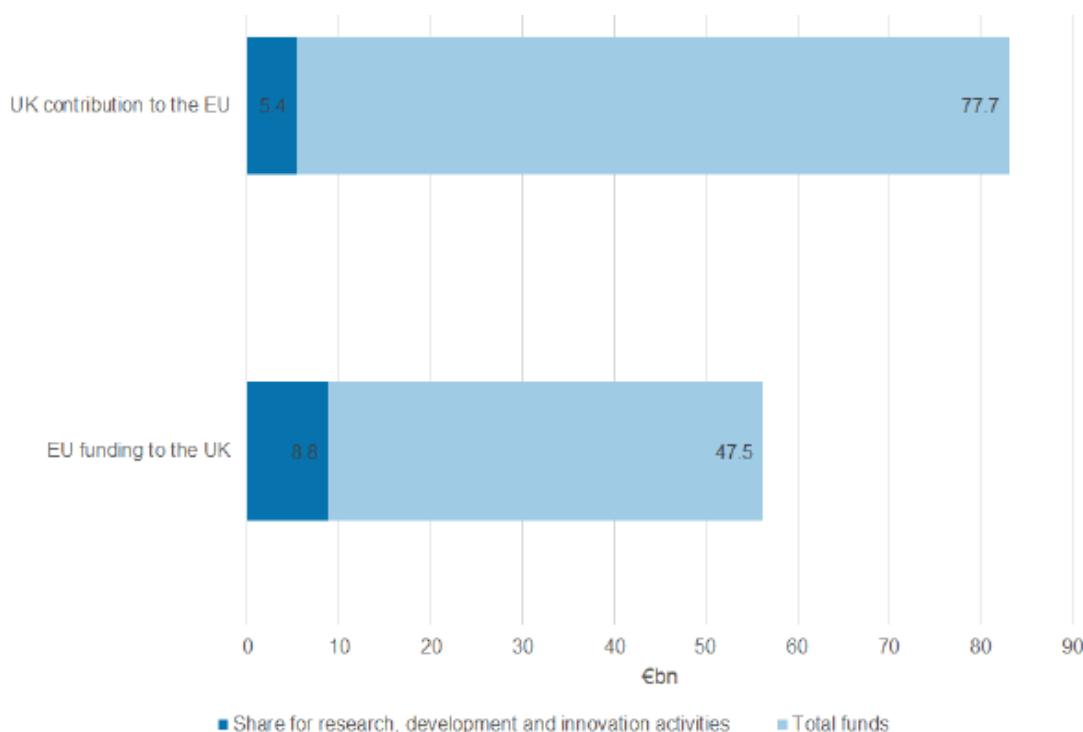
Le Royaume Uni reçoit :

- du FP7 : 7 milliards (13% du financement total) ¹¹
- Et du H2020 : 1.4 milliards euros (2 % du financement total).
- 9.6% du financement européen vont aux PME britanniques.
- Les fonds européens participent à 16% du budget recherche des académies britanniques

La balance de la contribution au budget européen entre le Royaume Uni et l'Europe pour la R&D est développée à la figure 4.

¹¹ IMI (2016), “About Innovative Medicines Initiative”. Available at: <http://www.imi.europa.eu/content/mission>.

Figure 4 part des financements totaux entre UK et l'UE 2007-2013 (milliards d'euros)



D'après cette figure, le Royaume Uni est un net bénéficiaire du financement public européen. Il reçoit plus de soutien financier qu'il n'en contribue : 8.8% versus 5.4%. La part versée est en effet disproportionnée par rapport aux dépenses de R&D du Royaume Uni par rapport à celles de l'Europe : 3,2%.

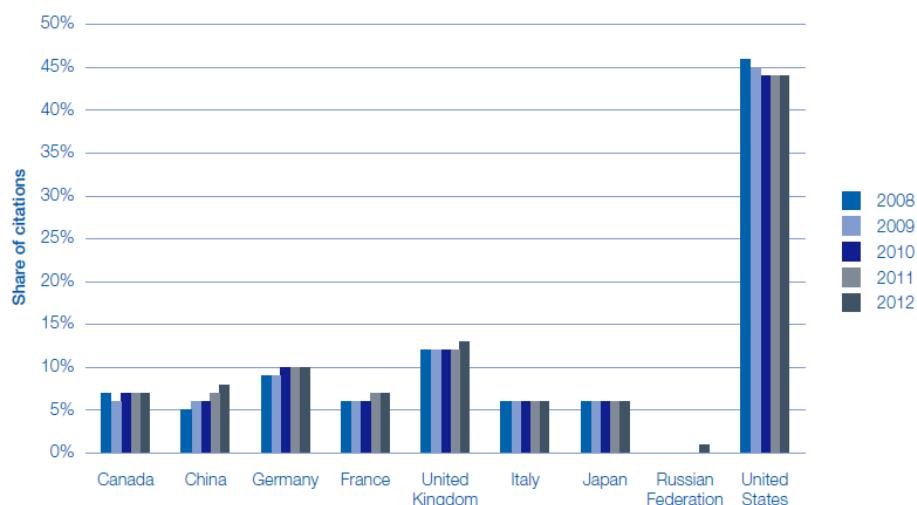
A ce soutien européen il faut rajouter les investissements qui sont l'ordre de 4 milliards de livres en 2014.

(c) **Publication scientifique : un marqueur de la place du Royaume Uni en Recherche et Développement**

La qualité de la recherche dans ces universités est le moteur de la participation aux différents programmes européens. En effet les centres académiques tels que Cambridge et Oxford figurent dans le top 20 des meilleures académies mondiales.

Le Royaume Uni produit 6.9% de publication à l'échelle mondiale ¹². Il est classé en deuxième position, après les USA concernant les articles les plus cités dans le monde, voir Figure 5.

Figure 5 Part des citations académiques dans le secteur des Life Science¹³



Une longue période d'incertitude concernant le financement de la R&D flottera pendant la période des modalités du divorce. Selon le modèle adopté, la part des aides versées par l'Europe à la recherche scientifique britannique via les différents programmes va être limité au détriment des industries pharmaceutiques et des académies. Néanmoins, quelques mois après le vote, suite aux inquiétudes des chercheurs, le gouvernement britannique a annoncé la garantie du financement à travers l'initiative H2020.

A plus long terme, le manque de financement va particulièrement être important au niveau des PME qui n'ont pas de réserve financière suffisante pour continuer à financer la recherche, les chercheurs et l'expansion de leur société. Ainsi certaines recherches seront avortées, provoquant une diminution de la R&D et de l'arrivée de potentiels nouveaux produits au

¹² http://en.unesco.org/unesco_science_report

¹³ HM Government/Life science Competitiveness Indicators/Mars2015

dépens des patients. Dans un souci du développement de certaines thérapies, qui représentent le seul espoir de survie pour certains patients, des fonds devront être nécessairement débloqués.

La sortie de l'Europe va d'autre part complexifier la coordination de la recherche avec le Royaume Uni. Certains pays vont alors profiter de la place vacante du pays pour coordonner les projets internationaux. Certaines multinationales basées au Royaume Uni vont transférer leurs projets et/ou leur équipe hors des frontières afin d'assurer la continuité des études. Certains chercheurs sortiront d'eux même du territoire découragés par le manque de financement pour la recherche et l'accès limité à la collaboration scientifique européenne. La fuite des cerveaux sera de plus encouragée par la baisse du financement à la création d'emploi¹².

La collaboration avec d'autres pays sera ainsi limitée impactant donc le statut de leader (notamment dans les projets IMI) et la qualité de la recherche britannique.

Trouver une solution sur la question du financement européen à long terme devient donc un axe prioritaire dans les négociations du divorce.

(2) La libre circulation des travailleurs

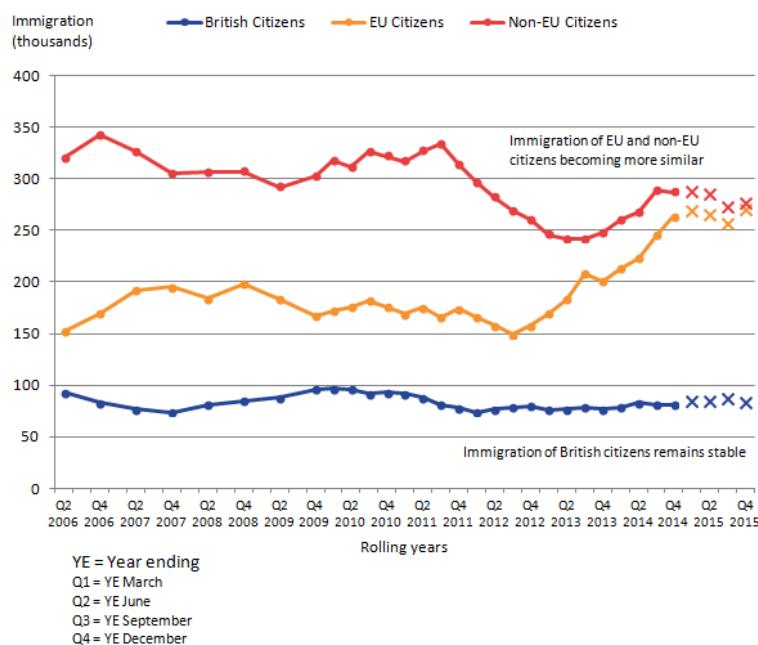
L'acceptation de la libre circulation des personnes dans l'espace européen est un principe fondamental de l'Union Européenne. Elle revêt principalement 2 aspects : libre circulation des travailleurs et le droit d'établissement. La libre circulation des travailleurs en Europe est bénéfique pour les chercheurs issus de pays de l'UE et travaillant au Royaume Uni et vice et versa.

L'espace Schengen est un aboutissement de ce principe. Il permet ainsi de traverser la frontière entre deux pays membres sans contrôle d'identité systématique. A l'heure actuelle, 22 pays membres de l'UE y sont intégrés mais le Royaume-Uni a décidé de ne pas y participer¹⁴. Concrètement un travailleur issu de l'Union Européenne peut venir travailler au Royaume Uni et s'y installer mais doit se soumettre au contrôle frontalier.

¹⁴ <http://www.touteurope.eu>

La Figure 6 montre que **l'immigration européenne** vers le Royaume Uni augmente entre 2006 et 2015 pour atteindre un niveau similaire à l'immigration non européenne.

Figure 6 taux d'immigration vers l'UK entre 2006 et 2015¹⁵

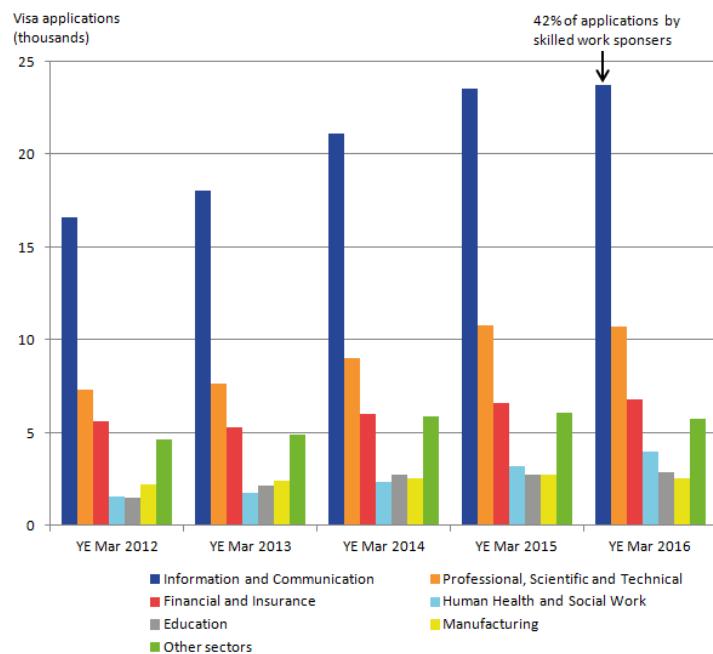


Le Royaume Uni est en effet une destination très attractive pour les chercheurs talentueux assurant la pérennité de la qualité de la recherche britannique. Sa position de leader dans le secteur des "Life Science" repose en effet sur sa capacité à attirer, développer et retenir des une armée de travailleurs compétents.

Cette tendance se confirme en effet, entre 2012 et 2015, dont la part des **scientifiques immigrés** augmente au Royaume Uni (voir Figure 7) aussi bien dans le secteur privé que public.

¹⁵<http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/internationalmigration/bulletins/migrationstatisticsquarterlyreport/may2016#immigration-to-the-uk>

Figure 7 Répartition des travailleurs immigrés au Royaume Uni



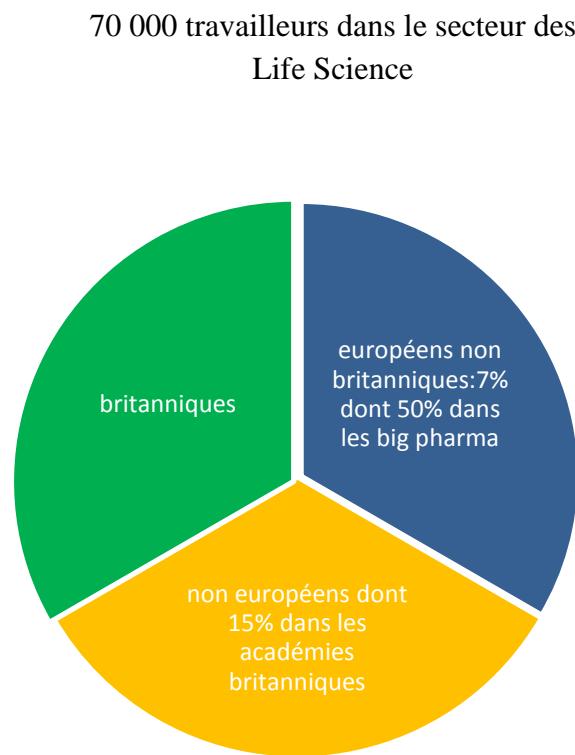
Ce mouvement de travailleurs étrangers ciblés et compétents s'explique en partie par le fait que le pays compte une douzaine de maisons mères multinationales, telles que Eli Lily, Gilead, Astellas, Takeda, Eisai and Otsuka, GSK, Astra Zeneca. Msd, Amgen et Pfizer disposant d'un grand pôle de R&D et de sites de fabrication. Ces infrastructures ont en effet favorisé la création d'emplois et l'arrivée des nouvelles technologies qui ont fait émerger des nouveaux métiers dans le secteur de la santé connectée, du génie génétique...

Le secteur des "Life Science" emploie 70 000 personnes toute nationalités, dont 7% sont des européens (non britanniques), ce qui représente environ 5000 personnes ; la moitié se retrouve dans les bigpharmas. Parmi les 70 000, 1% travaille en R&D.¹⁶

De plus, on dénombre que 15% des équipes académiques britanniques sont des ressortissants non européens.

¹⁶ <https://www.hobsonprior.com/news/how-will-brexit-impact-life-sciences-careers-and-businesses/>

Figure 8 Répartition des nationalités dans le secteur des "Life Science" au Royaume Uni



En quittant l'UE, Le Royaume Uni ne devrait plus être soumis au principe de la libre circulation des personnes.

Or cette liberté est fondamentale dans la collaboration internationale entre universitaires et industriels dans le cadre des programmes de financement européen. Ces échanges sont entre autre, motivés par le prestige des universités qu'offre le Royaume Uni. Ces institutions attirent les étudiants les plus talentueux du monde entier en leur permettant d'acquérir des grandes compétences.

L'accès limité aux chercheurs va isoler et dégrader la qualité de la recherche scientifique au Royaume Uni et réduira sa capacité d'influence. Ce qui provoquera sans aucun doute le ralentissement de l'innovation, de l'émergence des brevets et donc de la croissance des PME. Par ailleurs, les académies britanniques reculeront dans le classement des meilleures universités du monde et l'Europe ne pourra plus profiter de la formation de ses jeunes talents dans les plus grandes académies du Royaume Uni.

Post Brexit, les travailleurs étrangers voulant travailler au Royaume Uni devront faire une demande de permis de travail. Ces barrières administratives vont compliquer le processus d'embauche et diminuer l'attractivité du pays notamment en terme d'emploi. Cette menace se répercute sur les grandes entreprises qui fondent pourtant leur réussite sur la disponibilité des travailleurs qualifiés venant de tous pays. La croissance des start-ups sera également touchée par la pénurie des jeunes diplômés compétents.

Le pays devra aussi trancher sur le statut du citoyen européen actuellement employé au Royaume Uni.

Le pays doit donc absolument rester attractif pour les chercheurs et les travailleurs, notamment pour les talents et les étudiants en développant un système d'immigration qui facilite le mouvement entre le Royaume Uni et l'UE. Ce système doit reposer sur des arrangements réciproques, par exemple sur l'équivalence des diplômes (pharmacien, médecins, personne qualifiée (QP)). Ce changement est vital pour le Royaume Uni afin de ne pas faire face à une pénurie de talents, et à un exode de ses travailleurs qui lui ferait perdre une force économique non négligeable.

