



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

MISE EN PLACE ET CONTRAINTES DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION
EURASIATIQUE CONCERNANT LA MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Présenté par Pierre MDIHI

Soutenu le 29 mars 2023 devant le jury constitué de

Jean-Yves PABST, Président

Jean-Yves PABST, Directeur de thèse

Bruno VAN OVERLOOP, membre du jury

Fouad SELLAY, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit
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 dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tenais à remercier l'ensemble du corps enseignant de la faculté de pharmacie de Strasbourg pour leurs accompagnements tout à long de ces années et pour l'ensemble de de l'enseignement qu'ils m'ont transmis.

A Monsieur Pabst, pour m'avoir permis d'intégrer son Master qui m'a aidé à aborder la vie professionnelle plus sereinement. Et merci également d'avoir accepté de présider cette thèse et pour vous être rendue disponible, malgré les délais courts.

A Guillemette, pour m'avoir accordé sa confiance et m'avoir permis d'effectuer mon alternance au sein de SEPTODONT, ce qui a été le premier pas pour cette thèse. Merci pour m'avoir aidé dans le choix du sujet cette thèse et d'avoir trouvé le temps tout au long de mon alternance pour m'aider à la rédiger.

Merci également au Professeur Van Overloop et à Fouad Sellay d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et d'être présent pour clôturer ce parcours universitaire.

Pour finir je tenais à remercier ma famille pour leurs supports lors de mes études et dans la vie et un merci tout particulièrement à ma mère pour la patience, le temps et persévérance qu'elle a su avoir lors de ces (nombreuses) relectures.

Merci à tous

Mr Pierre MDIHI

Né le 06 novembre 1992

Titre de la Thèse :

Mise en place et contraintes de la nouvelle réglementation eurasiatique concernant la mise sur le marché des médicaments

RESUME :

Après un rappel des étapes historiques qui ont conduit à la mise en place de l'Union Eurasiatique et un descriptif des attentes des cinq pays membres, nous détaillerons plus spécifiquement la mise en place de la nouvelle réglementation encadrant le marché du médicament au sein de cette union et les requis mentionnés dans les textes de loi qui permettent son application. Afin de mieux expliciter l'évolution marquante pour la sécurité pharmaceutique dans cette région du monde, nous mettrons l'accent d'une part sur la procédure permettant la transition vers ce nouveau règlement pour les médicaments déjà enregistrés au sein des pays membres, et d'autre part sur les procédures mises en place afin de permettre aux laboratoires pharmaceutiques d'enregistrer de nouveaux produits dans les pays composant cette zone.

Il convient bien sûr de préciser que cette nouvelle réglementation est encore sujette à évolution puisque sa mise en place est encore en cours.

Mots clés :

Union Eurasiatique, réglementation pharmaceutique, procédure d'enregistrement, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure de mise en conformité.

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST

Table des matières	
Introduction.....	8
Contexte historique :	8
Histoire.....	8
Concernant l'organisation de l'UEE :	11
L'environnement du médicament en Eurasie.....	14
Présentation générale.....	14
La mise en place d'une réglementation pharmaceutique	15
Présentation générale :.....	15
Concernant la reconnaissance des contrôles pharmaceutiques par les différents membres de l'UEE.	19
Particularité liée à la crise du Covid-19 :.....	20
Procédure d'enregistrement des produits pharmaceutiques en Eurasie	21
Procédure d'harmonisation du dossier (Procédure de mis en conformité)	24
Procédure d'enregistrement d'un nouveau médicament	26
Procédure de reconnaissance mutuelle	26
Déroulement de la procédure de reconnaissance mutuelle :.....	27
Principaux requis (comparatif entre l'UEE et la Russie).....	28
STRUCTURE DU DOSSIER (CTD : DOSSIER TECHNIQUE COMMUN)	34
PHARMACOVIGILANCE.....	39
CONCLUSION.....	42

Table des figures

Figure 1 Organigramme de l'UEE.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 2 Pays membres de l'UEE.....	14
Figure 3 Chronologie de la transition à la nouvelle réglementation	16
Figure 4 Procédure de la nouvelle réglementation eurasienne	22
Figure 5 Tableau comparatif entre les anciennes et la nouvelle réglementation eurasienne des délais de traitement des dossiers	23
Figure 6 Chronologie de la procédure de mise en conformité.....	24
Figure 7 Les différentes étape de la procédure de mise en conformité des dossiers selon la nouvelle réglementation eurasienne.....	25
Figure 8 Procédure de reconnaissance mutuelle	27
Figure 9 Tableau comparatif entre les requis exigés par les autorités russes et les autorités eurasiatiques	29
Figure 10 Tableau des frais de procédure au sein des pays membres de l'UEE	29
Figure 11 Tableau des frais de procédure au sein des pays membres de l'UEE selon le décret 2016 № 78 approuvé par le conseil économique Eurasiatique	30
Figure 12 Tableau des frais de procédure au Kazakhstan.....	31
Figure 13 Etape de la sérialisation	33

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BPC : Bonnes Pratiques Clinique
BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CEI : Communauté des États indépendants
CPP : Certificats de Produit Pharmaceutique
CTD : Document Technique Commun
DN : Document normatif
eCTD : Document Technique Commun électronique
EIEC : Conseil Economique Intergouvernemental Eurasien
EURASEC : Communauté économique eurasiatique
ND : Document Normatif
PCL : Personne de Contact Locale
PMC : Pays membres concernés (Concern Member States)
PMR : Pays membres de référence (Référence Member States)
RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
SEEC : Conseil économique suprême eurasien
UEE : Union Economique Eurasiatique
QPPV : Personne Qualifiée responsable de la Pharmacovigilance

CONTEXTE HISTORIQUE :

L'Union économique eurasiatique (UEE) est une entité institutionnelle très récente. Sa création fait suite à un processus d'intégration institutionnelle qui a franchi successivement, et avec un apparent succès, les différentes étapes nécessaires que sont tout d'abord, la mise en place d'une zone de libre-échange, puis la construction d'une union douanière, et pour finir la création d'un espace économique commun. Cette union s'inspire directement de l'Union européenne, l'UEE a su mettre en place une politique de renforcement et d'élargissements des liens entre pays membres, qui a abouti à une coalition pour un projet commun entre les cinq états membres que sont la Russie, le Kazakhstan, la Biélorussie, l'Arménie et le Kirghizistan. Voulant continuer son expansion en y intégrant de nouveaux états membres, elle nourrit l'ambition actuellement d'intégrer le Tadjikistan. Il convient de noter que cette Union Eurasiatique se présente aujourd'hui comme l'exemple le plus abouti d'intégration économique au sein de l'espace post-soviétique.

La notion d'intégration économique date de la dissolution de l'Union soviétique. Face à la désagrégation de ce grand territoire, la nécessité de maintenir des relations économiques entre les anciennes républiques constitutives s'est rapidement imposée. La Communauté des États indépendants, instituée en décembre 1991, a servi de premier cadre aux discussions portant sur ce sujet. Lors de la création de cette communauté, les pays membres ont envisagé la création d'un espace de coopération économique. Cet ensemble était vu alors comme un moyen de lutter contre la dislocation des relations économiques et monétaires régionales, dislocation qui aggravait la dépression économique liée à la chute de l'empire soviétique.

HISTOIRE

Après la chute de l'URSS (Union des Républiques socialistes soviétiques), les relations économiques et politiques entre ces anciens États socialistes soviétiques ont dû être réorganisées. Plusieurs initiatives de coopération économique et politique ont été initiées dans les années 1990 entre la Russie et l'ancien territoire de l'Union soviétique : la Communauté économique d'Asie centrale en 1998, EURASEC (Communauté économique eurasienne) en 2000 ou encore l'union douanière entre la Biélorussie, le Kazakhstan et la Russie en 2007.

En 1994, au plus fort de la tourmente économique, Nursultan Nazarbaïev, président du Kazakhstan, reconnaissant implicitement la vacuité des accords de coopération de la Communauté des États indépendants (CEI), formule pour la première fois l'idée d'une « Union eurasiatique », qu'il envisage comme une entité supranationale dotée d'un espace économique commun. Sur le plan de la coopération, l'Union européenne est le modèle retenu par le président Kazakhstanais

Néanmoins, aucune avancée significative n'est réalisée dans ce sens avant le deuxième mandat présidentiel de Vladimir Poutine (2004-2008). Certes, une certaine dynamique avait été initiée en octobre 2000 avec la création de la Communauté économique eurasiatique (EURASEC) par le Bélarus, le Kazakhstan, la Kirghizie, la Russie et le Tadjikistan. Mais dans le même temps, d'autres initiatives plurilatérales coexistaient avec ce projet. Ainsi la Communauté économique d'Asie centrale (CEAC : Kazakhstan, Kirghizie, Ouzbékistan et Tadjikistan) cohabitait avec l'EURASEC sans donner de véritable résultat économique. Elle est finalement absorbée en 2006 par l'Eurasec sous l'impulsion de la Russie (Zhambekov, 2015). D'un autre côté, l'Ukraine, restée à l'écart de l'Eurasec, élabore en 2003

avec la Russie, le Kazakhstan et le Bélarus un projet d'espace économique commun. Mais après 2005, la « Révolution orange » entraîne une réorientation de la politique ukrainienne vers l'Union européenne, et l'Ukraine cesse alors de participer à la plupart des projets d'intégration portés par la Russie. De son côté, l'Ouzbékistan quitte l'Eurasec en octobre 2008.

C'est en 2007 que le processus institutionnel s'enclenche véritablement avec la signature en octobre d'un traité sur la formation d'une Union douanière (UD) par le Bélarus, le Kazakhstan et la Russie. Moins de deux ans plus tard, les trois pays s'accordent pour fixer au 1er janvier 2010 la date d'entrée en vigueur de l'UD. Les étapes suivantes sont prestement fixées, puis franchies : le 1er janvier 2012 est institué l'Espace économique commun, et le 2 février, la Commission économique eurasiatique commence à travailler en tant qu'organe supranational permanent de régulation de l'Espace économique commun. Le 1er janvier 2015 entre en vigueur l'Union économique eurasiatique (UEE), qui remplace les institutions préexistantes et crée un nouveau sujet de droit international. L'Arménie, puis le Kirghizstan a rejoint l'UEE dans le courant de l'année 2015, constituant le premier élargissement au-delà des pays fondateurs.

En octobre 2014, une organisation internationale d'intégration économique régionale, dotée d'une personnalité juridique internationale et s'inspirant du modèle de fonctionnement de l'Union Européenne (UE), le traité de l'Union Economique Eurasiatique est signé par les responsables de la Biélorussie, de la Russie et du Kazakhstan pour entrer effectivement en vigueur le 1^{er} janvier 2015.

L'UEE a été créée dans le but de moderniser et d'améliorer d'une part la coopération entre les pays membres et d'autre part la compétitivité des économies nationales de ces Etats afin de créer les conditions d'un développement durable permettant d'améliorer le niveau de vie des habitants des États membres.

En août 2015, l'Arménie et le Kirghizistan ont rejoint cette Union.

Dans les années à venir, la liste des membres de l'EEU devrait s'élargir car d'autres pays de la région souhaitent candidater afin de rejoindre cette union. Les États actuellement membres de l'Union économique eurasiatique sont l'Arménie, la Biélorussie, le Kazakhstan, le Kirghizistan et la Fédération de Russie.

Dans le cadre de cette union, une commission a été mise en place en vue d'une harmonisation politique et économique entre les pays.

L'Union économique eurasiatique a calqué son modèle de fonctionnement sur celui de l'Union européenne et celui de la fédération de Russie. Le modèle de la Russie est donc l'un des éléments centraux de cette nouvelle réglementation parce sa réglementation y était la plus stricte, comparée aux réglementations des autres états membres.

LES MEMBRES CONSTITUANTS L'UNION ECONOMIQUE EURASIATIQUE

La Russie

La Fédération de Russie avec ses 143,45 millions d'habitants¹ et sa superficie de 17 098 300 km² ¹ est en fait le plus grand pays du monde.