(3) Le système européen des brevets et des CCP

L'ensemble des règlements concernant les brevets et le certificat complémentaire de protection sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 textes réglementaires sur la protection des brevets

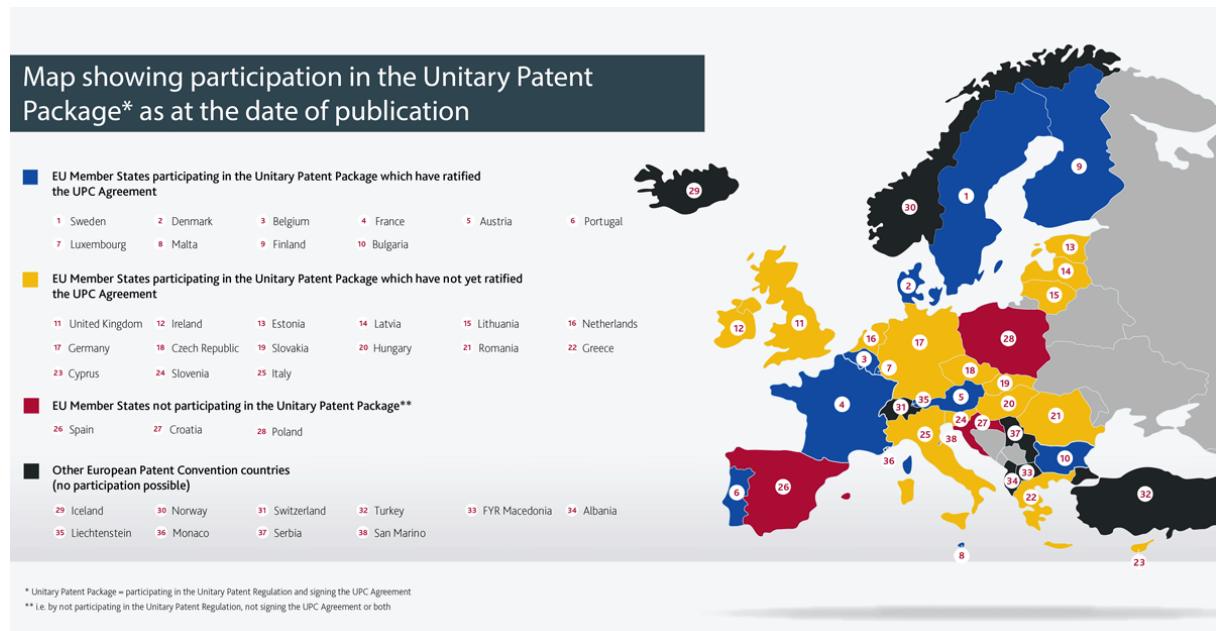
Type de réglementation	Nom	Impact pour le Royaume Uni
Convention sur le brevet européen	Brevet européen	non
Accord international	Accord international sur la juridiction du brevet unitaire	oui
Règlement 1257/2012/CE	Brevet unitaire	oui
Règlement 1260/2012/CE		
Règlement 1768/92/CE	Certificat complémentaire de protection	oui

Suite au Brexit, la couverture des brevets britanniques en Europe sera soulevée. La conclusion à cette question sera dépendante des négociations entre les états membres.

(a) **Le brevet unitaire**

Le Conseil de l'UE a officiellement signé en février 2013 la création du brevet unitaire européen. Dès que l'accord international sur la Juridiction Unifiée du Brevet aura été ratifié par les 13 Etats membres (dont la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni), ce brevet s'imposera désormais à 25 Etats membres de l'UE (seuls l'Espagne, la Pologne et la Croatie ont choisi de se tenir à l'écart) voir Figure 9.

Figure 9 pays participant au système de brevet unitaire



L'objectif du brevet unitaire est de "rendre l'innovation moins coûteuse (coût relatif à la procédure et aux traductions) et plus facile pour les entreprises et les inventeurs de toute l'Europe ". Cette économie se réalise en réduisant les barrières administratives par le biais d'une seule soumission, et en proposant seulement 3 langues officielles. Ce nouveau système encourage donc l'innovation, la R&D et l'investissement pour l'innovation.

La Commission européenne est en effet partie du constat selon lequel le système actuel de brevet dans l'Union européenne (brevets nationaux et européens) est "très coûteux et très

complexe, ". En effet, actuellement, pour qu'un brevet soit valable dans un Etat membre autre que le pays dont l'inventeur est ressortissant, le demandeur doit le faire valider dans chaque pays où il souhaite bénéficier d'une protection. Cette procédure entraîne des frais de traduction et des coûts administratifs pouvant atteindre environ 32 000 euros pour une validation dans les 28 Etats membres (contre 1 850 euros en moyenne aux Etats-Unis). La majeure partie de ce montant est consacrée pour les seules traductions (revendications et description du brevet entièrement traduits). Afin de soulever ces entraves à l'innovation, l'Office Européen des Brevets précise qu'il n'existera que trois langues officielles dans le nouveau brevet unitaire : l'allemand, l'anglais et le français pour lesquelles seules les revendications seront traduites (créant ainsi de potentiel source d'économie pour le titulaire du brevet).

Ce brevet unitaire européen ne remplacera pas les brevets nationaux et européens existants mais sera une option supplémentaire pour les utilisateurs et aura un effet de protection unitaire sur le territoire des 25 Etats participants, par l'application d'une seule soumission.

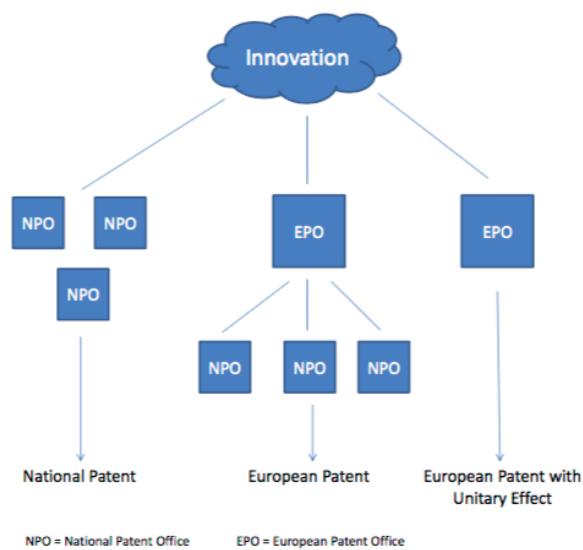
Le Brexit, aura donc des répercussions sur ce brevet unitaire : sa couverture territoriale ainsi que la Juridiction Unifiée des brevets ne devrait pas s'étendre au Royaume-Uni. De plus, la section " Life Science de l'UPC Central Division" (Juridiction du Brevet Unitaire) qui devait être située à Londres, sera relocalisée, par exemple en Italie ou aux Pays Bas. Quant aux juridictions européennes (l'UPC Central Division) et britanniques (UK national Court), ces dernières vont se diviser de sorte qu'il sera plus difficile d'imposer les jugements britanniques en Europe. Ce qui peut devenir un problème majeur pour les entrepreneurs installés au Royaume Uni.

L'application et l'entrée en vigueur du brevet unitaire devraient être également retardées dans le reste de l'Europe. Ainsi une demande de brevet couvrant l'Europe et le Royaume uni devra se faire par 2 soumissions différentes (par exemple, une demande de brevet unitaire et une demande nationale). Cette difficulté va diminuer la motivation de faire des demandes de brevets au Royaume Uni et à fortiori de développer et de lancer de nouvelles thérapies dans le pays.

(b) **Le brevet européen**

Le brevet européen n'est pas un titre unitaire valable dans tous les pays signataires car il s'agit d'un groupe de brevets nationaux¹⁷.

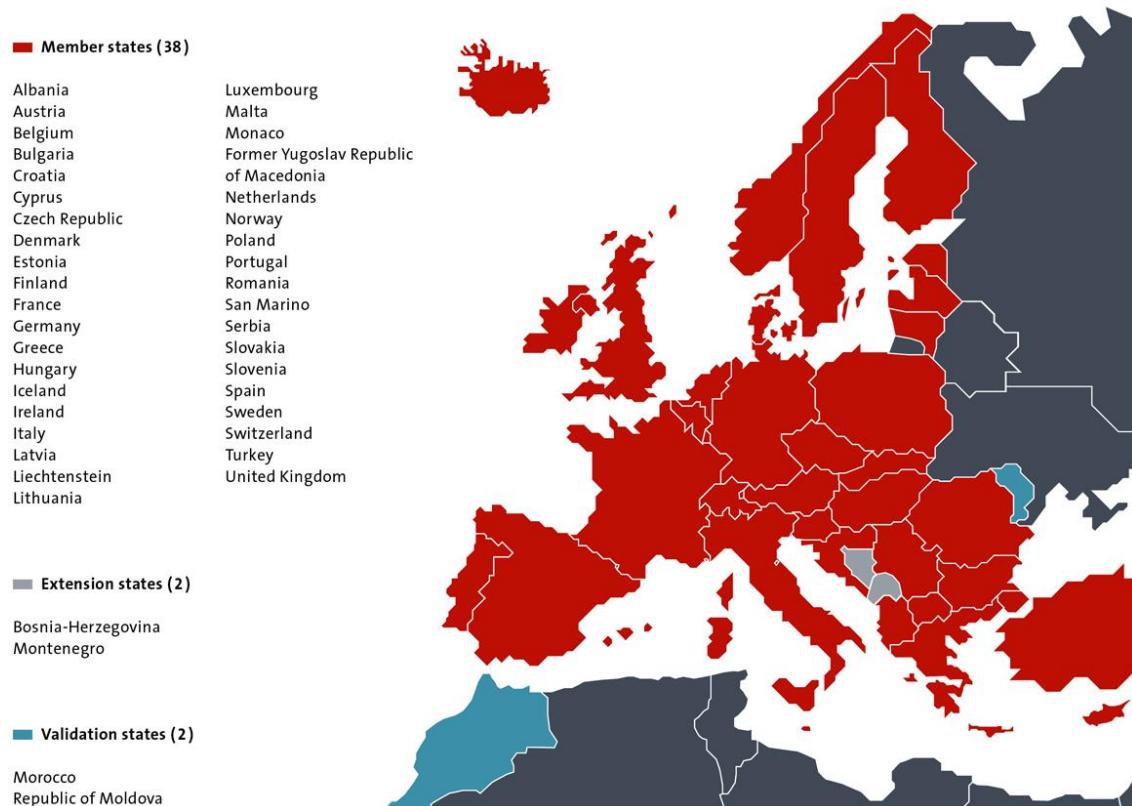
Figure 10 processus européen de délivrance de brevets



Sa délivrance se fait grâce à la Convention Européenne des Brevets (EPC) au sein de laquelle le Royaume Uni conservera son statut de membre. Cette convention n'est en effet pas liée à l'Union européenne, même si, tous les pays membres de l'Union l'ont signé. D'autres pays sont également signataires : 38 pays UE et non UE, voir la figure 11.

¹⁷ <http://www.touteurope.eu>

Figure 11 états membres de la Convention Européenne des Brevets



« Le résultat du référendum n'a aucune conséquence sur l'appartenance du Royaume-Uni à l'Organisation européenne des brevets, pas plus que sur l'effet des brevets européens au Royaume-Uni. » - selon B. Battistelli, Président de l'OEB, le 24 juin 2016¹⁸

La couverture territoriale des futures demandes de brevets européens et des brevets européens en vigueur continuera donc de s'étendre au Royaume-Uni.

(c) **Certificat complémentaire de protection CCP et sa prorogation**

Les CCP confèrent une protection supplémentaire aux produits pharmaceutiques pendant 5 ans. Les CCP ont été créés afin de tenir compte de la durée particulièrement longue ; nécessaire à l'obtention de l'AMM et éviter que la protection soit perdue avant même le début de la commercialisation du médicament. Les CCP sont délivrés par l'office de la propriété intellectuelle de chaque pays et seront maintenus au Royaume Uni jusqu'à la fin de la période de négociation de sortie de l'UE.

¹⁸ <http://www.bcf.ca>

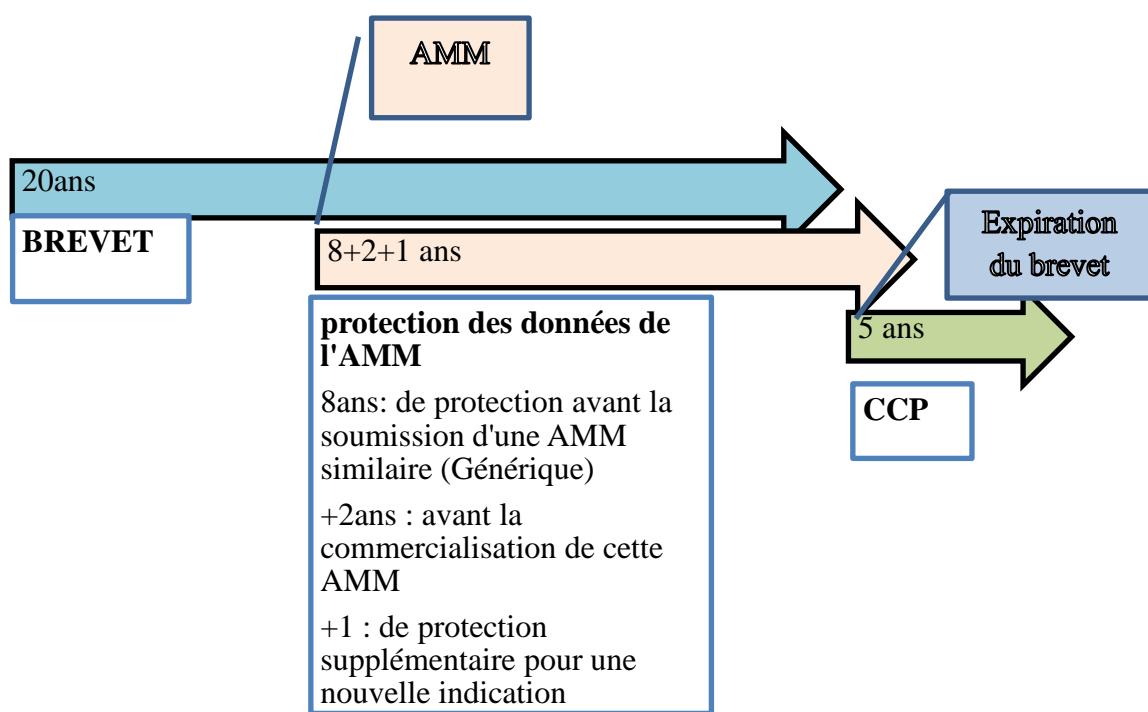
Les CCP sont extraits du règlement européen 1768/92 mais aucune disposition nationale n'existe actuellement au Royaume Uni.

D'autre part, le règlement pédiatrique a mis en place la notion de prorogation du CCP pour une durée de 6 mois si le titulaire d'un CCP fournit les résultats des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique (en partie ou en totalité sur la tranche 0 à 18 ans) approuvé dans son dépôt d'AMM ou d'AMM complémentaire.

Le règlement 469/2009 est la codification du règlement 1768/92 avec ses multiples modifications (relatif en particulier à la prorogation du CCP).

La figure 12 est un schéma général résumant la protection des médicaments

Figure 12 processus de protection des brevets



Après le Brexit, les CCP et leur prorogation ne devront plus être appliqués dans le pays, sauf si de nouvelles dispositions spécifiques au Royaume-Uni sont adoptées pour permettre l'extension de protection du brevet.

Tous ces changements portent donc un coup significatif au leadership britannique dans le secteur de la propriété intellectuelle.

(4) Réglementation sur la marque, les dessins et les modèles communautaires

La couverture territoriale des marques européennes s'étend sur vingt-huit (28) états membres de l'UE d'après l'EU Community Trade Mark Regulation. La couverture territoriale des marques européennes à venir ne devrait pas couvrir le Royaume-Uni suite à sa sortie de l'UE.

Des dispositions de transition devraient être adoptées pour préserver les droits conférés par les marques européennes déposées avant le Brexit, par le biais, par exemple, d'une possible transformation de ces droits européens en droits nationaux britanniques. Ces dispositions pourront reconnaître la validité des marques précédemment accordées. Sinon le demandeur devra réenregistrer sa demande au Royaume Uni. Pour les nouvelles demandes de marque, les demandeurs pourraient en déposer une directement au Royaume-Uni en parallèle d'une demande de marque européenne¹⁹.

On peut se demander également quel sera l'impact de la nouvelle directive EU Trade Mark 2015/2436 au Royaume Uni ?

La perte de cette couverture territoriale est compensée par la participation du Royaume Uni au système international des marques. Cette organisation permet de déposer en une seule soumission, et en une seule langue, une demande de protection de marque, dans 113 pays incluant l'Union Européenne.

Concernant les dessins et modèles européens, la réglementation confère une protection dans vingt-cinq (25) pays de l'UE. Ce système de protection existe en parallèle aux systèmes nationaux de protection par dessins et modèles. Les dessins et modèles européens sont gérés par des dispositions spécifiques à l'UE relevant de la Community Design Regulation. Ainsi ils disposent du même sort que les marques européennes : reconnaissance automatique ou réenregistrement.

En conclusion, de cette partie "recherche", il en découle que le Brexit aura des plus grandes conséquences pour les PME pharmaceutiques que pour les big pharmas vis-à-vis du financement de la recherche, de l'emploi, et du coût de demande de brevets et marques.

¹⁹ <http://www.bcf.ca>

Du point de vue législatif, il est fort probable que le Royaume Uni n'influence plus la politique Européenne et que son leadership en soit fortement érodé. La qualité de la recherche scientifique souffrira de la limitation à la collaboration internationale. Ainsi le développement de nouvelles innovations thérapeutiques sera ralenti au détriment de tous les patients.

b. Développement

La législation des médicaments est fortement harmonisée à l'échelle européenne. Elle est fondée sur de multiples directives et règlements. Le challenge du Brexit repose dans le fait que le Royaume Uni doit créer certaines législations nationales pour s'accorder avec les règlements européens (directement applicables) afin de continuer à intéresser la commercialisation des médicaments sur le marché britannique.