¹ <https://www.donneesmondiales.com/plus-grands-pays.php>

D'un point de vue économique, son Produit Intérieur Brut (PIB) est d'environ 1 501,48 milliards² de dollars en 2021.

Il est à noter que l'industrie pharmaceutique russe fait partie des secteurs industriels ayant subi une très forte croissance de +22%³ en 2021. Cela est lié à une politique nationale d'incitation à la production pharmaceutique locale (médicaments, dispositifs médicaux) qui a été mise en place afin de limiter les importations et la dépendance de la Russie aux productions extérieures. Cette politique a été accentuée à la suite des mesures de sanction appliquées contre la Russie par les pays occidentaux à la suite du conflit avec l'Ukraine.

Le Kazakhstan

Le Kazakhstan deuxième plus gros acteur de cette Union Eurasiatique, avec ses 17,9 millions d'habitants et sa superficie de 2 724 900 km², est le principal allié historique de la Russie, en tant qu'ancienne république soviétique et acteur majeur dans l'économie de la route de la soie du fait de sa position géographique qui lui fait partager ses frontières avec la Chine et la Russie.

Au niveau économique, son PIB est en 2018 d'environ 179,3 milliards de dollars. Tout comme la Russie, elle a mis en place une politique nationale d'incitation à la production pharmaceutique locale (médicaments, dispositifs médicaux) afin d'équilibrer la balance entre les importations et les exportations. Cette politique a porté ses fruits puisqu'en 2013, une quantité de médicaments pour une valeur de plus de 725,5 millions de dollars a été importée contre 12,8 millions de dollars pour les exportations comparativement à 2017 où cette part importée est passée à 525 millions de dollars (57,6%)⁴ dont 18% des médicaments en provenance de la Russie et à 386,46 millions de dollars (42,4%) pour les exportations.

A noter que le gouvernement continue de favoriser le marché local grâce à un programme lancé en 2016 « Densaulyk » qui met l'accent sur les points suivants :

- une amélioration du système logistique et d'achat local
- la mise en avant d'aides aux institutions locales pour encourager la production locale
- une veille sur les prix appliquée au sein des pays Eurasiatique afin que d'assurer la compétitivité des produits fabriqués localement.

La Biélorussie

La Biélorussie compte 9,5 millions d'habitants répartis sur 207 000 km², avec un PIB de 59,6 milliards de dollars en 2018.

Bien que le pays essaie de développer l'industrie pharmaceutique locale, il reste très dépendant des importations.

² <https://www.donneesmondiales.com/plus-grands-pays.php>

³ <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2022/10/04/les-nouvelles-economiques-de-l-urasie-du-4-octobre-2022>

⁴ <https://www.businessfrance.fr/kazakhstan-l-importation-de-medicaments-au-kazakhstan-a-augmente-de-33-sur-les-8-premiers-mois-2017>

L'Arménie

L'Arménie compte 3 millions d'habitants répartis sur 29 743 km², son PIB est d'environ 12,4 milliards de dollars en 2018.

Elle se distingue par sa main d'œuvre hautement qualifiée associée à de forts investissements étrangers, ce qui a permis de fortement développer le secteur pharmaceutique local, au point d'être un des secteurs les plus dynamiques de l'Arménie depuis 10 ans en maintenant les traditions de production de produits chimiques de haute qualité et un secteur essentiel économiquement avec une part de produits exportés de 57% et une augmentation annuelle moyenne de 24% depuis 2003.

Le Kirghizstan

Le Kirghizstan compte 6,1 millions d'habitants répartis sur 199 900 km², son PIB est d'environ 8,1 milliards de dollars.

Le Kirghizstan possède de forts liens commerciaux avec la Chine, La Russie et le Kazakhstan cependant la France fait également partie des pays exportant sur place. Les produits français principaux qui sont exporté sont les machines industrielles et agricoles et de produits chimiques, parfums et cosmétiques.⁵

CONCERNANT L'ORGANISATION DE L'UEE :

Il existe différentes entités politiques au sein de UEE qui ont chacun un pouvoir décisionnel plus au moins fort et dont les responsabilités et les missions sont établis par le Traité de l'Union Economique Eurasienne. Ce traité régit également la composition des membres des différentes institutions et la façon dont elles doivent s'organiser et communiquer entre elles.

Toutes les institutions nationales des pays membres suivent le traité établi par la Commission économique eurasiennne (CEE) et certains accords internationaux, ces textes de loi constituent le cadre juridique et réglementaire de l'union douanière de cet espace économique unique. Parmi les instances en charge de prise de décision et de la mise en place de ces décisions, nous citerons :

⁵ <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/KG/les-echanges-commerciaux-entre-la-france-et-le-kirghizstan>

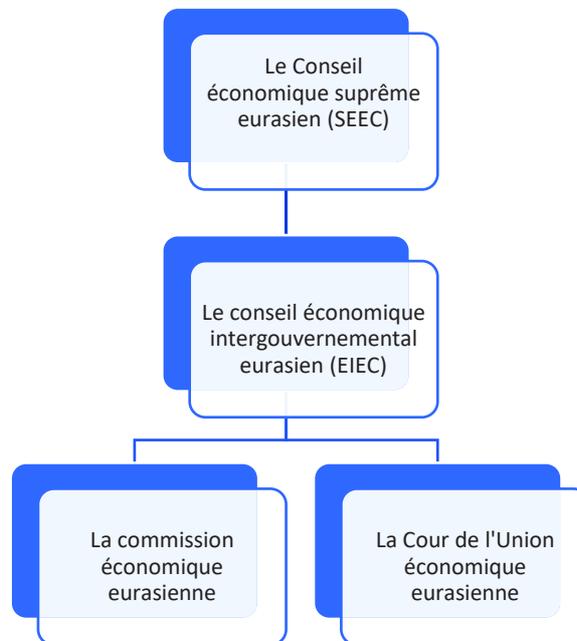


Figure 1 Organigramme de l'UEE

- Le Conseil économique suprême eurasiens (SEEC), composé de tous les chefs d'État des États membres de l'UEE qui sont en charge, acte sous la forme de consensus les prises de décision considérées comme importantes pour l'Union. Il approuve le budget et la répartition de la contribution des États membres ou l'adhésion de nouveaux membres. Le Conseil suprême détermine également la stratégie, l'orientation et les perspectives d'intégration et prend des décisions visant à atteindre les objectifs de l'Union. La présidence de cette instance est octroyée pendant 8 ans, ce mandat étant donné à chaque membre en respectant l'ordre alphabétique⁶.
- Le Conseil Economique Intergouvernemental Eurasien (EIEC) est composé des vice-premiers ministres des états membres soit 5 au total. Un de ses membres sera nommé président et devra superviser les processus d'intégration dans l'Union, sera responsable du choix des projets et de la gestion globale de la Commission eurasiens (établissements des différents départements, budgets, postes et responsabilités de chacun). Tout comme la SEEC, les décisions sont adoptées par consensus.
- La Commission Economique Eurasienne (CEE) ⁷ a été créée en tant qu'organe directeur supranational de l'Espace économique eurasiens le 1er janvier 2012. Cette commission a été calquée sur la Commission Européenne et est située à Moscou. En son sein, les différents états membres y sont représentés équitablement. Elle peut prendre des décisions non seulement sur la politique douanière de l'Union, mais aussi sur la macroéconomie, les règles de concurrence, la politique énergétique et la politique fiscale de l'Union Economique Eurasienne. En particulier, la base de la législation pharmaceutique de la CEE imite la législation pharmaceutique de l'UE ainsi que le processus de marquage CE des dispositifs médicaux. Cependant, cela ne suppose pas la reconnaissance des données émises par l'UE, mais un processus autonome au sein de l'UEE.

⁶ Dans l'article 5 du traité de l'Union Economique Eurasiatique

⁷ L'encadrement de son statut et des pouvoirs qui lui sont octroyées sont définis dans annexe 2 du traité de l'UEE

Donc de l'ensemble de ces travaux, débats, études économiques et activités, vont découler les objectifs et les décisions émises par les instances décisionnelles de l'UEE, décisions dont l'organisation de l'implémentation au niveau national sera supervisée par la Commission Economique Eurasienne. Par conséquent, cela fait de cette instance le moteur de l'UEE. Au sein de cette commission on distingue différents acteurs :

- Conseil de la Commission Economique Eurasienne⁸, son président est mandaté pour une durée de 1 an non renouvelable et la nomination de son successeur se fait selon l'ordre alphabétique russe. Ce conseil est constitué de 5 membres étant chacun les vices premiers ministres de chaque état membre. Ce conseil aura pour objectif de superviser le bureau de la CEE et pourra s'opposer aux décisions du bureau dans un délai de 15 jours calendaires après la signature d'une proposition. Parmi ses activités on pourra citer en particulier :
 - Gestion de la réglementation encadrant les processus d'intégration au sein de l'UEE (ex : harmonisation du marché du médicament dans l'Union)
 - Validation du budget de la CEE, des départements et des responsabilités
 - Arbitrage en cas de désaccord au sein du bureau de la CEE
- Bureau de la Commission Economique Eurasienne⁹, est composé de 10 membres nommés par les états membres suite à l'approbation par le Conseil Economique Intergouvernemental Eurasien (EIEC) et un président mandaté par le bureau de la CEE pour une durée de 4 ans. Parmi les activités qui incombent au bureau de la CEE, on pourra citer :
 - La collecte des propositions des différents états membres
 - La recherche d'améliorations ou de solutions aux problèmes au sein de l'UEE
 - La rédaction de propositions de loi ou de documents à destination de la CEE (exemple : Requis pour la rédaction du Document Normatif (DN), élément spécifiques présent dans le dossier d'AMM eurasiatique)
 - L'organisation des réunions des différentes autorités de l'UEE
- Les différents départements de la Commission Economique Eurasienne¹⁰ dont le directeur est nommé pour une durée de 4 ans par le président du bureau de CEE. Ces départements vont apporter un support au conseil et au bureau de la CEE afin d'aider à la prise des décisions.
- La cour de l'Union Economique Eurasienne¹¹ a remplacé la cour de la Communauté Economique Eurasienne (Cour EurAsEC) en 2015. Il s'agit de la cour de justice, elle a la charge de la résolution des litiges et de l'interprétation de l'ordre juridique au sein de l'Union Economique Eurasienne. Elle est basée à Minsk en Biélorussie. Chaque membre de l'UEE est représenté au sein de la cour par deux de ses juges pour une durée de 9 ans, leurs candidatures sont soumises par chaque état membre et ils seront élus par l'intermédiaire du Conseil Economique Suprême Eurasien (SEEC). Concernant le juge et son adjoint en charge de présider la cour, il est impératif qu'ils ne soient pas issus du même état membre et ils vont être élus via un processus de candidature compétitive, pour une durée de 3 ans. Concernant la sollicitation de ce tribunal par un membre de l'UEE, elle doit se faire en ayant déposé une requête auprès de la cour et en ayant

⁸ L'encadrement de son statut et des pouvoirs qui lui sont octroyées sont définis dans annexe 1 du traité de l'UEE

⁹ L'encadrement de son statut et des pouvoirs qui lui sont octroyées sont définis dans annexe 1 du traité de l'UEE

¹⁰ L'encadrement de son statut et des pouvoirs qui lui sont octroyées sont définis dans annexe 1 du traité de l'UEE

¹¹ L'encadrement de son statut et des pouvoirs qui lui sont octroyées sont définis dans annexe 2 du traité de l'Union Economique Eurasienne

entamé au préalable des négociations. Si aucun accord n'a pu être trouvé dans les 3 mois alors à ce moment-là le sujet peut être porté au tribunal.