Le tableau ci-dessous résume les différents textes européens applicables aux médicaments et leur impact législatif pour le Royaume Uni :

Tableau 2 textes européens applicables aux médicaments

Réglementation	Contenu	Impact potentiel pour le Royaume Uni
Directive 2001/83/CE	Base légale Renouvellement de l'AMM Procédure 61(3) changement de l'étiquetage /notice non liés au RCP Pharmacovigilance Art 29, 30,31, 107 i : procédure d'arbitrage	Pas d'impact. Loi nationale existante. Possibilité d'adaptation
Directive 2004/27/CE	Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché via la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée	La Directive ne s'applique plus. N'est plus état membre.
Règlement 141/2000/CE	Réglementation des	Impact
Règlement 847/2000	médicaments orphelins	Besoin de créer une législation nationale
	Critères de désignation des	

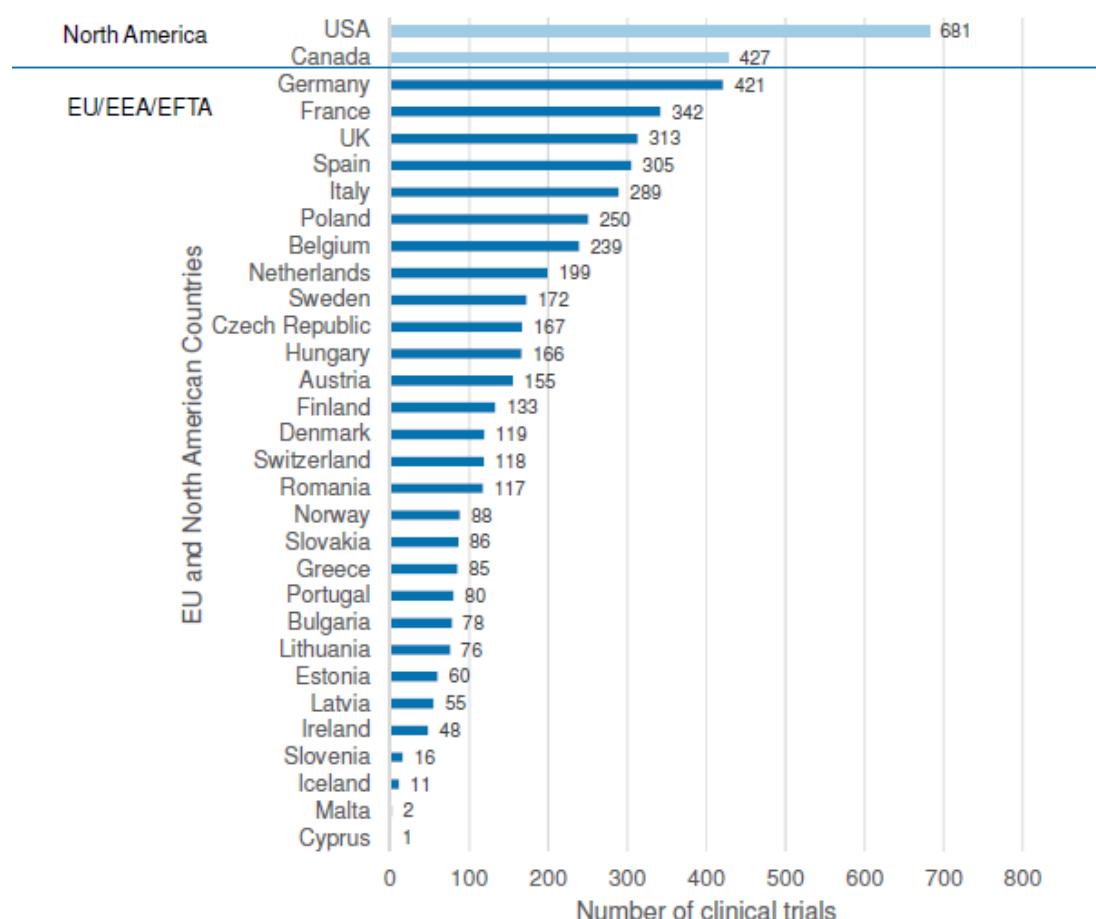
	médicaments orphelins	
Règlement 724/2004/CE	Procédure centralisée : Procédure d'arbitrage	Le règlement ne s'applique plus. N'est plus état membre.
Règlement 726/2004/CE	Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché via la procédure centralisée	Le règlement ne s'applique plus. N'est plus état membre.
	Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché par duplicates	Impact : Besoin de créer une législation nationale
Règlement 1901/2006/CE	Médicament pédiatrique	Impact : Besoin de créer une législation nationale
règlement 1234 /2008/CE	Art 13 procédure d'arbitrage	Le règlement ne s'applique plus. N'est plus état membre
Règlement 712/2012/CE	Variation	Impact Besoin de créer une législation nationale
Règlement 536/2014	Essais cliniques	Impact. Règlement non appliqué par le Royaume Uni. Besoin de créer une législation nationale
Règlement 679/ 2016	La protection des données	Impact besoin de créer une législation nationale

(1) Essais cliniques

(a) Localisation des essais cliniques

Le Royaume Uni est un des pays hébergeant le plus grand nombre d'essais cliniques. En effet, de 2005 à 2011, il se range à la 5ème position avec 313 demandes (voir figure 13). En 2014, d'après le MHRA, le nombre de demandes a atteint le quota de 760.

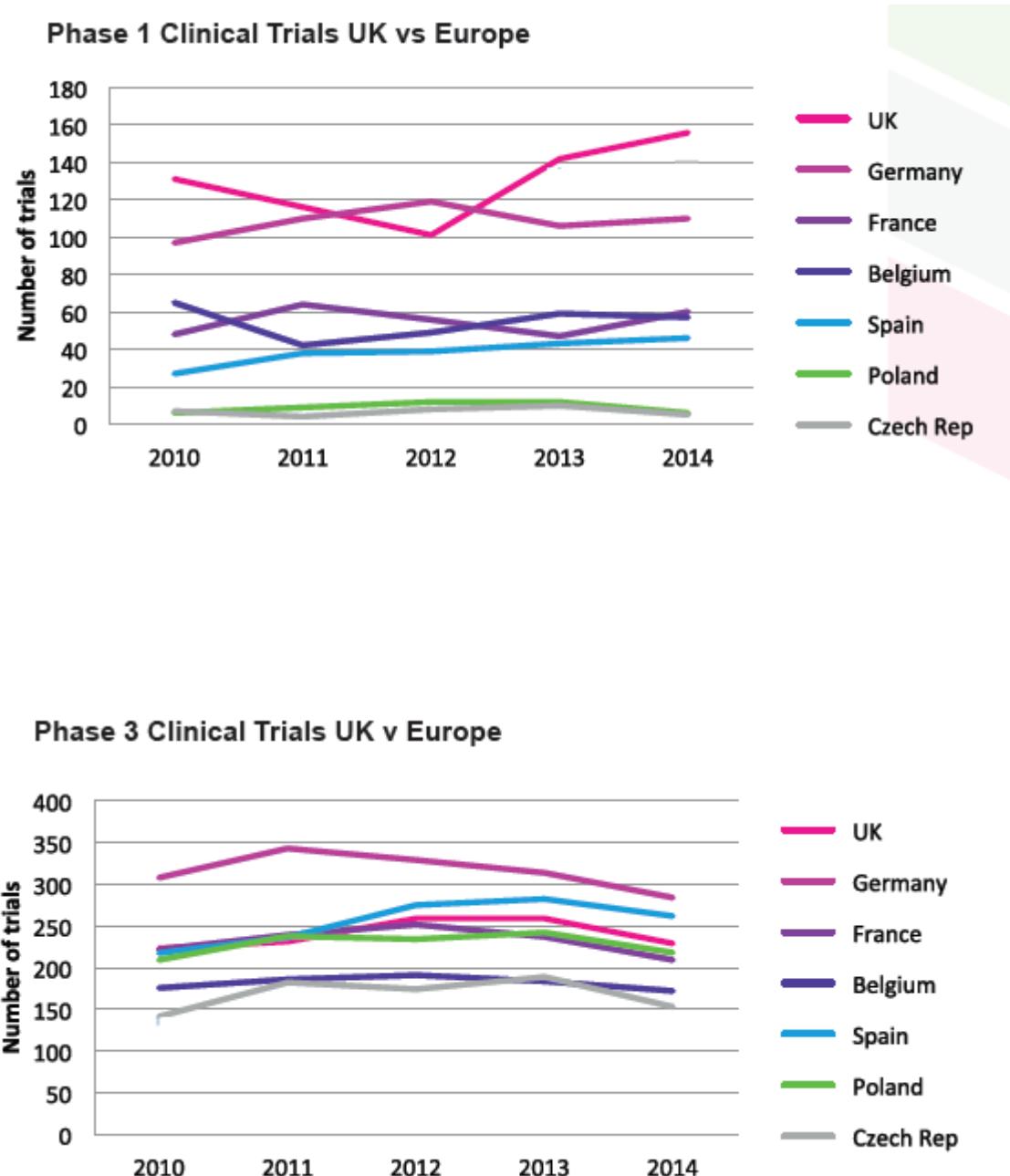
Figure 13 Nombre d'essais cliniques en 2013²⁰



Ces chiffres s'expliquent par son savoir-faire en management des essais cliniques. Il excelle particulièrement dans la réalisation de la phase 1. En effet, la figure 14 montre que le pays pilote le plus grand nombre d'essais cliniques de phase 1 depuis 2013 mais est cependant moins performant en matière de phase 3.

²⁰ Clinical trials submitted in marketing-authorization applications to the European Medicines Agency Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites Containing data from 2005 to 2011” EMA 2013

Figure 14 Essai Clinique phase 1 et phase 3 en Europe²¹

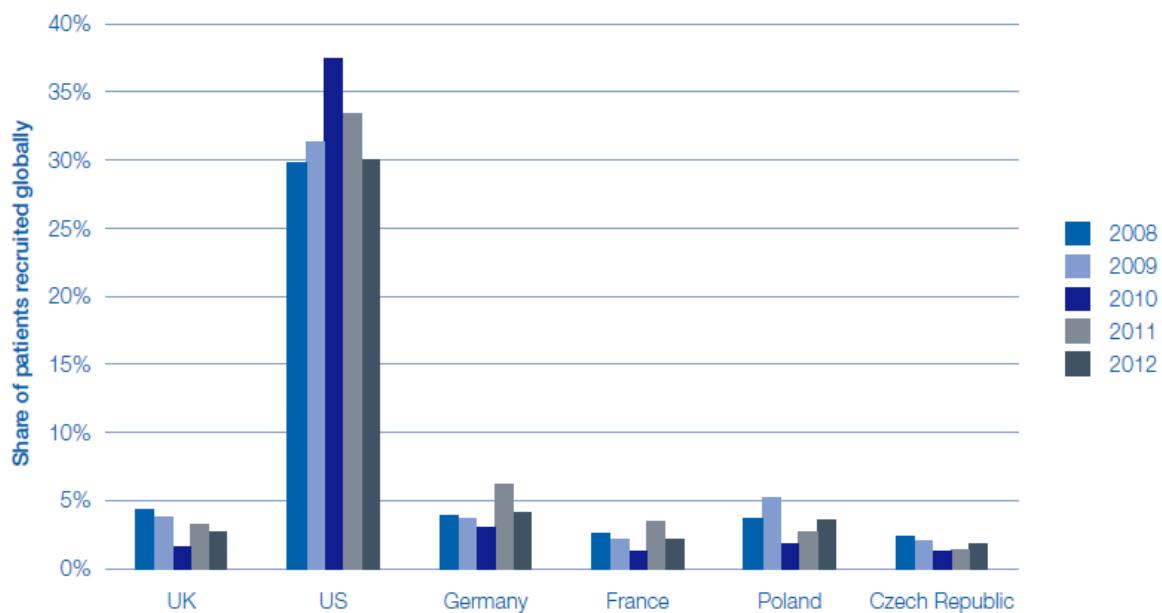


En termes de recrutement des patients, la figure 15 suivante, montre que le pays n'enregistre pas un fort taux de participation aux essais cliniques entre 2008 et 2012. Ceci s'explique par le fait que la phase 1 se réalise avec beaucoup moins de patients que la phase 3. Néanmoins

²¹ Thomson Reuters Clinical Trial Intelligence™, accessed September – October 2015

en 2014, le Royaume Uni a comptabilisé 618 000 participants à la recherche clinique britannique dont 35 000 destinés à des études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique.

Figure 15 pourcentage de patients recrutés par pays, toutes phases cliniques confondues²²



Avec une nation de seulement 60 millions d'habitants en comparaison à l'Europe qui en compte 500 millions, l'attractivité du Royaume Uni va être réduite s'il ne fait pas partie de l'EEE. En quittant l'UE, les données cliniques britanniques seront interprétées comme des données auxiliaires, supportant uniquement les données obtenues à travers les essais menés en Europe²³.

Ainsi la gestion et la localisation des essais cliniques seront tournées vers un autre pays avec un niveau de compétence similaire. Les industries pharmaceutiques vont donc favoriser la réalisation des essais cliniques dans d'autres états membres qui leur permettent d'accéder à un marché plus large.

²² HMGovernment/LifeScienceCompetitivenessIndicators/mars 2015

²³ <http://www.penningtons.co.uk/news-publications/latest-news/2016/brexit-and-the-life-sciences-sector-what-are-the-impacts>

Cette pénurie sera au détriment des britanniques qui n'auront plus accès aux médicaments expérimentaux dans le cadre des essais cliniques. Certains patients atteints de maladies graves et rares auront plus de difficultés à participer aux études dont les essais représentent un espoir de survie.

(b) Réglementation des essais cliniques

Les essais cliniques s'inscrivent dans le cadre du nouveau règlement européen 536/2014, finalement adopté par le parlement européen et le Conseil de l'UE en juin 2014 abrogeant la directive 2001/20/EC et dont l'application est prévue courant 2018.

Ce nouveau règlement harmonise la soumission des demandes d'essais cliniques en Europe afin de faciliter les essais ayant lieu dans plusieurs états membres, de rendre la recherche biomédicale plus attractive en Europe et de réduire le délai de développement du médicament. En effet, il autorise que les essais soient supportés par un seul dossier de demande transmis via un portail unique à toute l'Europe. Ce nouveau règlement crée également une base de données unique gérée par l'EMA permettant ainsi de renforcer la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques sur le territoire européen, et ce depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Le dossier de soumission d'une demande d'essai clinique se décompose en 2 parties avec une partie 1 : scientifique et technique et une partie 2 : éthique. Le règlement permet une évaluation coordonnée, des aspects scientifiques et méthodologiques (partie 1) entre états membres concernés, afin d'aboutir à un avis unique. Les aspects éthiques du protocole seront évalués simultanément au niveau de chaque état membre. Au final, une décision nationale unique d'autorisation sera prononcée par chaque état membre concerné.

Le Royaume Uni alors ex état membre de l'UE ne sera donc plus soumis à cette réglementation. Ceci dresse alors une barrière administrative supplémentaire pour les industriels et augmente les coûts de ceux qui souhaiteraient conduire des essais cliniques multicentriques (à la fois dans l'UE et le Royaume Uni) puisque les demandes seront séparées. D'autre part, les données issues des essais entrepris au Royaume Uni ne seront pas enregistrées dans la base de données unique, et leur accès en sera certainement limité. Par

ailleurs, les laboratoires britanniques devront désigner un représentant légal dans l'UE pour mener leurs essais cliniques en Europe.

Du côté des investissements privés en R&D, (dont le soutien n'est pas négligeable), ils dépendent donc de la participation du Royaume Uni à cette nouvelle réglementation harmonisée.

(2) La protection des données

La protection des données relève du Règlement Générale sur la Protection des Données (GDPR) abrogeant la Directive 95/46/CE ; et qui sera applicable à partir de mai 2018.

Cette réglementation, définit les droits de la personne vis-à-vis de la protection des données à caractère personnel et couvre également le transfert de ces données vers des pays tiers ou des organisations internationales.

En sortant de l'Europe, le Royaume Uni ne sera plus obligé de se soumettre à ce règlement. Cependant plusieurs hypothèses sont envisageables quant au respect de ce texte :

- Le Royaume-Uni conserve la même législation nationale (issue de la Directive 95/46/CE) et l'adapte à la réglementation européenne contenue dans le GDPR. (L'actuel "UK Data Protection Act" est insuffisant pour partager les données). Dans ce cas, le niveau de protection sera jugé adéquat et la Commission Européenne autorisera les transferts de données vers cet état ;
- Le Royaume Uni développe sa propre réglementation, n'offrant plus un niveau de protection adéquat permettant les transferts de données

L'hypothèse la plus favorable pour continuer à profiter du marché unique et du transfert des données dans le cadre de la recherche biomédicale serait de respecter la GDPR. Une protection inadéquate compliquerait alors la coordination des essais cliniques et diminuerait l'attractivité du Royaume Uni pour mener des essais cliniques.

(3) Réglementation des médicaments orphelins

La réglementation des médicaments orphelins s'inscrit dans le règlement 141/2000 et les critères de désignation relèvent du règlement 847/2000.

Ces critères de désignation d'un médicament orphelin reposent sur la prévalence de la maladie dans la Communauté Européenne. Or ces critères vont certainement être modifiés après la sortie du Royaume Uni.

D'autre part, le pays ne dispose ni d'un système de désignation ni de mesures incitatives au développement du médicament orphelin à l'instar du règlement européen qui accorde une exclusivité commerciale du médicament orphelin sur 10 ans. Le pays devra donc développer une législation spécifique pour motiver la recherche et le développement de ce type très particulier de médicaments.

(4) Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché

(a) Procédures européennes

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent se déposer selon plusieurs procédures communautaires décrites soit dans la Directive 2004/27/CE : procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, soit dans le règlement 726/2004/CE : procédure centralisée.

Ces différentes procédures sont décrites ci-dessous :

- ✓ La procédure centralisée : permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats Membres (EM) de l'Union européenne ;
- ✓ La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs EM (CMS) à partir d'une AMM initialement obtenue dans un EM de référence (RMS);
- ✓ La procédure décentralisée (DCP) permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE).

- ✓ La procédure nationale permet d'obtenir une AMM dans un seul EM²⁴

- Procédure centralisée

Le Royaume Uni sortant de l'UE, ne sera plus état membre de la Communauté Européenne. Par conséquent le règlement 726/2004/CE sur la procédure centralisée ne sera plus applicable. Le Royaume Uni ne bénéficiera plus d'AMM accordée par l'EMA (European Medecines Agency) via la procédure centralisée. Les laboratoires pharmaceutiques devront donc procéder à une demande d'AMM nationale adressée au MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency).

Cette demande parallèle fera accroître la charge administrative (du fait des exigences réglementaires différentes par rapport à l'EMA), et augmentera les coûts pour les industries pharmaceutiques. Suite à ce bouleversement, on peut se demander si les AMM déjà accordées par voie centralisée seront toujours applicables au Royaume Uni, ou seront-elles réévaluées ? La non reconnaissance de ces AMM provoquerait un retrait des AMM sur le territoire et entraînerait un problème de santé publique. Les patients britanniques n'auraient donc plus accès aux traitements innovants rentrant dans le scope de cette procédure : anti VIH, anti VHC, biotechnologies, anticancéreux....

- Procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et décentralisée (DCP)

La Directive 2004/27/CE décrivant les procédures communautaires tels que la MRP et la DCP ne sera plus appliquée à la sortie du Royaume Uni puisqu'il ne sera plus état membre de l'Union européenne. Le Royaume Uni ne sera plus RMS (Reference Member State) ni CMS (Concerned Member States) et les industriels devront alors demander une AMM nationale distincte.

La seule possibilité de demande d'AMM au Royaume Uni est donc la voie de l'AMM nationale. Or le MHRA fera face aux demandes croissantes d'AMM ce qui entraînera un délai

²⁴ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf

d'évaluation plus important et retardera ainsi la commercialisation des médicaments sur le territoire. Le marché britannique ne sera plus un des marchés cibles pour les lancements des nouvelles thérapies, au détriment des patients. Cette tendance se renverserait si le MHRA développait un robuste programme d'accès précoce au marché du médicament.

D'autre part, la mise sur le marché des médicaments nécessite l'existence d'un représentant local du titulaire de l'AMM au sein de l'EEE²⁵. Post Brexit, les laboratoires pharmaceutiques britanniques doivent alors se demander comment leurs AMM européennes seront maintenues ? Devront-ils transférer leurs dossiers à un autre titulaire ?

(b) Duplicates

Les duplicates (qui sont des AMM copies) sont issus du règlement 726/2004/CE et donc ne seront plus applicables au Royaume Uni. Il ne sera donc plus possible d'effectuer une demande de duplicate auprès du MHRA sauf si le pays décide de créer une loi intégrant les principes de ce dit règlement.

(c) Procédures d'arbitrage

Les différentes procédures d'arbitrage sont issues de plusieurs textes européens :

- ✓ Article 29, 30, 31, 107 i : Directive 2001/83/CE
- ✓ Article 13 : règlement 1234 /2008/CE

La Directive et le règlement s'appliquent aux états membres de la Communauté Européenne. A priori, le Royaume Uni ne participera donc plus aux procédures d'arbitrage.

(d) Variation

Le texte décrivant les variations est tiré du règlement 712/2012/CE, et n'ayant pas d'équivalent en droit britannique, le Royaume Uni devra créer une législation permettant de

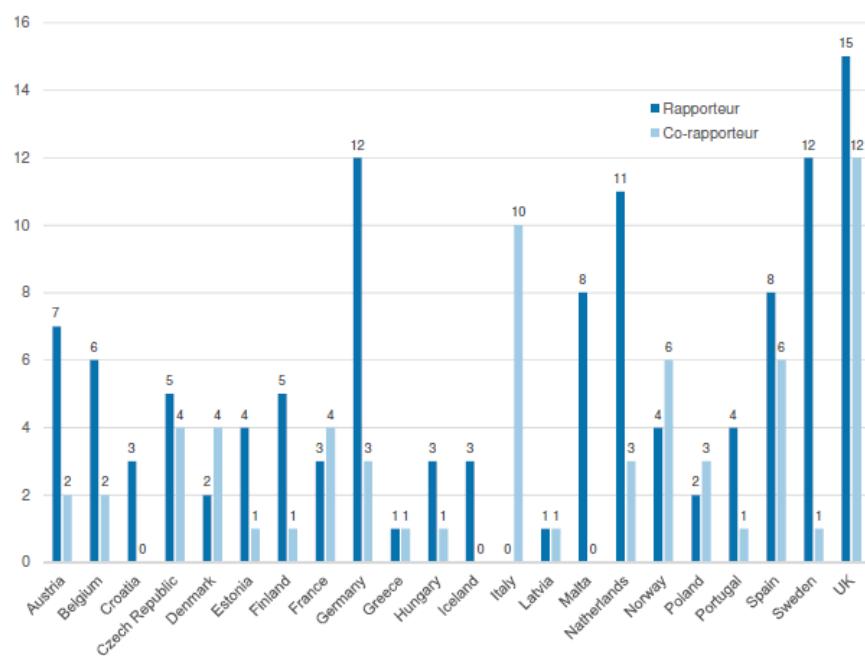
²⁵ http://raps.org/uploadedFiles/PDF_Assets/International%20Fundamentals,%20Ch.%205.pdf

gérer les modifications apportées au dossier d'AMM. Il lui est toutefois conseillé de se conformer au règlement des variations afin de réduire les barrières administratives pour les industriels.

(e) **Expertise du MHRA**

Lorsqu'il siégeait à l'EMA, le MHRA était le rapporteur le plus sollicité pour les évaluations des dossiers (15 fois rapporteur et 12 fois co rapporteur en 2014), (voir figure 16), et conduisait alors 30% des évaluations pour l'EMA²⁶. De plus, le MHRA était l'auteur de plus de 25% des certificats de GMP pour des sites inspectés en dehors de l'UE en 2015²⁷

Figure 16 rapporteur par pays à l'EMA en 2014²⁸



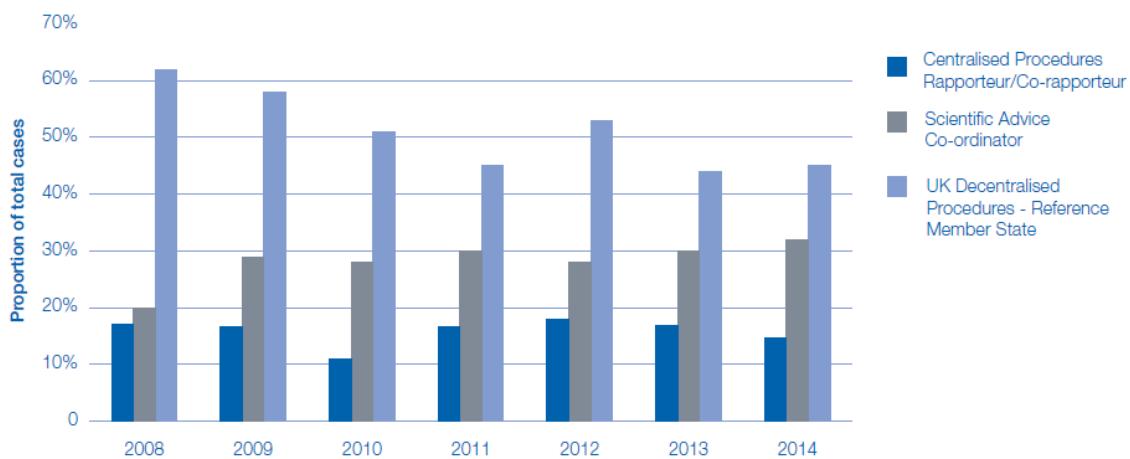
Concernant les procédures décentralisées, il prenait en charge environ 50% des demandes en étant état membre de référence (RMS) entre 2008 et 2014 (voir figure 17).

²⁶ www.bmjjournals.org

²⁷ UK EU Life Science Transition Programme Report , Maintainingand growing the UK's world leading Life Sciences sector in the context of leaving the UE. 8TH September 2016.

²⁸ EMA Annual Report 2014

Figure 17 pourcentage de demandes prises en charge par le MHRA par procédure²⁹



Source: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

Notes: The chart illustrates the proportion of work the UK has undertaken in three key areas of European regulatory activity. As the work of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) within the areas covered by these indicators is collaborative, no direct comparison with the other 27 Member States is made and the UK's position in the leading role is shown as a percentage of all work undertaken.

Each new medicinal product seeking approval in Europe through the Centralised Procedure has a Rapporteur and a co-Rapporteur appointed by the European Medicines Agency (EMA) to lead the assessment process. The Decentralised Procedure requires the applicant company to select a Reference Member State (RMS) to lead the assessment of the medicine during the procedure.

La sortie du Royaume Uni provoquerait donc une perte dans l'expertise, dans la capacité d'évaluation des dossiers et dans la coordination des procédures communautaires. Cette situation pourrait retarder l'accès aux médicaments innovants pour les patients européens.

De plus, le MHRA est particulièrement actif et impliqué dans l'environnement réglementaire européen. Il influence en effet, l'EMA du fait de sa réputation, son leadership et de la qualité de son expertise. Si le MHRA perd la chance de peser dans les décisions scientifiques et réglementaires, le Royaume Uni verra son attractivité diminuer, et ceci impactera alors la priorité de la commercialisation des produits pharmaceutiques sur le marché britannique, au détriment de ses patients.

La qualité de l'évaluation du MHRA restera néanmoins reconnue par les industries pharmaceutiques, qui vont continuer à demander l'expertise de leur dossier par cette agence. Le MHRA devra alors se préparer à gérer plus de demandes d'AMM (nationales). Elle devra alors procéder au recrutement d'experts qui pourront l'aider à minimiser les délais d'évaluations des nouveaux dossiers et ainsi permettre l'accès aux nouvelles thérapies pour

²⁹ <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>

les patients britanniques. Le gouvernement, de son côté devra consacrer plus de budget à cette institution.

Paradoxalement, les experts réglementaires pourraient être réticents à s'installer au Royaume Uni du fait que le MHRA n'influence plus le système réglementaire européen et que l'EMA se retire de Londres.

(5) Le système de pharmacovigilance

La notion de pharmacovigilance (PV) apparaît dans la Directive 2001/83/CE pour laquelle il y a eu transposition en droit britannique.

A l'échelle européenne, le système de pharmacovigilance est coordonné par l'EMA (évaluation, partage d'information).

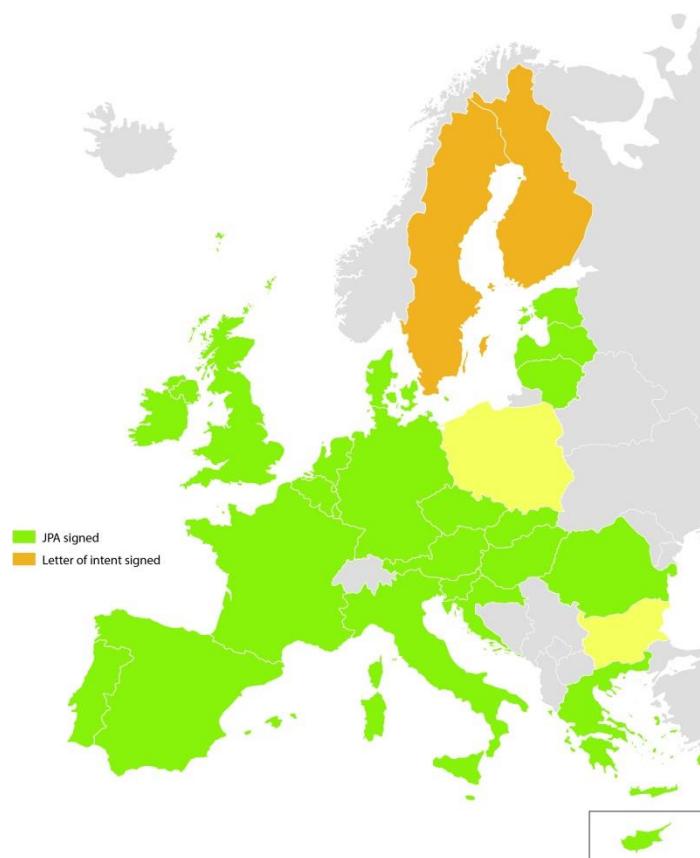
A l'heure du Brexit, le Royaume Uni perdrait l'accès à la base de données européenne sauf si certains accords sont négociés (modèle norvégien). Le pays devra certainement contribuer financièrement pour y avoir accès ainsi qu'à d'autres bases de données telles que celles destinées aux essais cliniques. La perte des données du Royaume Uni rendra le système de PV européen moins efficace, de moins bonne qualité (moins de coordination et d'expertise) et plus chère à gérer. Le PRAC perdra également l'expertise du MHRA dans l'évaluation des cas de pharmacovigilance. Néanmoins les données britanniques resteront enregistrées dans la base de données vigilance de l'OMS.

Concernant la "Qualified Person for PharmacoVigilance" (QPPV), celle-ci ne pourra plus appartenir au Royaume Uni, et le MHRA ne pourra plus être désigné comme autorité de surveillance sauf si certains modèles de divorce sont négociés de tel sorte que la pharmacovigilance ne soit pas impactée. Sinon les laboratoires pharmaceutiques vont devoir se préparer à modifier leur Pharmacovigilance System Master File.

(6) Mesures d'urgence

Le Royaume Uni est un signataire de "l'UE Joint Procurement Agreement" qui est un accord permettant aux États membres de participer à une procédure de passation conjointe de marché avec les institutions de l'Union. Cet accord permet l'achat anticipé de contre-mesures médicales relatives à des menaces transfrontières graves sur la santé³⁰. En effet, les États membres sont assurés, en cas de menace sanitaire transfrontalière, de disposer de vaccins et de médicaments en quantités suffisantes et à un prix correct³¹. La sortie du pays de l'UE provoquera alors la rupture de l'accord avec les autres états membres.

Figure 18 pays signataires de la "joint procurement agreement"



³⁰ <http://eur-lex.europa.eu>

³¹ <http://europa.eu/>

(7) Localisation de l'EMA

Suite au Brexit, l'EMA est amenée à déménager de Londres (soit 890 personnes), provoquant une interruption dans l'évaluation des dossiers et un délai dans leur approbation. Une perte de la partie des équipes et experts est aussi à envisager.

Les pays candidats pour la recevoir sont entre autres le Danemark, la Suède, L'Italie, l'Espagne, et la France³². Certains laboratoires (surtout la partie expertise réglementaire) vont se délocaliser également pour se rapprocher de la nouvelle adresse de l'EMA (agence réglementaire).

Malgré le départ de l'agence, le MHRA devrait continuer à coopérer avec l'EMA pour assurer l'efficacité et la sécurité des produits de santé et réduire une potentielle rupture des médicaments au sein du Royaume Uni. Cette coopération permettrait aux patients d'accéder aux dernières avancées médicales³³.

En conclusion de cette partie, l'attractivité du Royaume Uni sera fortement réduite du fait de la délocalisation des essais cliniques et de la non application du nouveau règlement européen sur les essais cliniques. De nombreuses barrières administratives et financières se dresseront alors face aux laboratoires pharmaceutiques au moment de soumettre leurs demandes d'AMM ou d'essais cliniques (AMM nationales). L'évaluation de ces dossiers seront d'ailleurs retardés. Ces obstacles provoqueront un recul de la priorité du marché britannique parmi les marchés cibles, d'autant plus que le pays ne pourra plus influencer les décisions réglementaires communautaires. Les patients britanniques seront privés de certains médicaments. L'Europe souffrira de la perte de l'expertise du MHRA et également du manque des données britanniques dans leurs bases de pharmacovigilance et clinique.

³² <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC097845/EMA-Bidders-An-Infographic-On-The-Runners-And-Riders>

³³ <http://www.abpi.org.uk/our-work/uk-eu-life-sciences-transition-programme/Pages/default.aspx>

B. Fabrication et Commerce

L'export au Royaume Uni pour les produits pharmaceutiques a représenté :

- En 2014 : 21.4 milliards de livres dont les 54% ont été tournés vers l'UE³⁴.
- En 2015 : 15 milliards de livres selon le conseil du commerce international

La quantité d'unités vendues, en particulier à l'export repose sur la capacité de production.

Cette dernière a d'ailleurs contribué à près de 10% du PIB du pays. De manière plus globale, le tableau ci-dessous montre une 6^{ème} position du pays vis-à-vis de la fabrication pharmaceutique en Europe :

Tableau 3 classement des pays en fonction de la production pharmaceutique

Position	Pays	Millions d'euros
1	Suisse	33,010
2	Allemagne	29,010
3	Italie	27,461
4	France	20,507
5	Irlande	18,896
6	Royaume Uni	18,183
7	Espagne	14,486
8	Danemark	8,725
9	Belgique	8,034
10	Suède	6,677

Au vu des chiffres présentés ci-dessus, la fabrication et le mouvement des produits hors de ses frontières représentent donc un enjeu particulièrement important pour le Royaume Uni.

L'harmonisation des exigences de fabrication de chaque pays par l'établissement de règles internationales et européennes ont permis de reconnaître la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués et commercialisés en Europe.

³⁴ Written evidence submitted by the Department of Business, Innovation and Skills (UKL0028)

La Commission Européenne a en effet adopté la directive 2003/94/CE établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments en se basant sur la norme ICH Q7.

Dans ce contexte, tous les états membres reconnaissent ainsi les BPF et les inspections entreprises par un pays appartenant à l'UE.

(1) Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Le Royaume Uni adhère à la Directive 2003/94/CE via sa transposition en loi nationale.

Cette harmonisation européenne permet donc de réduire les coûts pour les industriels et de faciliter le commerce dans l'UE. Afin de conserver son attractivité vis-à-vis de la fabrication des produits pharmaceutiques, le Royaume Uni devra donc continuer à se conformer à ces textes. Ce respect facilitera les négociations post Brexit, dans le but d'aboutir à des accords de reconnaissances mutuelles entre l'UE et le Royaume Uni. Ces arrangements maintiendront ainsi le pays dans la priorité des marchés cibles par les industries pharmaceutiques et assurera la disponibilité des produits pour les patients.

Cependant en quittant la Commission Européenne, le Royaume Uni perdra son droit de vote et son influence dans la construction du cadre réglementaire, en particulier sur les guidelines de fabrication (BPF).