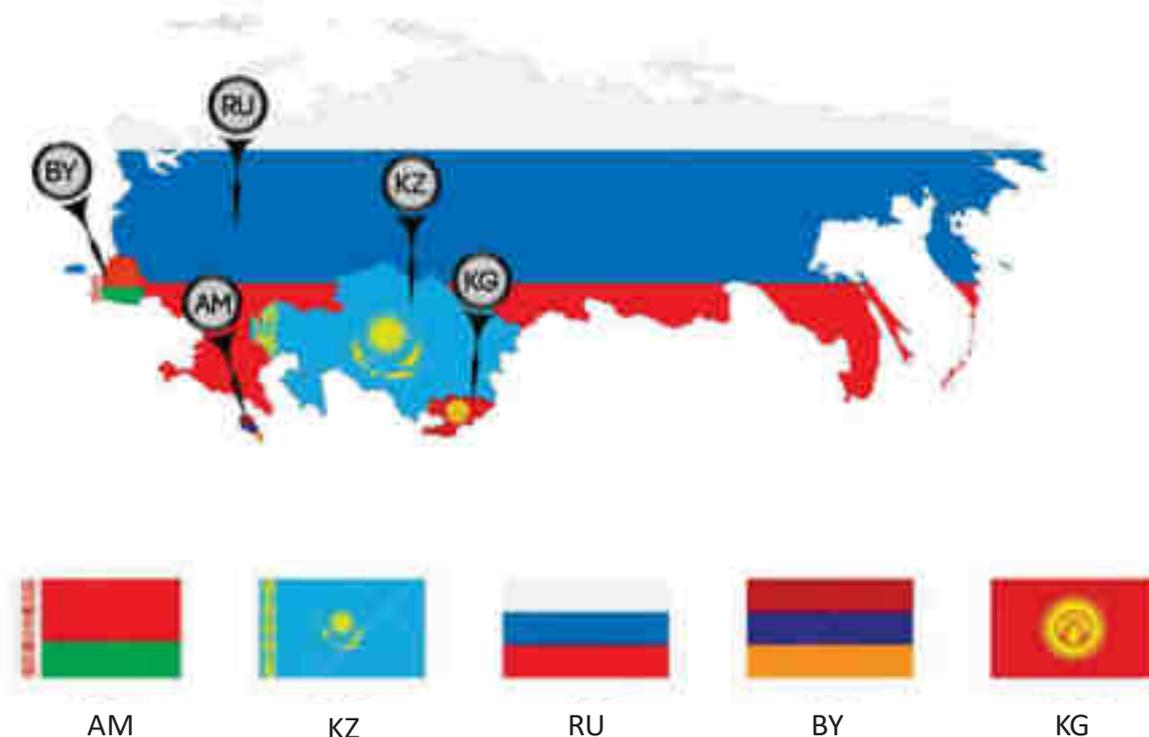


Figure 2 Pays membres de l'UEE

L'environnement du médicament en Eurasie

PRESENTATION GENERALE

L'UEE représente un ensemble de 20 millions de km² et plus de 185 millions d'habitants (144 M pour la Russie, 9.39 M pour la Biélorussie, 18.75 M pour le Kazakhstan, 2,96 M pour l'Arménie et 6,59 M pour le Kirghizistan). Elle représente environ, 3,2% du PIB mondial (Produit Intérieur Brut), par conséquent elle constitue un espace économique attractif pour les investisseurs étrangers. Parmi les pays de cette union, la Russie est le plus grand pays et constitue la force majeure de cette organisation en regroupant 85 % de la superficie de cette union et 86 % de son Produit Intérieur Brut (PIB).

En novembre 2016, les États membres de l'Union Economique Eurasienne (UEE) ont signé l'entrée en vigueur du marché pharmaceutique commun qui a été lancé effectivement en mai 2017. Le règlement encadrant ce marché prend appui sur la réglementation la plus poussée de la région, qui est la réglementation russe. Par conséquent, une entreprise pharmaceutique ayant déjà des produits enregistrés en Russie aura plus de facilité à enregistrer un médicament dans la zone.

Le marché pharmaceutique des pays eurasiens représente 19,5 milliards USD correspondant à 2,1% du marché pharmaceutique mondial. Le marché pharmaceutique russe (à la 14^e place mondiale) étant l'un des plus dynamiques au monde.

La mise en place de cette Union et de sa réglementation implique un changement du marché des produits de santé et par ricochet des entreprises pharmaceutiques. Cela s'est manifesté par une augmentation des investissements dans l'industrie pharmaceutiques russe qui pour rappelle est le pays de l'Union dont le PIB représente près de 80% du PIB de l'UEE et 79% de la population de l'Union.

LA MISE EN PLACE D'UNE REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

Présentation générale :

Après la décision n° 78 du conseil d'administration de la Commission Economique Eurasienne (CEE) du 3 novembre 2016, les « règles » pour l'enregistrement et l'examen par des experts des médicaments à usage médical au sein de l'Union économique eurasienne (UEE) ont été approuvées et sont entrées en vigueur le 6 mai 2017. Deux procédures, qui sont l'enregistrement dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et le dépôt du dossier d'enregistrement des médicaments enregistrés conformément au droit de l'Union, sont actuellement en place. Cette décision définit également les exigences relatives aux instructions d'utilisation médicale et à l'étiquetage, aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques de Distribution (BPD), Bonnes Pratiques Clinique (BPC), Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ainsi qu'aux études de bioéquivalence des médicaments. Suite à la mise en place de ces exigences, les premières demandes d'enregistrement ont été acceptées en février 2018 en République du Kazakhstan et en mars 2018 en République du Belarus. Le point clé pour les laboratoires pharmaceutiques a été l'opportunité de faire enregistrer un médicament dans l'un des États membres et d'obtenir une autorisation de mise sur le marché via une procédure simplifiée dans le reste des pays de l'UEE. L'objectif de ce règlement est une harmonisation des exigences nationales en matière de pharmacopée, la création de la pharmacopée de l'UEE et un registre uniforme des médicaments enregistrés. Les États membres reconnaissent mutuellement les résultats des essais précliniques/cliniques des médicaments et les résultats de l'inspection des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Cette loi concerne les territoires de la Russie, de l'Arménie, de la Biélorussie, du Kazakhstan et du Kirghizistan. Désormais, toutes les autorisations nationales de mise sur le marché obtenues avant le 31 décembre 2020 doivent être conformes aux nouvelles règles et le basculement doit être effectué avant le 31 décembre 2025.