(2) Accords de libre-échange et Union Douanière

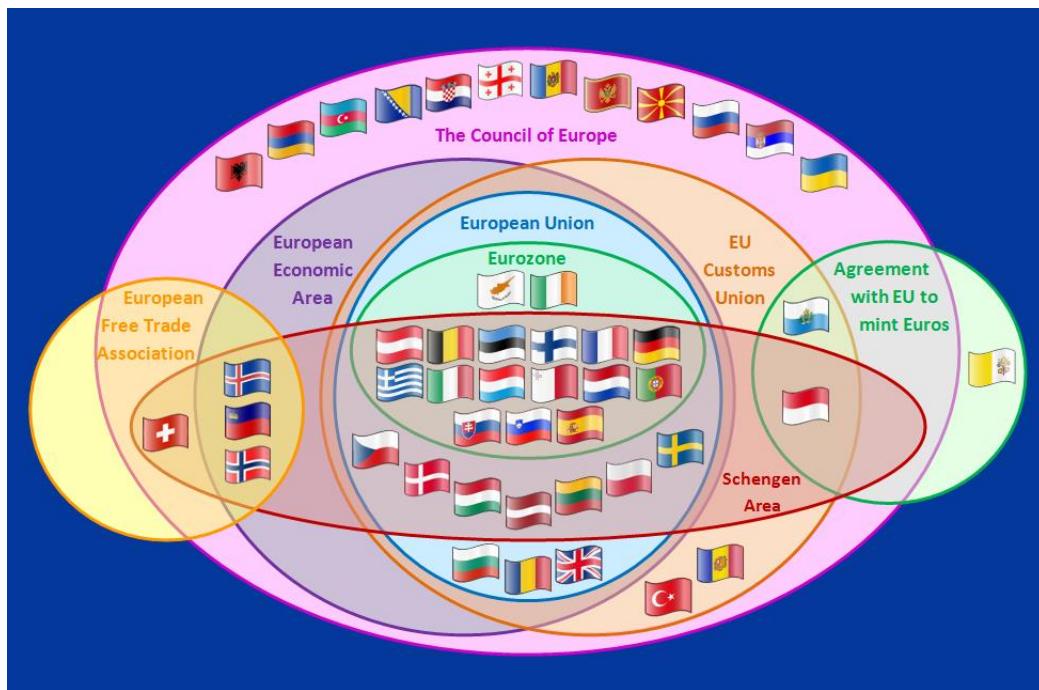
Afin de comprendre ce qui suit, il est nécessaire de revenir sur quelques notions essentielles :

La zone de libre échange est un Espace économique dans lequel des États (ayant conclu un accord) **suppriment entre eux les barrières douanières ou tarifaires** (exemple: **AELE** : accord économique de Libre Echange avec l'Islande , la Norvège , le Liechtenstein et la Suisse et l'UE).

L'union douanière est le **prolongement d'une zone de libre-échange**, c'est un accord commercial régional dont les **Etats membres** ont adopté une politique commerciale commune vis-à-vis des **Etats tiers**, plus particulièrement une **réglementation et un tarif douanier commun**.

La Figure ci-dessous montre les différentes relations entre états à l'échelle européenne.

Figure 19 relations européennes supranationales



(a) Accès au Marché intérieur

Le marché commun est donc une zone de libre-échange complétée par **la libre circulation des personnes, des services et des capitaux** entre les états de l'EEE.

Le marché unique repose donc en partie sur le principe de la libre circulation des marchandises et donc de la suppression des droits de douane.

L'environnement réglementaire fortement harmonisé (via l'AMM centralisée ou via la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée) et la suppression des contrôles aux frontières ont ainsi favorisé la commercialisation des médicaments dans l'Espace Economique Européen (UE + Norvège+ Lichtenstein+ Islande) ; ainsi qu'en Suisse (grâce aux accords de libre-échange). Les importations parallèles des médicaments résultent également de l'accès du Royaume Uni au marché intérieur (lorsque les médicaments bénéficient d'une AMM communautaire).

Or, en sortant de l'UE, le Royaume Uni sera a priori considéré comme un état tiers et sortira du marché unique. Il est donc nécessaire pour le pays de maintenir une zone de libre-échange avec l'EEE et la Suisse afin de faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques, et de diminuer les coûts liés aux tarifs douaniers (taxes, TVA...). Si aucun accord n'est conclu lors des négociations, des perturbations dans l'approvisionnement en produits pharmaceutiques au Royaume Uni seront donc à craindre et l'accès aux nouvelles technologies pour les patients sera limité. Cet écosystème ne sera donc pas propice aux importations et aux investissements, ce qui affaiblira l'attractivité du Royaume Uni.

(b) Accès au marché international

L'accès au marché international pour le Royaume Uni est en partie facilité par des **accords de libre-échange** conclus entre **l'UE et les pays tiers** (notamment avec le Canada ou les Etats Unis). A l'heure du Brexit, ces traités seront renégociés par le Royaume Uni et les états tiers. Afin de favoriser les échanges des produits britanniques vers les pays tiers, la reconnaissance mutuelle des BPF, des BPD, de la personne qualifiée et des inspections sont essentielles entre les 2 territoires. Cependant il sera plus difficile pour le Royaume Uni de négocier des arrangements avec les autres pays sans la puissance de négociation de l'UE qui jouit d'une grande force économique. En effet, le pays ne représente que 3% des ventes pharmaceutiques mondiales tandis que l'UE : 27%³⁵ .

L'un des plus gros challenges du Brexit concerne particulièrement les accords TTIP entre l'UE et les US (Transatlantique Trade and Investment Partnership). Ce texte établit les principes d'une coopération réglementaire entre la Commission Européenne (soutenue par l'EMA) et la FDA. Les objectifs reposent sur :

- La promotion d'un dialogue et l'échange d'informations réglementaires et confidentielles
- La collaboration sur le développement des guidelines et des recommandations dans le but de favoriser le développement des médicaments
- La reconnaissance mutuelle des BPF et des conclusions des inspections
- L'harmonisation des soumissions des résultats des essais cliniques

³⁵ BIA (2016), "House of Commons Science and Technology Select Committee inquiry: EU regulation of the life sciences- Bio Industry Association Submission." Available at: http://www.bioindustry.org/document-library/biaresponse-eu-regulation-of-life-sciences/?utm_campaign=6927631.

- L'harmonisation de la soumission des changes CMC (Chemistry Manufacturing and Control)
- La mise en place de procédures communes pour la soumission des plans pédiatriques
- L'harmonisation des lois sur les brevets
- Et l'augmentation de la transparence sur les systèmes de fixation du prix et du remboursement³⁶.

Théoriquement le Brexit, fera perdre l'opportunité au Royaume Uni de participer aux négociations avec les Etats Unis.

Le second impact, à portée internationale, sera le retrait du pays de l'union douanière, signifiant la réimplantation des barrières douanières entre le Royaume Uni et les états de cet accord. Les taxes aux frontières, la TVA sur les produits importés/exportés augmenteront (sans compter la lourdeur des déclarations et des inspections pour l'importation/exportation à suivre). Dans ce contexte, le Royaume Uni devra donc négocier de nouveaux accords internationaux en tant que membre de l'OMC et non au nom de l'UE.

Globalement, l'exportation va potentiellement décroître pendant la période de modalités de divorce. "The Economist Intelligence Unit" estime d'ailleurs que les laboratoires pharmaceutiques britanniques perdront 10% des ventes après le Brexit. Concernant les importations, compte tenu que le Royaume Uni représente 0,9% de la population mondiale et de la complexité des échanges commerciaux, le marché britannique deviendra potentiellement moins intéressant impactant la disponibilité des produits pharmaceutiques dans le territoire.

Cependant, une initiative à composante internationale a été prise concernant les produits pharmaceutiques et la non-imposition des droits de douane. En effet, en 1995 a été créé l'accord "zero-for-zero initiative" stipulant l'élimination des taxes douanières sur les **substances actives, les produits intermédiaires et les produits finis pharmaceutiques** ; permettant ainsi aux entreprises pharmaceutiques d'économiser plusieurs millions d'euros³⁷. Cet accord a été approuvé par 22 pays dont la Communauté Européenne, la Norvège, la Suisse et le Canada ainsi que les Etats Unis et le Japon³⁸. Quant aux produits exportés vers les pays non signataires de cet accord, leur prix sont gonflés en raison de ces droits de douane et des taux de change.

³⁶ <http://www.efpia.eu>

³⁷ <http://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/l-ue-adopte-un-pacte-de-libre-échange-sur-les-produits-pharmaceutiques-fr/>

³⁸ <https://ustr.gov/issue-areas/industry-manufacturing/industry-initiatives/pharmaceuticals>

Tableau 4 relations économiques applicables aux produits pharmaceutiques dans le monde potentiellement adopté par un pays tiers

	Union douanière	Zero for Zero initiatives	Aucun accord
Substances Actives, Produit Intermédiaire, Produit Fini	Pas de taxe	Pas de taxe	taxe
Article de conditionnement, matières premières	Pas de taxe	taxe	taxe

(3) Commerce et compétitivité

(a) Autorités de concurrence

D'autre part, le Brexit va faire émerger deux systèmes de contrôle aux frontières : la CMA (UK Competition and Market Authority) et la Commission Européenne. Ainsi un laboratoire ayant des conflits relatifs à la concurrence aux frontières fera face à ces 2 autorités. Ceci pourra entraîner des décisions contradictoires mais aussi augmenter considérablement les coûts et la charge administrative auprès des entreprises.

(b) Délocalisation des entreprises

Afin de sécuriser le business dans le marché européen, certaines compagnies pharmaceutiques se délocaliseront vers l'UE (d'ailleurs dans le cadre de la procédure centralisée, les titulaires d'AMM doivent obligatoirement être dans l'EEE). Ces départs se justifient de part, la nouvelle localisation de l'EMA et d'autre part, par la sortie du MHRA hors du système d'autorisation de mise sur le marché. Ces mouvements auront des conséquences financières plus importantes pour les PME que pour les grosses entreprises qui possède déjà plusieurs filiales dans le monde.

En conclusion de cette partie, l'attractivité du Royaume uni vis-à-vis de la fabrication sera diminuée sauf si des accords de reconnaissance mutuelle sont négociés. Le commerce au-delà des frontières sera potentiellement soumis à différents tarifs douaniers en fonction du modèle adopté (accord de libre-échange, accès au marché unique, union douanière). Ainsi le marché britannique ne deviendra plus un marché intéressant aux yeux des industries pharmaceutiques qui se délocaliseront, pour certaines, vers un pays bénéficiant du marché intérieur.

C. Market Access

La réglementation concernant le prix et le remboursement est uniquement locale. Chaque pays fixe le prix et le remboursement selon des procédures qui lui sont propres. Malgré la réticence du Royaume Uni à fixer des prix élevés pour ses médicaments, le pays atteint la 4^e position des marchés prioritaires au sein de l'UE par les laboratoires pharmaceutiques et la 7^e place dans l'espace international, voir tableau 5.

Tableau 5 parts des marchés mondiaux en médicaments³⁹

Share of the Global Medicines Market

	2010	2011	2012	2013	2014
UNITED STATES	35.98%	34.40%	33.23%	33.66%	35.59%
JAPAN	9.65%	10.38%	10.39%	8.49%	7.46%
CHINA	3.70%	4.27%	6.06%	6.81%	7.18%
GERMANY	4.50%	4.39%	4.13%	4.38%	4.32%
FRANCE	4.34%	4.15%	3.82%	3.78%	3.61%
ITALY	2.97%	2.94%	2.69%	2.79%	2.70%
UNITED KINGDOM	2.29%	2.16%	2.19%	2.22%	2.38%
BRAZIL	1.97%	2.27%	2.24%	2.30%	2.25%
SPAIN	2.48%	2.33%	2.04%	2.07%	1.99%
CANADA	2.44%	2.32%	2.27%	2.16%	1.97%
RUSSIAN FEDERATION	1.47%	1.60%	1.68%	1.70%	1.51%

SOURCE: IMS World Review, Accessed October 27, 2015.

NOTES: IMS estimates sales through all distribution channels in all countries, whether these channels are audited by IMS Health or not. These estimates are intended to include both prescription and most non-prescription products. These data are provided in millions of US dollars, current values.

(1) Adaptative Pathways, EUnetHTA, SEED; ADAPT SMART, Early Access System

Certaines initiatives européennes ont amélioré l'accès aux médicaments. Ces initiatives encouragent en effet l'innovation, en particulier pour le développement des médicaments orphelins. En sortant de l'UE, le Royaume Uni perdra normalement la possibilité de collaborer à ces réseaux et de participer à ces initiatives selon le modèle adopté au détriment de certains patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. Ces programmes continueront de fonctionner malgré l'absence du pays. Certaines de ces initiatives sont développées dans le tableau ci-dessous :

³⁹ IMS World Review, Accessed October 27, 2015.

Tableau 6 exemples d'initiatives européennes

	Adaptative pathways ^{40,41}	ADAPT SMART ⁴²	EUnetHTA ⁴³	SEED ⁴⁴ Shaping European Early Dialogue
Institutions participant à ces initiatives	EMA	EMA	Agence nationale d'évaluation des technologies de santé (HTA)	HTA
Principe	Accélérer l'accès de certains médicaments	Améliorer l'accès aux médicaments innovants pour les patients avec des besoins médicaux non satisfaits	Prendre des décisions sur l'usage optimal des ressources dans le secteur de la santé	Réduire le risque d'inadéquation des données produites pour l'évaluation d'un produit en vue du remboursement
Outils mis en place	Avis scientifique/assistance au protocole Usage compassionnel AMM conditionnelle	Plateforme permettant la coordination des programmes adaptés à l'accès au patient à travers la coalition entre patients, agences,	Echange d'informations sur l'évaluation des technologies de santé	Dialogue précoce qui permet aux entreprises développant des produits de santé de rencontrer les agences

⁴⁰ <http://www.ema.europa.eu>

⁴¹ <http://www.ema.europa.eu>

⁴² <http://adaptsmart.eu/>

⁴³ <http://www.eunethta.eu/>

⁴⁴ <http://www.has-sante.fr>

		HTA, industriels, mutuelles, universitaires autour du développement		européennes d'HTA afin de leur présenter leur plan de développement pour un produit et de leur poser des questions précises relatives à ce plan
Impact potentiel pour le Royaume Uni	Perte de la possibilité de demander une AMM conditionnelle Perte de chance pour les patients britanniques	Absence de collaboration avec le Royaume-Uni. Perte de l'accès aux expertises. Perte du pouvoir d'influencer sur la réglementation des produits pharmaceutiques. Perte de chance pour les patients britanniques.	Perte des informations sur le prix et les modèle de fixation des tarifs innovants dans l'UE	Perte de la possibilité aux entreprises de dialoguer avec les HTA britanniques dans le cadre de ce programme

Figure 20 carte de répartition des pays participants à l'EUnetHTA



Le MHRA a néanmoins développé sa propre réglementation pour l'accès précoce aux médicaments innovants : “ Early Access Medicine Schemes ”. Ce programme soutient l'accès aux médicaments au Royaume Uni sans AMM ou utilisés hors indications dans les domaines de besoins médicaux non satisfaits⁴⁵. L'impact sur la santé publique (en termes de disponibilité des médicaments et de sécurité du patient) doit être réduit le plus possible malgré la faible participation du Royaume Uni à ces initiatives européennes.

(2) Le marché britannique et la référence en terme de prix

(a) Transparence du processus du prix et du remboursement

La Directive 89/105/EC assure la transparence sur le processus de prix et de remboursement et impose un calendrier précis d'évaluation du dossier de prix/remboursement. Elle définit une série d'exigences de procédure visant à vérifier : que la tarification nationale et de remboursement des décisions, ne créent pas d'obstacles au commerce pharmaceutique au sein

⁴⁵ <http://www.mhra.gov.uk>

du marché intérieur de l'UE. Cette directive ne sera donc a priori plus appliquée au Royaume Uni.

En sortant de l'UE, le Royaume Uni pourrait perdre le bénéfice d'appartenir au marché européen via le système centralisé ou via la procédure MRP/DCP. Ainsi le marché britannique ne sera plus la priorité commerciale pour les industries impactant alors l'accès aux médicaments pour ses patients.

Le NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) est l'agence britannique qui établit la stratégie de fixation de prix. Lorsque ce dernier est fixé au Royaume Uni, il devient le prix de référence mondial dans certains pays. Ainsi le prix du Royaume Uni influence le prix et le remboursement hors de ses frontières. Par conséquent, le pays maintient son statut de marché stratégique pour les entreprises.

Néanmoins, si un scénario de sortie définitif est envisagé, ceci affectera négativement la capacité du Royaume uni à obtenir des prix remisés, ce qui aura un effet global sur les prix à l'international, cette fluctuation sera à fortiori accentuée par la valeur de la livre.

(3) Importations parallèles

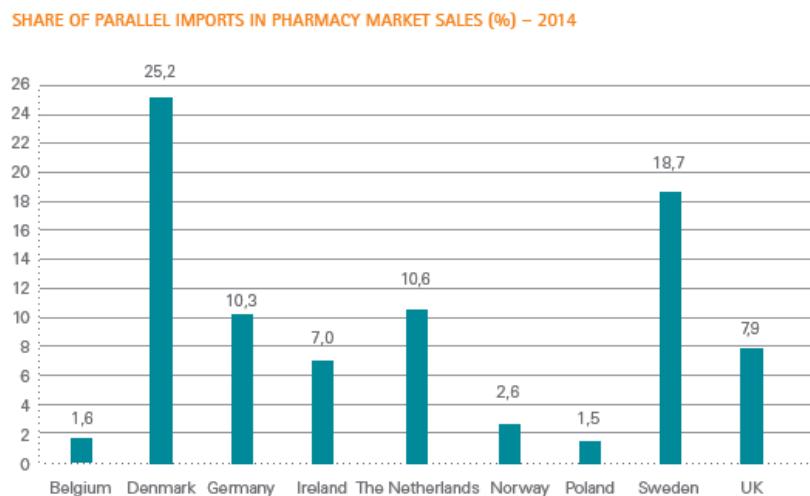
Les importations parallèles s'inscrivent dans un contexte de libre circulation des marchandises. L'importation parallèle permet d'acquérir dans un état de l'EEE une spécialité pharmaceutique. L'état cible détient déjà une AMM de cette spécialité et a autorisé son importation parallèle. Cependant, le prix dans l'état visé diffère par rapport à un autre état membre où il est commercialisé. Le commerce parallèle introduit donc un élément de concurrence et permet de faire une pression à la baisse sur les prix et ainsi de réaliser des économies pour le système de santé du pays d'accueil. Les prix des médicaments sont, bien entendu, sujet à la valeur de la livre. D'après le graphique 20, le Royaume Uni ne représente que 7,9% des parts du marché des importations parallèles en 2014 mais est souvent le premier importateur pour la France⁴⁶.