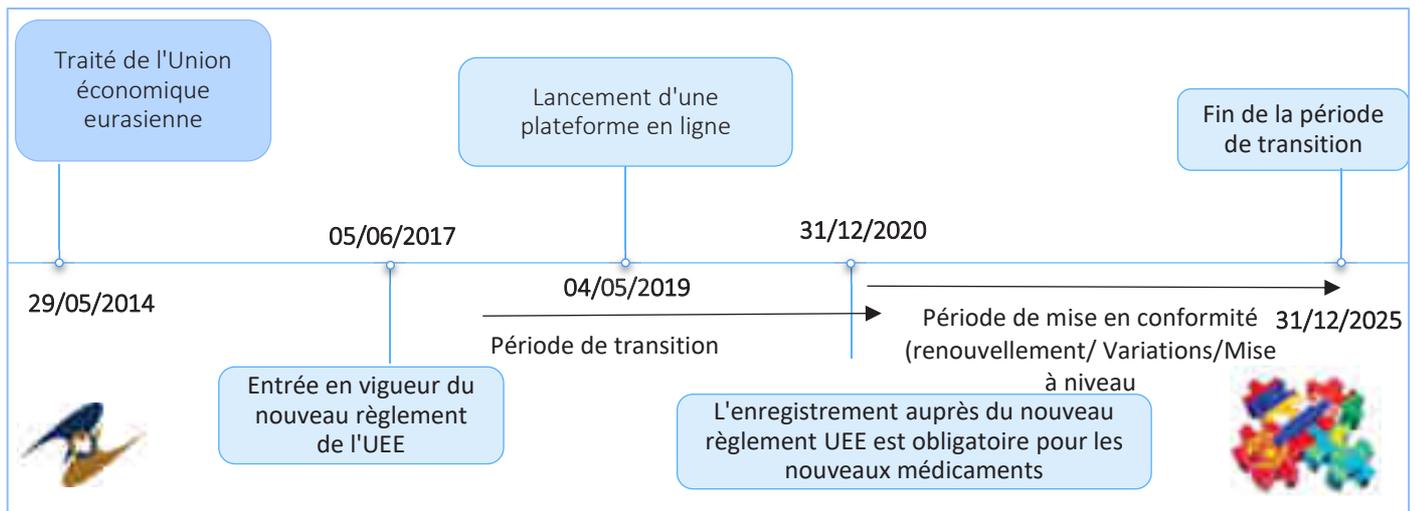


Figure 3 Chronologie de la transition à la nouvelle réglementation

Pour toute nouvelle inscription (après le 31 décembre 2020), les nouvelles règles s'appliquent. Un médicament ne peut être enregistré que via une procédure de reconnaissance mutuelle ou via une procédure décentralisée. Pour une procédure de reconnaissance mutuelle, le médicament est d'abord enregistré dans un état membre de référence, puis dans les Etats de reconnaissance à la demande du laboratoire. Pour une procédure décentralisée, l'enregistrement est effectué simultanément dans tous les États membres concernés.

Vous trouverez ci-dessous un tableau qui récapitule les points qui passeront sous la juridiction de la réglementation eurasienne ainsi que les points qui resteront sous contrôle national. Les points qui restent sous contrôle national ne seront pas abordés lors de cette thèse.

Veillez noter qu'étant donné que cette nouvelle réglementation a été mise en place il y a peu de temps, les informations présentes dans cette thèse sont une interprétation théorique des textes légaux. L'expérience qui sera acquise avec les années entre les professionnels de santé et les autorités de santé, ainsi que l'expérience issue de l'application de ces textes de lois dans un environnement réel pourront par la suite permettre d'affiner les requis et exigences de ces textes de loi.

Dispositifs mis en place afin de permettre une harmonisation du marché pharmaceutique dans l'Union Eurasiatique

Ces dispositifs ont pour but de faciliter les échanges entre les différentes institutions et ainsi de permettre d'établir un cadre réglementaire commun. Ces dispositifs peuvent être classés en deux catégories

- Les dispositifs légaux

Cela comprend les différents textes décrivant le fonctionnement et les responsabilités des différentes institutions de l'UEE pour la régularisation du marché des produits de santé. Ces textes vont pour certains être à destination des exploitants de produits pharmaceutiques afin de les informer des exigences mises en place au sein de l'UEE pour pouvoir entrer sur le marché ou maintenir leurs produits dans la zone.

Parmi les textes importants publiés par le conseil de CEE on pourra citer :

- o Celui sur la reconnaissance des résultats des inspections des BPF des médicaments (Décision n°93 du CCEE), ratifié le 3 novembre 2016

- Celui sur l'adoption des requis d'étiquetage des produits de santé à usage humain et à usage vétérinaire (Décision n°76 du CCEE), ratifié le 2 novembre 2016
- Celui sur l'approbation des procédures du comité des experts des produits de santé (Décision n°75 du CCEE), ratifié le 3 novembre 2016
- Celui sur les requis pour le format électronique des dossiers de soumission lors de l'enregistrement et de l'évaluation des produits de santé (Décision n°79 du BCEE), ratifié le 20 juin 2017

- Les dispositifs numériques.

Afin de créer des outils accessibles et permettant une communication rapide entre les états membres et les différents acteurs de la santé, des plateformes numériques ont été mis en place. On pourra citer :

- Le registre unifié des médicaments enregistrés dans l'UEE¹²

Il permet au public de consulter le statut réglementaire des produits de santé, il inclut les produits ayant reçu une AMM ou ceux en cours d'évaluation. Sur ce registre il est également possible de consulter les Résumés des Caractéristiques Produits (RCP) et notices des produits.