Le Royaume Uni, en n'ayant plus accès au marché intérieur, vis-à-vis de sa position de pays d'accueil, va donc perdre la possibilité de bénéficier du commerce des importations parallèles (prix en baisse pour certains produits issus du pays exportateur). La diminution du commerce

⁴⁶ www.leem.org

parallèle pourrait en revanche booster le chiffre d'affaire sur les ventes des produits provenant du Royaume Uni (les produits seront vendus à leur juste valeur au-delà des frontières).

Figure 21 parts du marché des importations parallèle en médicaments⁴⁷



(4) Directive sur les médicaments falsifiés

Le risque de contrefaçon des médicaments (surtout dans le circuit des importations parallèles) a été reconnu risque important pour la santé des patients d'où l'intégration de nouvelles dispositions dans la Directive 2011/62/UE. Celles-ci prévoient notamment un contrôle plus strict des activités de reconditionnement des médicaments en obligeant d'apposer un dispositif de sécurité. Il n'est pas dans l'intérêt du Royaume Uni d'abroger la loi issue de cette directive dans le but de continuer à lutter contre la contrefaçon et d'améliorer la sécurité des patients.

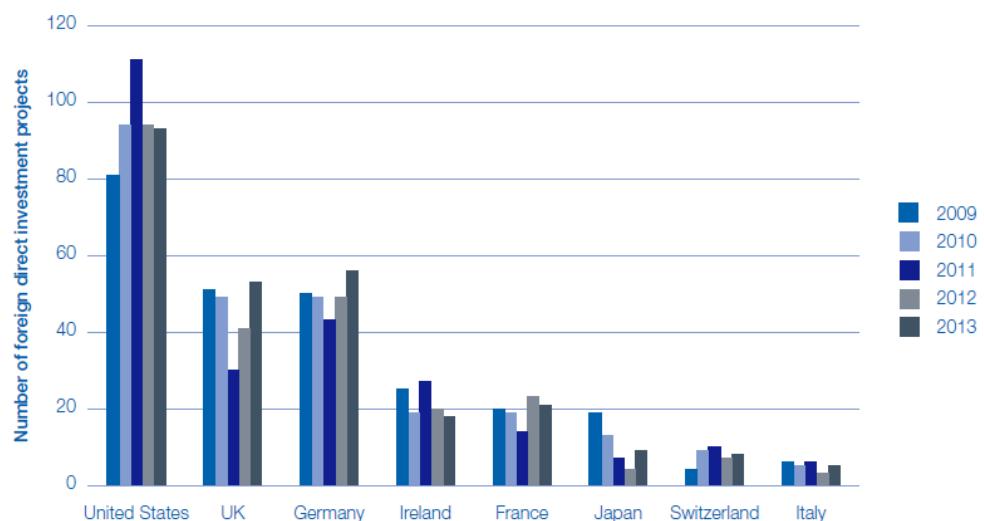
⁴⁷ The Pharmaceutical Industry in Figures" EFPIA 2015

En conclusion de cette partie, le Royaume Uni perdra l'opportunité de participer aux initiatives européennes visant à améliorer l'accès des médicaments pour les patients. D'autre part, l'implantation des taxes aux frontières influencera le prix de référence établit par le pays. Par ailleurs le pays se protégera des importations parallèles entravant la circulation des médicaments falsifiés.

D. Investissement

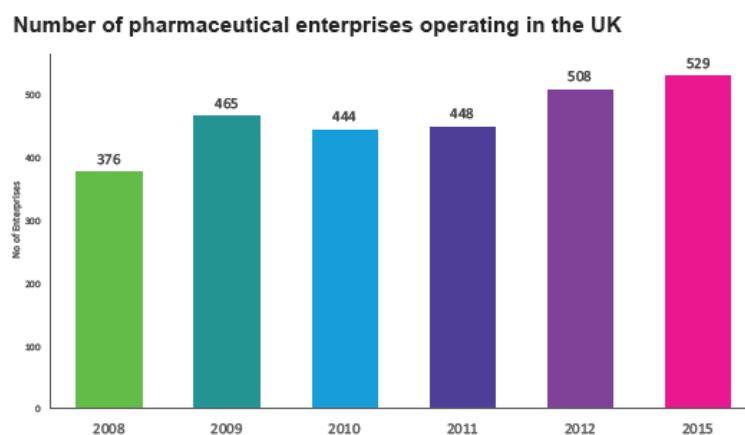
Le Royaume Uni est la principale destination européenne pour le financement du capital des entreprises pharmaceutiques, voir figure 22.

Figure 22 investissements directs étrangers en faveur des entreprises du “Life Sciences”



Ce phénomène est reflété par l'augmentation du nombre de laboratoires implantés en Angleterre, voir la figure 23.

Figure 23 nombre d'entreprises pharmaceutiques au Royaume Uni⁴⁸



⁴⁸ Office for National Statistics. Annual Business Survey 2013

Ces investissements reposent sur la libre circulation des capitaux dans les pays membres de l'EEE. Le Royaume Uni accueille de forts placements car il offre actuellement un accès non restrictif au marché intérieur et bénéficie d'une harmonisation de la réglementation européenne pour les médicaments (chapotée par l'EMA installée à Londres). De plus, l'écosystème créé par les partenariats universitaires, les biotech, et les multinationales pharmaceutiques favorisent les marchés financiers.

Or, la remise en question de la libre circulation des biens et des capitaux et des personnes vont refroidir les futurs investissements qui seront plutôt tournés vers des compagnies basées ou délocalisées dans l'UE. Ces changements risquent aussi de faire chuter le niveau de l'emploi dans le secteur des Life Science au Royaume Uni. Certains investisseurs iront même jusqu'à provoquer un déséquilibre dans le marché européen en investissant en dehors de l'Europe.

Le gouvernement britannique doit alors mener des actions pour démontrer que le pays reste ouvert aux affaires et qu'il offre un environnement favorable à l'activité économique afin de conserver la confiance des investisseurs⁴⁹ .

A contrario, certains laboratoires pharmaceutiques continuent à investir au Royaume Uni malgré le vote pour le Brexit, à l'instar, de GSK qui maintient son investissement de 275 million de livres sur ses 3 sites de fabrication afin d'accélérer la production de ses dernières molécules innovantes à visée respiratoire. De plus, Alnylam , une industrie de biotechnologie américaine a annoncé qu'il investirait des centaines de millions de livres pour établir sa maison mère au Royaume Uni et ses activités de R&D⁵⁰.

⁴⁹ <http://www.lifesciencelegal.co.uk/brexit/>

⁵⁰ <http://brexit.bakermckenzie.com/2016/09/21/brexit-latest-uk-eu-life-sciences-transition-program-report/>

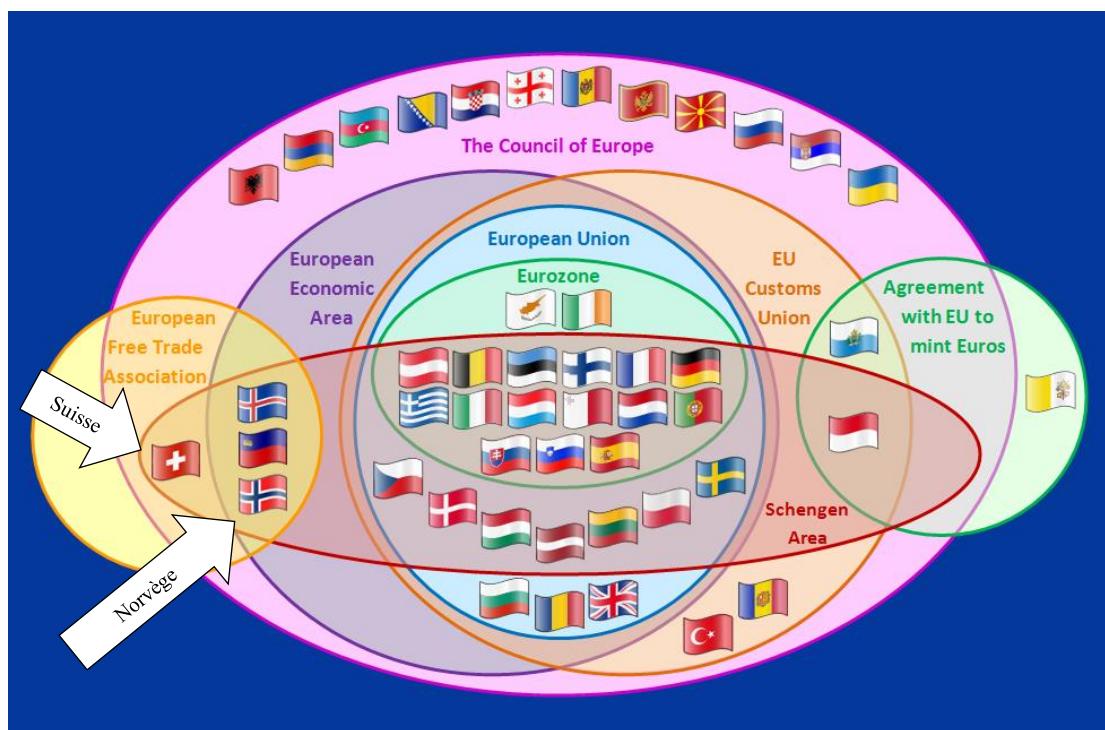
II. Les scénarios du divorce

A. Cadre des institutions européennes

L'enjeu du Royaume Uni est de bénéficier du marché intérieur en négociant des accords avec l'Europe.

Plusieurs relations sont envisageables avec l'Europe comme ceux conclus avec la Norvège, la Suisse, ou le Canada. Avant de les aborder, il est nécessaire de resituer la position de ces états au sein des échanges européens voir les figures 24 et 25.

Figure 24 les relations européennes supranationales⁵¹



⁵¹ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Supranational_European_Bodies-en.png

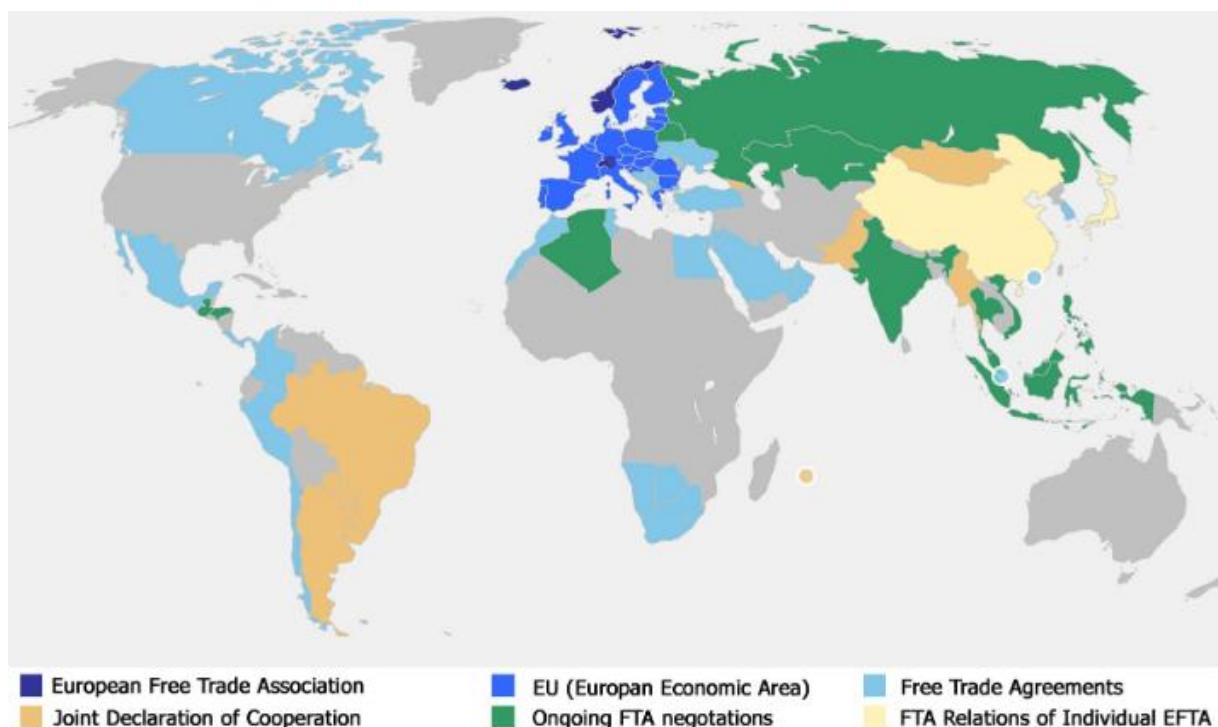
Tableau 7 participation des pays aux différents espaces européens

	Union Européenne	Espace Schengen	Espace Economique Européen : EEA	Union douanière	Association de Libre Echange
UK	+	-	+	+	NA
Norvège	-	+	+	-	+
Suisse	-	+	-	-	+

Légende : + : présent

- non présent

Figure 25 accords de libre-échange avec l'Europe



B. Le modèle norvégien

Selon le modèle norvégien, le Royaume Uni va rejoindre l'Association Européenne de Libre Echange et intégrera l'Espace Economique Européen. Il aura accès au marché unique sous la condition de respecter les 4 libertés et de cotiser au budget européen (pour la Norvège : 340 millions d'euros).

Pour comprendre la transposition du Royaume Uni vers ce modèle, il est nécessaire de savoir que toute la législation communautaire applicable au marché unique est incorporée dans l'accord EEE sous forme d'annexes. De sorte que cette législation européenne s'applique dans l'ensemble de l'EEE. Une fois qu'un acte de l'Union a été incorporé à l'accord EEE, il doit être transposé dans le droit interne des pays de l'AELE/EEE.

a. R&D

(1) Programme européen de recherche

Ce modèle permet la participation complète du pays aux programmes de recherche européens tels que H2020, FP7 ainsi qu'à la collaboration scientifique européenne (comme l'IMI), en contrepartie d'une contribution financière. La Norvège a en effet perçu 712 millions pour une cotisation de 3.2 milliards d'euros entre 2014 et 2020.

La Norvège participe dans les mêmes conditions que les autres pays européens aux programmes de financement. La seule différence réside dans le fait que le pays ne siège pas au Conseil Européen et ne peut donc influencer les orientations des financements européens⁵².

⁵² <http://www.nesglobaltalent.com/media/press-releases/what's-post-brexit-outlook-uk-life-sciences>

(2) Accès aux scientifiques et aux chercheurs

Le fait d'appartenir à l'Espace Economique Européen implique le respect des 4 libertés fondamentales :

- Libre circulation des personnes : possibilité de résider et de travailler dans un pays de l'UE. De plus, la qualification professionnelle est reconnue en raison de ces principes.
- Libre circulation des marchandises
- Libre circulation des services
- Libre circulation des capitaux

Les chercheurs britanniques ont donc la liberté de circuler dans l'EEE et de collaborer aux programmes de recherche européens.

(3) La protection des brevets

La Norvège est membre l'EPO (European Patent Organization) et est donc signataire de la convention européenne des brevets permettant la délivrance de brevet européen. En revanche, elle ne participe pas au brevet unitaire. Les CCP et leur prorogation sont cependant, appliqués en Norvège mais la prorogation du CCP dans le cadre du règlement pédiatrique ne l'est pas.

(4) Les demandes d'autorisations de mise sur le marché

Le tableau ci-dessous résume l'application de la législation européenne en Norvège.

Tableau 8 textes européens applicables aux médicaments en Norvège

Réglementation	Contenu	Application
Directive 2001/83/CE	<p>Base légale</p> <p>Renouvellement de l'AMM</p> <p>Procédure 61(3) changement de l'étiquetage /notice non liés au RCP</p> <p>Pharmacovigilance</p> <p>procédure d'arbitrage :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Art 29 (MRP/DCP) ✓ 30(décisions divergentes) ✓ 31 (intérêt communautaire) ✓ 107 i (procédure d'urgence de l'union) 	Oui
Directive 2004/27/CE	Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché via la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée	oui
Règlement 141/2000/CE	Réglementation des	non
Règlement 847/2000	médicaments orphelins	
	Critères de désignation des médicaments orphelins	
Règlement 724/2004/CE	Procédure d'arbitrage art 20 (Procédure centralisée)	Pas droit de vote au CHMP
Règlement 726/2004/CE	Les nouvelles demandes	oui

	d'autorisation de mise sur le marché via la procédure centralisée	
	Les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché par duplicates	oui
Règlement 1901/2006	Règlement pédiatrique	non
Règlement 1234 /2008/CE	Art 13 (variation) procédure d'arbitrage	Pas droit de vote au CHMP
Règlement 712/2012/CE	variation	oui
Règlement 536/2014	Essais cliniques	oui
Règlement 679/2016	La protection des données	oui

Les règlements et les Directives européennes sont appliqués par la Norvège à l'exception du règlement pédiatrique et des médicaments orphelins. Ainsi les AMM (centralisées/MRP/DCP) sont valides dans ce pays et la NOMA (Norwegian Medecines Agency) contribue à l'évaluation des demandes d'AMM européennes. Néanmoins, l'agence norvégienne, bien que représentée au CHMP, n'est pas autorisée à voter et doit adopter les décisions de cette dernière en raison de son statut d'observateur.

Toutefois, en tant que membre du groupe de travail des avis scientifiques à l'EMA, elle contribue au développement des nouvelles guidelines avec l'agence européenne du médicament.

(5) Protection des données

Une fois adoptée, la GDPR devra également être intégrée dans l'accord EEE pour être applicable dans les pays de l'EEE.

b. Fabrication et commercialisation

(1) BPF

La Norvège applique la Directive 2003/94/EC relative aux BPF.

De plus, l'EMA coordonne ces activités avec les états membres de l'EEE incluant la Norvège vis-à-vis des inspections, de la Pharmacovigilance, et des échanges d'informations.

(2) Marché unique

La Norvège jouit du marché intérieur en raison de l'intégration des pays membres de l'Association Européenne de Libre Echange dans l'EEE. Elle se doit de respecter le principe des 4 libertés et autorise donc les importations parallèles des spécialités pharmaceutiques (et n'impose pas de taxes aux frontières). Elle applique par principe la directive relative aux médicaments falsifiés.

(3) Commerce international

La Norvège est non membre de l'union douanière, ce qui signifie une taxe douanière concernant la circulation des marchandises avec les états tiers.

Cependant elle est signataire de l'accord "zero-for-zero initiative" supprimant les taxes douanières pour les produits pharmaceutiques.

Pour les autres états non membres de l'EEE et de l'accord "zero-for-zero initiative", la Norvège doit élaborer des accords individuels entre chaque pays tiers.

D'autre part, elle ne participe pas aux accords TTIP avec les Etats Unis.

c. Market Access

Le prix et le remboursement est non harmonisé à l'échelle européenne. Le pays applique donc ses propres lois sur la fixation du prix, cependant elle exécute la Directive européenne sur la Transparence (89/105/EEC).

d. Conclusion

Le modèle norvégien offre le moins d'impact pour le secteur pharmaceutique car elle est soumise à la réglementation européenne mais dans le cas où le Royaume Uni adopte ce schéma, le pays perdra son influence sur les décisions réglementaires.

C. Le modèle Suisse

La Suisse ne fait pas partie de l'EEE, mais elle ne demeure pas moins membre de l'Association Européenne de Libre Echange. Plus de 120 traités bilatéraux sectoriels associant le pays à l'Union incorporent les mêmes dispositions que celles adoptées par les pays de l'EEE dans les domaines de la libre circulation des personnes, des marchandises, des services et des capitaux. Ces accords permettent d'accéder à la majorité du marché unique. La Suisse fait également partie des "états associés" à l'Espace Schengen. Toutefois, les relations bilatérales ont été fortement mises à mal par l'initiative anti-immigration de février 2014, dont le résultat a remis en question les principes de libre circulation et du marché unique. D'autre part, le pays ne cotise pas au budget de l'UE (contrairement à la Norvège) mais doit participer à celui l'AELE.

a. **R&D**

(1) Programme européen de recherche

La Suisse est considérée comme un "pays associé" pour la recherche et l'innovation aux programmes scientifiques européens. En effet, elle ne bénéficie que d'un accès limité à ces collaborations : elle participe à FP7, mais partiellement à H2020. L'association pleine et entière de la Suisse pour la période 2017–2020 dépendra de la solution qui sera trouvée à la question de la libre circulation des personnes vis-à-vis des croates au moment de leur entrée dans l'UE en 2013.

D'autre part, la Suisse ne siège pas au Conseil Européen et ne peut donc influencer les orientations des financements européens.

Certains laboratoires participent à des projets de l'IMI sans être financés par ce dernier. Le manque de financement par l'Europe doit alors être comblé par des fonds publics et/ou privés. Ce schéma transposé au Royaume Uni va lui faire perdre son pouvoir de coordinateur au sein des programmes européens.

(2) Accès aux scientifiques et aux chercheurs

En Suisse, 50% des chercheurs sont étrangers, ce taux s'explique par l'accord sur la libre circulation des personnes. Les ressortissants des Etats membres peuvent choisir librement leur lieu de domicile et de travail en Suisse. Cette liberté d'établissement est néanmoins soumise à certaines conditions : être assuré contre la maladie et les accidents. De plus, la personne concernée doit disposer d'un contrat de travail valable ou, si elle est indépendante ou n'exerce pas d'activité professionnelle, d'une fortune suffisante pour assurer son séjour. Le permis de travail est le sésame pour pouvoir travailler en Suisse.

Ce principe de la libre circulation des personnes permettant l'accès à des travailleurs compétents renforce donc la croissance économique de la Suisse.

Or ces accords fondés sur cette libre circulation sont contraires aux motivations du Brexit qui s'opposent à l'immigration de masse.

(3) La protection des brevets

La Suisse fait partie de l'organisation européenne des brevets et permet aux inventeurs, l'obtention d'un brevet européen. Cependant il ne participe pas au brevet unitaire.

Les CCP sont maintenus en Suisse au titre de la loi des brevets. Quant à la prorogation du CCP de 6 mois (relatif aux médicaments pédiatriques), ce dernier doit faire l'objet d'une modification de la loi sur les produits thérapeutiques pour être applicable, à l'instar du Royaume Uni.

(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché

La Suisse a sa propre réglementation pour les demandes de mise sur le marché à travers la loi sur les produits thérapeutiques. Lorsqu'un laboratoire dépose une demande d'AMM celle-ci doit se faire de manière nationale auprès de l'agence SwissMedic, ce qui représente un coût pour l'entreprise (pas de procédure centralisée, ni MRP ni DCP).

Tableau 9 législation appliquée en Suisse concernant le développement des médicaments

Contenu	Réglementation
Essais cliniques	Législation suisse (Évaluation rapide)
Demande d'AMM	Législation suisse Exigences similaires à l'Europe Approbation plus tardive que l'EMA
Règlement pédiatrique	Loi à élaborer
Médicament orphelin	Législation suisse Procédure simplifiée
Pharmacovigilance	Législation suisse
Renouvellement de l'AMM	Législation suisse
Variation	Législation suisse

La loi sur les produits thérapeutiques découle des règlements européens. Cette similitude dans les textes permet de négocier des reconnaissances mutuelles entre l'Europe et la Suisse.

(5) Protection des données

La Protection des données est similaire à l'ancienne directive européenne afin d'assurer un niveau adéquate de protection des données pour pouvoir échanger avec l'Europe.

b. Fabrication et commercialisation

(1) BPF

Il y a une reconnaissance mutuelle entre l'UE et la Suisse concernant la qualité et la fabrication des médicaments puisque la Suisse respecte les standards européens. Ainsi les 2 parties reconnaissent les BPF, les inspections et la certification des lots, ce qui facilite ainsi la mise sur le marché des médicaments.

(2) Commerce international

La Suisse est signataire de l'accord "zero-zero initiatives" supprimant les taxes douanières vis-à-vis des produits pharmaceutiques avec certains états.

Cette suppression des droits de douane est de plus, soutenue par la zone de libre-échange entre la Suisse et l'UE pour les marchandises. Les contrôles aux frontières sont néanmoins maintenus afin de garantir que seuls les produits originaires de Suisse et de l'UE bénéficient des conditions préférentielles prévues dans l'accord bilatéral. En revanche, elle interdit les importations parallèles mais maintient sa lutte contre la contrefaçon en s'inspirant de la directive relative aux médicaments falsifiés. Concernant les échanges avec les états tiers, la Suisse ne faisant pas partie de l'union douanière, a la liberté de fixer en toute indépendance, différents droits de douanes à ses frontières.

c. Market Access

La Suisse a sa propre réglementation en matière de prix et de remboursement.

Cependant le marché suisse ne représente pas une priorité pour les industries pharmaceutiques. Elle se place bien après le marché américain et européen.

En revanche, le pays participe aux projets européens EunetHTA afin d'échanger des informations sur l'évaluation des technologies de santé.

d. Conclusion

Les accords bilatéraux représentent des accords moins contraignants que ceux conclus à travers l'Espace Economique Européen. Ils se fondent néanmoins sur le respect des 4 libertés afin de bénéficier de la majorité du marché unique. La Suisse a également la liberté d'écrire sa propre réglementation pharmaceutique, mais en raison du principe de reconnaissance mutuelle inter état, cette dernière s'accorde sur les règlements et directives européens.

D. Le modèle canadien

L'un des derniers modèles possibles pour le Royaume Uni, pour négocier les modalités de son départ avec l'UE reste le modèle canadien à travers les accords CETA : Comprehensive Economic and Trade Agreement.

Le but des accords CETA est d'augmenter le commerce bilatéral et les flux d'investissement ; retirer les taxes douanières, limiter l'accès au marché public, ouvrir le marché aux services, et offrir des conditions prévisibles aux investisseurs.

a. R&D

(1) Programme européen de recherche

Les accords de coopération scientifique et technologique entre le Canada et la Communauté Européenne datent de 1996. Par conséquent le Canada est impliqué dans les programmes de recherche de l'UE tels que FP7, H2020. Mais étant considéré comme pays tiers, il ne bénéficie pas de financement de la part de l'Europe, en particulier pour H2020. Le Canada doit donc couvrir ses propres dépenses, néanmoins dans le cadre du programme FP7, la Commission Européenne leur a accordé 11 millions euros.

(2) Accès aux chercheurs et aux scientifiques

L'accès au Canada est très régulé aux frontières. Il est nécessaire pour y entrer d'y obtenir un visa ou avoir un permis de travail dont les conditions d'obtention sont très strictes. Le Canada a néanmoins un flux positif d'immigration (avec plus d'immigrants que d'émigrants) et maintient une part de travailleurs qualifiés.

(3) La protection des brevets

Le Canada ne fait pas partie de l'organisation européenne des brevets. Sa réglementation couvre uniquement le territoire canadien à travers la "Canada Patented Medicines Regulation". Cette réglementation stipule que la durée de protection du brevet est de 20 ans.

Au sein des accords CETA, il existe un chapitre concernant la protection des brevets : les laboratoires peuvent en effet adopter le régime européen sur les brevets (la protection reste de 20 ans), en revanche celle du CCP est de 2 ans versus 5 ans dans l'UE.

D'autre part, le pays est signataire de la PCT (Traité de Coopération en matière de Brevet). Le PCT est un traité international qui compte plus de 145 états contractants. Ce traité permet d'obtenir simultanément la protection d'une invention dans un grand nombre de pays en déposant une demande "internationale" unique au lieu de déposer plusieurs demandes de brevet nationales distinctes⁵³.

(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché

La réglementation pharmaceutique canadienne s'articule autour de la loi sur les aliments et les drogues. La demande et l'évaluation d'une AMM doit se faire auprès de l'agence Santé Canada. Ce qui représente un coût supplémentaire pour les industries pharmaceutiques. L'approbation est d'ailleurs plus tardive que l'EMA. Mais en ce qui concerne les essais cliniques, le calendrier d'évaluation est plus court tout en respectant les standards internationaux les plus strictes (ICH- Bonnes Pratiques Cliniques).

Néanmoins, les règles canadiennes sont assez similaires aux européennes. De plus, l'agence canadienne partage un programme de collaboration avec l'EMA sur : l'échange d'informations vis-à-vis des problèmes soulevés en pré et post autorisation, sur les intérêts de santé public, et la pharmacovigilance...

⁵³ <http://www.wipo.int>

b. Fabrication et commercialisation

(1) BPF

Entre l’UE et le Canada, un accord de reconnaissance mutuelle pour les BPF a été conclu avec, donc reconnaissance des inspections par les 2 parties.

(2) Commerce international

Le Canada est signataire de l’accord “zero-zero initiatives” supprimant les taxes douanières vis-à-vis des produits pharmaceutiques avec certains états. Cette suppression des droits de douanes est appuyée par l’accord CETA. Par ailleurs, les importations parallèles ne sont pas autorisées entre l’Europe et le Canada. De plus, aucun traité international sur la lutte des médicaments contrefaits n’a encore été établi⁵⁴⁵⁴⁵⁵.

Concernant les pays tiers, le Canada a négocié des accords de libre-échange avec déjà plus de 40 pays. Ce qui sera certainement l’avenir du Royaume Uni en cas d’adoption de ce modèle.

c. Market Access

Le Canada a sa propre réglementation en matière de fixation du prix et du remboursement des médicaments. Néanmoins le pays participe aux initiatives européennes afin de faciliter l’accès des médicaments auprès des patients via le réseau : EUnetHTA.

d. Conclusion

Les négociations en vue de l’accord CETA ont pris 8 ans et n’ont pas encore été ratifiées. Si le Royaume Uni adopte ce modèle, le pays aura plus de liberté dans la mise en place de la réglementation pharmaceutique. Il aura accès au marché européen par l’abolissement des droits de douane et les accords de reconnaissance mutuelle mais ne respectera pas le principe des 4 libertés. Il devra également compter sur ses propres ressources pour la recherche scientifique en collaboration avec l’UE.

⁵⁴ <http://www.international.gc.ca>

⁵⁵ <http://www.iracm.com/falsification/problematique/>

E. Le modèle de l'Organisation Mondiale du Commerce OMC

Si la période de négociation se passe sans établissement d'accords, le Royaume Uni quitte l'UE et tombe sous le régime de l'OMC.

La règle de l'OMC est la suivante : chaque état respecte le principe de la nation la plus favorisée en termes d'accès au marché en incluant le même droit de douane à tous les états membres de l'OMC. Ainsi le Royaume Uni va être sujet aux droits de douane que l'UE applique aux états membres de l'OMC.

a. R&D

(1) Programme européen de recherche

Le Royaume n'aura pas accès directement aux programme de recherche collaborative ni au financement européen. Ce qui engendre donc moins d'investissement pour la recherche scientifique.

(2) Accès aux chercheurs

L'accès au pays sera soumis aux règles sur l'immigration ce qui signifie une demande de permis de travail. Son attractivité sera ainsi diminuée et elle perdra également en compétitivité. Le Royaume Uni pourrait ainsi appliquer cette même règle à tous les pays et compliquer davantage les conditions d'entrée et de travail sur son territoire.

(3) La protection des brevets

Il restera membre signataire de la PCT permettant ainsi la protection des inventions dans le Royaume Uni et dans le monde à travers la soumission d'une demande unique internationale.

(4) Demande d'autorisation de mise sur le marché

Les laboratoires pharmaceutiques devront faire la demande d'une AMM auprès du MHRA via une procédure nationale représentant ainsi un coût supplémentaire pour les industries. Les AMMs seront autorisées plus tardivement en raison du flux auquel l'agence devra faire face.

La réglementation pharmaceutique sera donc spécifique au pays et des lois devront être créées à partir des règlements et des Directives européennes afin de faciliter l'export des produits pharmaceutiques vers le continent européen. La collaboration avec l'EMA et les autres autorités de santé seront limitées. Les échanges d'informations (pharmacovigilance) se feront via l'OMS dans le cadre du programme de pharmacovigilance international.

b. Fabrication et commercialisation

Le Royaume Uni va devoir établir des accords individuels pour accéder à chaque marché et négocier avec les régulateurs (notamment en ce qui concerne la reconnaissance mutuelle des BPF⁵⁶...). Ces négociations du style accords de libre-échange seront cependant longues à construire. D'autre part, le pays devra fixer des droits de douanes à ses frontières tout en essayant de créer un environnement favorable aux échanges commerciaux. Cette période de transition ne doit pas porter atteinte à la sécurité et à la disponibilité des produits pour les patients.

c. Market Access

La réglementation sur les prix et le remboursement ne sera pas impactée. Le Royaume Uni restera signataire de l'initiative de l'OMS sur la suppression des taxes douanières pour les produits pharmaceutiques ("zero-zero initiatives"). Mais des droits de douanes seront imposés aux autres états tiers ; faisant ainsi augmenter le prix des médicaments. D'autre part, les importations parallèles seront interdites.

d. Conclusion

Ce schéma isole complètement le Royaume Uni du marché intérieur et des autres pays. Le pays sera considéré comme un état tiers et beaucoup de barrières administratives vont s'ériger

⁵⁶ <http://www.ema.europa.eu>

face aux laboratoires pharmaceutiques (réglementation pharmaceutique, protection des brevets) et aux chercheurs (permis de travail). Ce schéma est certainement celui souhaité par les pro Brexit mais n'est pas celui adapté aux entreprises et aux affaires. D'autant plus que le Royaume Uni perdra de son attractivité et perdra la force de négociation de l'UE dans les accords de marché internationaux.

Les avantages de ce scénario reposent sur plus de contrôle du gouvernement sur la destination des financements britanniques, la capacité d'offrir plus d'incitations fiscales et des avantages fiscaux pour attirer les investisseurs, plus de flexibilité de négociation, avec les pays en dehors de l'Europe notamment la Chine et les USA⁵⁷.

⁵⁷ <http://www.nesglobaltalent.com/media/press-releases/what's-post-brexit-outlook-uk-life-sciences>

III. Conclusion

Theresa May, la première ministre britannique tient à repousser l'annonce de l'article 50 à mars 2017 et donc théoriquement, le Royaume Uni quittera définitivement l'UE en 2019. Une incertitude flottera donc pendant 2 ans et potentiellement pendant les 5-10 ans à venir. En effet, la période de transition permettant des accords entre l'UE et le pays risque d'être longue, l'industrie pharmaceutique préfèrera une coopération et un environnement règlementaire stable plutôt qu'aucun arrangement.

Malgré tout, le Brexit va entraîner des conséquences à long terme plus lourdes qu'à court terme. Les big pharma vont devoir se réorganiser pour servir le marché UE et le marché britannique séparément et faire face au bouleversement créé par le Brexit.

Le Royaume Uni perdra sa position de **leader** dans le **secteur de la recherche et l'innovation** en ayant un **accès limité aux programmes de financement** européen. Il devra lutter également contre la fuite de ses meilleurs chercheurs dû au manque de coopération internationale ainsi qu'en raison de la nouvelle **politique migratoire**. Les **essais cliniques** vont également être délocalisés, phénomène appuyé par le non-respect au nouveau règlement des essais cliniques et provoquant, de plus, une **perte de chance** pour certains patients. La non adhésion au **brevet unitaire** va également impacter le pays du fait de la lourdeur administrative des demandes de brevet à l'échelle nationale et européenne. Le Royaume Uni sera de plus en plus isolé dans le monde de la recherche, ce qui détérira la qualité de la recherche scientifique et sa capacité d'influence.

Ces changements entraîneront alors une diminution de la R&D, de l'innovation, de l'émergence de nouveaux brevets et de nouveaux produits dans le pays. La croissance des startups et des PME seront par ailleurs fortement touchées avec l'affaiblissement **des investissements publics et privés**. Le pays perdra donc de **son attractivité globale**.