- Le registre partagé des inspecteurs pharmaceutiques de l'UEE¹³

Ce registre regroupe les informations des inspecteurs habilités à conduire des inspections de Bonne Pratiques de Fabrications (BPF). Cette base de données inclut également les coordonnées de contact afin de faciliter les échanges entre les laboratoires et les autorités. Il convient de noter que les inspecteurs proviennent en majorités de la Russie, plus de 55% (83 inspecteurs). On retrouvera ensuite des évaluateurs kazakhs (50 inspecteurs) et un nombre faible d'inspecteurs kirghizs (5 inspecteurs) et biélorusses (12 inspecteurs) autorisés à conduire des inspections BPF. Et donc l'Arménie n'a pour le moment aucun inspecteur. Il convient de noter que l'organisation des inspections se fait à l'échelle nationale. Cette inspection sera ensuite reconnue au niveau de l'UEE.

- Le portail juridique de l'UEE

Cet outil sert de plateforme de publication des décisions et recommandations votées par les autorités de l'UEE. Ainsi cette plateforme permet aux entreprises pharmaceutiques d'effectuer une veille réglementaire. Bien que le site soit en anglais, il convient de noter que la grande majorité des documents ne sont disponibles qu'en langue russe.

A terme seront développés différents registres accessibles au public pour une transparence d'information. On pourra citer une base de données des effets indésirables, un registre regroupant les contrefaçons, les médicaments interdits car non conformes aux critères de qualités ou encore les produits retirés ou suspendus du marché.

Missions restant sous l'égide des membres de l'UEE

Sous la responsabilité de l'UEE	Pour mémoire, sous la responsabilité nationale
<ul style="list-style-type: none"> ● Etablissement et mise en place des règles de BPF/BPD/BPL/BPPV de l'Union ● Règles d'enregistrement et d'expertise des médicaments & dispositifs médicaux 	<ul style="list-style-type: none"> ● La gestion de la propriété intellectuelle et de la protection des données réglementaires (exclusivité des données) ● Contrôle qualité /certification

¹² Encadrement du registre est détaillé dans la décision n°84 (3 novembre 2016) du Conseil de la CEE

¹³ https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/Registry/PMM09/Charts.aspx

- Directives de développement de produits biologiques
- Mise en place de la réglementation concernant les études de bioéquivalence des médicaments génériques
- Harmonisation entre la pharmacopée russe et la pharmacopée de l'UEE
- Mise en place des exigences concernant les articles de conditionnement
- Mise en place des exigences concernant l'étiquetage
- Directives encadrant les médicaments en libre accès.
- La négociation de prix
- Le contrôle de la publicité
- L'Interchangeabilité des formes pharmaceutiques sous forme de pommades, gels et crèmes pour application topique ainsi que comprimés et gélules à action retardée prolongée.
- L'enregistrement des Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (API) en tant que substances actives
- L'attribution des marchés publics

Comme le montre le tableau ci-dessus, bien que les textes réglementaires soient dictés par une institution commune, beaucoup de domaines restent encore sous la responsabilité de chaque état membre de l'UEE. Cependant, pour pouvoir entreprendre des procédures d'enregistrement dans ces pays et ainsi avoir accès à ce marché, les laboratoires pharmaceutiques doivent acquérir la certification de bonne pratique de fabrication spécifique à l'union eurasiatique.

Le certificat de bonne pratique de fabrication eurasien

Un programme de certification des Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) fournit une vérification et une certification indépendantes attestant que les pratiques de fabrication de base et les conditions préalables nécessaires à la mise en œuvre d'un programme efficace d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques (HACCP) de sécurité alimentaire sont respectées.

Il n'y a pas d'accord de reconnaissance entre l'UE et l'Union Eurasiatique. Par conséquent, le certificat BPF eurasiatique doit être obtenu avant la soumission de la demande dans l'état de référence.

Tout d'abord, il convient de mentionner qu'en raison du grand nombre de demandes soumises par de nombreux laboratoires, une file d'attente pour les inspections de BPF est déjà en place et actuellement la prise de rendez-vous pour une inspection de BPF peut prendre 18 mois.

La première étape pour demander un certificat de BPF consiste à demander une inspection en fournissant aux autorités eurasiatiques les documents suivants :

- Un formulaire de demande selon le modèle fourni par les autorités
- Une licence de fabrication valide
- Bien qu'un certificat de BPF délivré par l'autorité du pays où se trouve le site de fabrication soit facultatif pour le dossier, ce document est toutefois souvent demandé par les autorités. En cas d'expiration d'un tel certificat de BPF, une lettre explicative pertinente est acceptée.
- Une procuration selon le modèle fourni par les autorités eurasiennes
- Une copie du document confirmant les droits de procuration
- La liste des médicaments fabriqués ou dont la fabrication est prévue sur le site selon le gabarit établi
- Une lettre avec le consentement du site de fabrication pour effectuer l'inspection de BPF selon le modèle défini
- Une copie de l'état des lieux de l'établissement pharmaceutique (« Site Master File »), cet état des lieux doit contenir une description très détaillée des locaux, des activités réalisées sur le site et du système de qualité mis en œuvre

- Aucun calendrier officiel pour l'inspection de BPF eurasien n'est mis en œuvre, mais compte tenu des informations mentionnées ci-dessus, la durée de la procédure d'obtention d'un certificat de BPF par les autorités eurasiennes peut prendre 6 à 10 mois à partir de la soumission du formulaire de demande jusqu'à l'obtention du certificat de BPF. Les délais peuvent être allongés si la file d'attente des inspections s'allonge. Il est à noter que les autorités s'autorisent le droit de reporter plus tôt ou plus tard leur visite sur le site de fabrication.

En raison de cette forte demande, une prolongation de la période de transition, permettant l'utilisation des certificats de BPF nationaux au lieu de ceux de l'UEE pour les procédures d'enregistrement dans l'UEE était à l'étude par le comité de l'UEE. Il a été ainsi établi une reconnaissance mutuelle pour la période de 2021 à 2024, premièrement en ce qui concerne des certificats de BPF nationaux des États de l'Union économique eurasienne, deuxièmement en ce qui concerne les certificats de BPF de l'Union lors de la modification des fichiers maîtres et de l'extension des certificats d'enregistrement nationaux pour les médicaments fabriqués dans l'UEE et, troisièmement en ce qui concerne l'enregistrement national des certificats de BPF de l'Union pour les médicaments fabriqués dans des pays tiers.