La commercialisation des médicaments via la **procédure nationale** fera, de plus, augmenter la charge administrative et les coûts pour les industries pharmaceutiques. La hausse des demandes auprès du MHRA risque d'entrainer un délai d'évaluation plus important et retardera la commercialisation des médicaments sur le territoire. Le marché britannique reculera alors dans les **priorités** des marchés cibles.

Pour l'Europe, la sortie du Royaume Uni provoquerait une perte dans l'expertise, dans l'évaluation des dossiers et dans la coordination des procédures communautaires. Le MHRA est en effet, particulièrement actif et impliqué dans l'environnement réglementaire et pèse fortement dans les décisions communautaires. Pour le Royaume Uni, si le MHRA ne bâtit plus un cadre propice à la mise sur le marché du médicament, ceci sera aux dépens du business et des intérêts du pays.

L'accès au **marché unique** est l'un des enjeux majeurs pour le Royaume Uni au travers de l'autorisation de mise sur le marché accordée par les pays de l'EEE. La remise en question de ce privilège, introduira des droits de douanes aux frontières et mettra fin à la **libre circulation** des **marchandises, des services, des capitaux et des personnes**. Les taxes aux frontières suite à la rupture des traités de libre échange provoqueront alors une **interruption d'approvisionnement** des produits pharmaceutiques à l'intérieur du territoire, au détriment des **patients**.

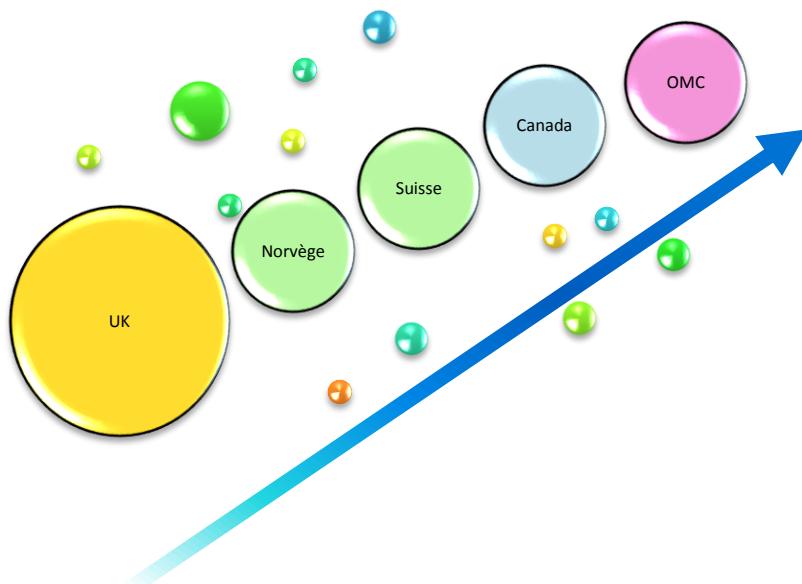
Pour toutes ces raisons, il est vital pour le Royaume Uni de trouver des accords communs avec l'UE afin de faciliter la commercialisation des produits pharmaceutiques, via un fort lobbying avec le gouvernement de la part des industries pharmaceutiques. Les **4 orientations** données par le programme de transition ministériel devront être respectées pour assurer le maintien et la croissance du secteur des Life Science du Royaume Uni à travers l'Europe :

- **Sécuriser les financements** prévisibles pour la recherche et la collaboration scientifique
- **Sécuriser la coopération réglementaire** pour permettre au pays de participer aux décisions réglementaires
- **Sécuriser l'accès aux talents** en développant un système d'immigration propice aux échanges
- Assurer la capacité de **négocier et de transporter des marchandises et des capitaux** au-delà des frontières en étant membre de l'AELE. Ces négociations vont se baser en partie sur les fondements d'une zone de libre-échange par la reconnaissance mutuelle des BPF et des inspections. Concernant les pays tiers il sera plus difficile pour le Royaume Uni de négocier des arrangements avec les autres pays sans la puissance de négociation de l'UE. De plus, le Royaume Uni va perdre l'opportunité de participer aux négociations avec les **Etats Unis**.

Le choix du modèle est donc crucial pour le Royaume Uni : le modèle **norvégien** engendrerait le moins d'impact et se rapproche le plus de la situation actuelle du pays. Les accords bilatéraux (**Suisse**) représentent des accords moins contraignants que ceux conclus avec la Norvège. Ils se fondent néanmoins sur le respect des 4 libertés afin de bénéficier de la majorité du marché unique et de la conformité de la législation nationale vis-à-vis de la réglementation européenne. Les accords « à la **canadienne** » permettent plus de libéralisme dans l'élaboration de la réglementation pharmaceutique et s'avère plus appropriés aux motivations du Brexit. La contrepartie est le manque de soutien financier pour la R&D. Quant au schéma de l'**OMC**, ce dernier était certainement celui souhaité par les pro Brexit mais n'est pas adapté aux entreprises et au business britanniques.

La Figure 26 représente l'impact du Brexit selon le scénario choisi.

Figure 26 sévérité du Brexit pour le Royaume Uni selon les modèles



Afin de relancer le leadership du Royaume Uni dans le secteur des "Life Science", le Royaume Uni pourrait se concentrer sur lui-même en plus de se battre pour trouver des arrangements communautaires. En effet, une stratégie possible serait d'investir sur le potentiel du NHS : cette institution pourrait regrouper les données en vie réelle des patients britanniques en devenant l'unique système d'Assurance Maladie du pays. Ainsi le NHS se spécialiserait dans les essais cliniques en vie réelle et reboosterait le marché.

Par ailleurs, le pays devrait investir sur le développement de nouvelles technologies en créant un environnement consacré à la coordination des nouveaux projets innovants tout en stimulant la recherche scientifique à son stade précoce. Une plateforme de fabrication pourrait être créée également afin de développer les produits thérapeutiques dérivés de la production cellulaire et génétique...

A l'heure actuelle, le pays navigue dans l'incertitude face à son avenir mais souhaite que des arrangements solides et durables soient pris dans l'intérêt du pays et de l'Europe.

IV. Impact pour l'industrie pharmaceutique en fonction des scénarii possibles

Tableau 10 résumant l'impact du Brexit pour le Royaume Uni selon le modèle choisi

Légende : degré de l'impact : Sévère Significatif faible

Impact du Brexit pour les entreprises pharmaceutiques	Le modèle norvégien	Le modèle Suisse	Le modèle canadien	Le modèle de l'Organisation Mondiale du Commerce
Accords	EEA (respect des 4 libertés)	Accords bilatéraux (accords des 27 pays membres)	CETA	OMC
Contribution au budget de l'UE	oui	Non mais à l'AELE	non	non
R&D : funding /collaboration	Recul de la contribution: 11.6 milliards à 2 milliards mais accès complet aux programmes de recherche européen et collaboration européenne possible	Pays associé Accès limité au financement et aux projets. Perte du rôle de coordinateur	Accès et financement limités	Accès très limité voire nul
Accès aux talents	Libre circulation des personnes: pas libre d'imposer des règles sur l'immigration	“Libre circulation des personnes”, limitation à l'immigration possible	Permis de travail ou arrangement pour faciliter le mouvement des chercheurs, règles d'immigration	Règle migratoire, permis de travail
European Patent	Membre EPC Ne participe pas au brevet unitaire	Membre EPC Ne participe pas au brevet unitaire	Accords CETA mais Ne participe pas au brevet unitaire	non
Coopération avec les instances européennes	EMA : collabore mais statut observateur lors des décisions (pas droit de vote).	oui avec EMA. statut observateur pas de droit de vote	oui avec EMA, échange informations pre post AMM et sur les intérêts de santé publics mais pas sur les initiatives de l'EMA	Avec l'OMS
Réglementation pharmaceutique européenne	Adoption de la réglementation européenne (sauf pour la	Propre réglementation (UK # UE). AMM centralisée non valide, MRP et DCP non	Propre réglementation mais suit la réglementation UE. AMM “export”	Propre réglementation AMM “export” cout

	réglementation pédiatrique et des médicaments orphelins . pas d'influence sur le processus législatif. AMM centralisée valide en Norvège, procédure MRP/ DCP appliquée	appliquée. AMM "export" cout supplémentaire pour les industries	cout supplémentaire pour les industries	supplémentaire pour les industries. Délai pour l'approbation des AMM.
Fabrication	Conforme aux BPF	Accord de reconnaissance mutuelle pour les BPF	Accord de reconnaissance mutuelle BPF	Pas de reconnaissance mutuelle
Accès au marché unique	oui (pas de droits de douanes)	Majoritaire accès au marché (pas de droits de douanes)	Accès limités aux accords (pas de droits de douanes)	Non. Pas de droits de douanes aux signataires de "zero for zero initiatives". Autres droits de douanes s'appliquent pour les conditionnements par exemple.
Négociation avec les pays en dehors de l'Europe + TTIP	Propre négociation participe au TTIP	Propre négociation ne participe pas au TTIP	Propre négociation	Propre négociation
Attractivité vis-à-vis des demandes d'AMM, des essais cliniques et de la recherche scientifique	AMM : Peu de changement, car inclus dans le processus centralisée, MRP et DCP R&D : perte du leadership	approbation tardive pour AMM nationale mais évaluation des EC plus rapide R&D : perte du leadership	approbation tardive pour AMM mais évaluation des EC plus rapide R&D : perte du leadership	diminuée fortement R&D : perte du leadership
Priorité marché	Procédure centralisée => maintient sa position	recul +	Recul++	Recul ++

EUnet HTA network/initiatives	participe	participe	participe	Ne participe pas
Market Access	réglementation nationale Applique la directive sur la transparence	réglementation nationale	réglementation nationale	réglementation nationale
Importation parallèle	autorisé	interdit	interdit	interdit
Directive sur les médicaments falsifiés	applique	applique	Pas de réglementation internationale pour lutter contre les médicaments contrefaçons	Pas de réglementation internationale pour lutter contre les médicaments contrefaçons
Joint procurement agreement	non signataire	non signataire	Pas de collaboration internationale autre que cet accord	Pas de collaboration internationale autre que cet accord
Investissements	peu d'impact puisqu'accès au marché unique	peu d'impact puisqu'accès au marché unique	Décourage les investissements étrangers directs	impactée fortement
Bilan	Peu d'impact pour l'UK mais non conforme aux motivations du Brexit (4 libertés) et influence du Royaume Uni est fortement touchée	Process plus complexe pour les industries. Scenario possible mais peu attractif pour l'UE car susceptible d'entraîner le retrait d'autres états membres.	Process plus complexe pour les industries et très longs. Conforme aux motivations du Brexit mais non attractif pour l'UE (longueur des négociations)	Complexification +++ affaiblissement des industries pharmaceutiques par le manque d'accès au financement. Ce modèle permet plus de flexibilité au Royaume Uni mais les bénéfices sont modestes Menace du départ des autres pays de l'UE.



**Le guide
des festivals
de l'été**

SUPPLEMENT GRATUIT DE 32 PAGES AVEC CE NUMÉRO

GOOD LUCK



Sidération au Royaume-Uni et beaucoup d'interrogations dans les pays de l'Union après la victoire, à 51,9 %, du Brexit porté notamment par Boris Johnson.

REPORTAGES, INTERVIEWS, DÉCRYPTAGES, ANALYSES, PAGES 2-15

BIBLIOGRAPHIE

1. Adapting the Innovation Landscape UK Biopharma R&D Sourcebook 2015" ABPI
2. 19 "The Pharmaceutical Industry in Figures" EFPIA 2015
3. <http://sciencebusiness.net/news/79985/Find-the-Brexit-cure-for-UK-life-sciences>
4. <http://www.lefigaro.fr>
5. <http://www.la-croix.com>
6. <http://hum.port.ac.uk/europeanstudieshub/learning/module-1-understanding-eu-institutions/introduction-to-study-of-the-european-union-institutions/the-institutional-triangle/>
7. <http://www.abpi.org.uk/our-work/uk-eu-life-sciences-transition-programme/Pages/default.aspx>
8. BMI Research, "United Kingdom Pharmaceuticals & Healthcare Report, Q1 2016", p. 61.
9. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, "The Pharmaceutical Industry in Figures: Key Data 2016", pp. 7, 15. The size of the UK pharmaceutical market is based on sales at ex-factory prices in 2014.
10. <http://cerneu.web.cern.ch/horizon2020/fp7-comparison>
11. IMI (2016), "About Innovative Medicines Initiative". Available at: <http://www.imi.europa.eu/content/mission>.
12. http://en.unesco.org/unesco_science_report
13. HM Government/Life science Competitiveness Indicators/Mars2015
14. <http://commentcentral.co.uk/is-brexit-the-death-of-uk-life-science/>
15. <http://www.touteurope.eu>
16. <http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/internationalmigration/bulletins/migrationstatisticsquarterlyreport/may2016#immigration-to-the-uk>
17. <https://www.hobsonprior.com/news/how-will-brexit-impact-life-sciences-careers-and-businesses/>
18. <http://www.touteurope.eu>
19. <http://www.bcf.ca>
20. <http://www.bcf.ca>
21. "Clinical trials submitted in marketing-authorization applications to the European Medicines Agency Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites Containing data from 2005 to 2011" EMA 2013
22. Thomson Reuters Clinical Trial Intelligence™, accessed September – October 2015
23. HMGovernement/LifeScienceCompetitivenessIndicators/mars 2015
24. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
25. <http://www.penningtons.co.uk/news-publications/latest-news/2016/brexit-and-the-life-sciences-sector-what-are-the-impacts>
26. http://raps.org/uploadedFiles/PDF_Assets/International%20Fundamentals,%20Ch.%205.pdf
27. www.bmj.com
28. EMA Annual Report 2014
29. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
30. <http://eur-lex.europa.eu>
31. <http://europa.eu/>

32. <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC097845/EMA-Bidders-An-Infographic-On-The-Runners-And-Riders>
33. <http://www.abpi.org.uk/our-work/uk-eu-life-sciences-transition-programme/Pages/default.aspx>
34. Written evidence submitted by the Department of Business, Innovation and Skills (UKL0028)
35. BIA (2016), “House of Commons Science and Technology Select Committee inquiry: EU regulation of the life sciences- Bio Industry Association Submission.” Available at: http://www.bioindustry.org/document-library/biaresponse-eu-regulation-of-life-sciences/?utm_campaign=6927631.
36. <http://www.efpia.eu>
37. <http://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/l-ue-adopte-un-pacte-de-libre-échange-sur-les-produits-pharmaceutiques-fr/>
38. <https://ustr.gov/issue-areas/industry-manufacturing/industry-initiatives/pharmaceuticals>
39. IMS World Review, Accessed October 27, 2015.
40. <http://www.ema.europa.eu>
41. <http://www.ema.europa.eu>
42. <http://adaptsmart.eu/>
43. <http://www.ema.europa.eu>
44. <http://www.has-sante.fr>
45. <http://www.mhra.gov.uk>
46. www.leem.org
47. The Pharmaceutical Industry in Figures” EFPIA 2015
48. Office for National Statistics. Annual Business Survey 2013
49. <http://www.lifesciencelegal.co.uk/brexit/>
50. <http://brexit.bakermckenzie.com/2016/09/21/brexit-latest-uk-eu-life-sciences-transition-program-report/>
51. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Supranational_European_Bodies-en.png
52. <http://www.nesglobaltalent.com/media/press-releases/what's-post-brexit-outlook-uk-life-sciences>
53. <http://www.wipo.int>
54. <http://www.international.gc.ca>
55. <http://www.iracm.com/falsification/problematique/>
56. <http://www.ema.europa.eu>
57. <http://www.nesglobaltalent.com/media/press-releases/what's-post-brexit-outlook-uk-life-sciences>

Table des illustrations

Tableau 1 textes réglementaires sur la protection des brevets	16
Tableau 2 textes européens applicables aux médicaments	24
Tableau 3 classement des pays en fonction de la production pharmaceutique	39
Tableau 4 parts des marchés mondiaux en médicaments	46
Tableau 5 participation des pays aux différents espaces européens	56
Tableau 6 textes européens applicables aux médicaments en Norvège	59
Tableau 7 législation appliquée en Suisse concernant le développement des médicaments	65
Tableau 8 résumé de l'impact du Brexit pour le Royaume Uni selon le modèle choisi	78
Figure 1 Résultats du référendum au Royaume Uni	2
Figure 2 schéma du processus réglementaire en Europe.....	3
Figure 3 top 40 des entreprises "pharmaceutiques" par leur nombre de collaborations	8
Figure 4 part des financements totaux entre UK et l'UE 2007-2013 (milliards d'euros).....	10
Figure 5 Part des citations académiques dans le secteur des Life Science	11
Figure 6 taux d'immigration vers l'UK entre 2006 et 2015.....	13
Figure 7 Répartition des travailleurs immigrés au Royaume Uni.....	14
Figure 8 Répartition des nationalités dans le secteur des "Life Science" au Royaume Uni.....	15
Figure 9 pays participant au système de brevet unitaire	17
Figure 10 processus européen de délivrance de brevets	19
Figure 11 états membres de la Convention Européenne des Brevets	20
Figure 12 processus de protection des brevets	21
Figure 13 Nombre d'essais cliniques en 2013	26
Figure 14 Essai Clinique phase 1 et phase 3 en Europe.....	27
Figure 15 pourcentage de patients recrutés par pays, toutes phases cliniques confondues	28
Figure 16 rapporteur par pays à l'EMA en 2014	34
Figure 17 pourcentage de demandes prises en charge par le MHRA par procédure	35
Figure 18 pays signataires de la "joint procurement agreement"	37
Figure 19 relations européennes supranationales	41
Figure 20 carte de répartition des pays participants à l'EUnetHTA	49
Figure 21 parts du marché des importations parallèle en médicaments.....	51
Figure 22 investissements directs étrangers en faveur des entreprises du "Life Sciences" ...	53
Figure 23 nombre d'entreprises pharmaceutiques au Royaume Uni	53
Figure 24 les relations européennes supranationales	55
Figure 25 accords de libre échanges avec l'Europe.....	56
Figure 26 sévérité du Brexit pour le Royaume Uni selon les modèles	76

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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