Concernant la reconnaissance des contrôles pharmaceutiques par les différents membres de l'UEE. Des modifications permettront d'éviter la reprise des inspections répétées des fabricants de produits pharmaceutiques par les organismes autorisés des états de l'UEE depuis le 1er janvier 2021. Leur objectif est de réduire les coûts des autorités réglementaires et des fabricants ainsi que d'augmenter la disponibilité des produits pharmaceutiques.

Bien que l'Arménie et le Kirghizistan soient habilités à effectuer des inspections, les autorités russes ne reconnaissent pas les inspections de BPF qu'ils effectuent ; elles ne reconnaissent que les inspections réalisées par les autorités de la Biélorussie et du Kazakhstan. Néanmoins, pour le moment, le Kazakhstan n'a pas la capacité d'effectuer des inspections selon les normes eurasiennes. Par conséquent, pour le moment, la Russie et la Biélorussie sont les seuls pays de l'UEE qui peuvent délivrer des certificats de BPF reconnus par l'ensemble des états membres. Il convient de souligner qu'étant donné le contexte politique très instable en Biélorussie, il est fortement recommandé d'exhorter les autorités russes à effectuer l'inspection.

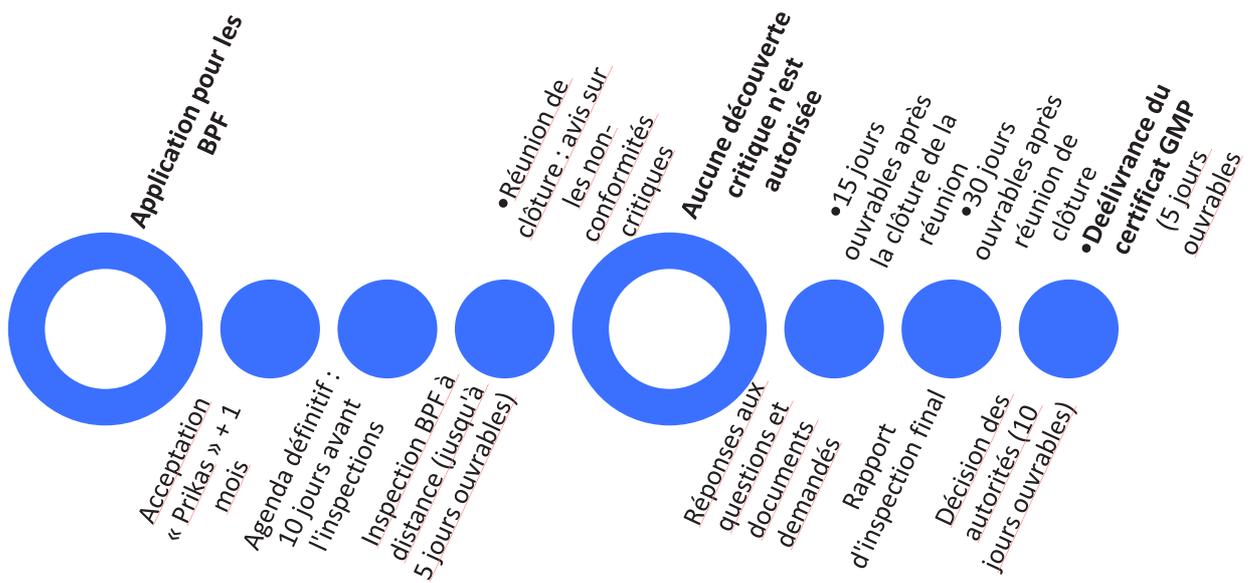
Comparaison entre une inspection BPF au sein de L'EU et en Russie

	Inspection de l'UE	Inspection russe
Organisation de l'inspection	L'organisation d'une inspection concerne un site fabricant dans sa généralité et non des zones prédéterminées.	L'inspection concernera exclusivement ce qui a été renseigné dans le dossier de demande. Par conséquent, le dossier doit être le plus détaillé et bien intégrer toutes les chaînes, produits et équipements utilisés pour produire à destination de la Russie.
Produits concernés par l'inspection	L'inspection va impliquer l'ensemble des médicaments fabricant au niveau du site de fabrication.	Seuls les produits renseignés dans le dossier de demande seront inspectés, aucun autre produit ne pourra être rajouté par la suite et tout nouveau

		produit implique une nouvelle inspection.
Produits pouvant être fabriqués et commercialisés	L'ensemble des produits finis produits sur le site de fabrication inspecté.	Seulement les produits présents dans le dossier de demande et validés à la suite de l'inspection.

Particularité liée à la crise du Covid-19 :

En raison des contraintes sanitaires et des restrictions de voyage, l'UEE autorise les inspections à distance jusqu'en 2024.



Le temps de préparation de l'inspection à distance est beaucoup plus long que pour la visite sur site. Concernant la communication entre le demandeur et l'inspecteur, les outils de communication électronique doivent être préalablement alignés avec l'inspecteur afin de garantir les termes de confidentialité. On peut évaluer entre 10 et 12 mois le temps pour terminer la procédure.

Concernant la préparation des inspections de BPF :

- Mise en place de la communication électronique conformément à la demande de l'inspecteur
- Mise en place d'un stockage cloud efficace et sécurisé
- Mise en place d'une transmission en direct via le partage de bureau
- Préparation de courts métrages vidéo qui ont pour but de confirmer l'existence d'installations et d'outils de fabrication réglementaires et d'illustrer les étapes critiques de la production.

Concernant le partage des documents :

- Le fabricant collecte tous les documents demandés du système qualité pharmaceutique sous forme électronique et les charge dans le stockage en nuage. Les données brutes doivent être téléchargées sous forme électronique.
- Il appartient au demandeur d'organiser les informations transmises. L'application doit permettre à l'inspecteur de se repérer facilement dans les grandes quantités de documents.

- Il est également possible de mettre en œuvre avec l'inspecteur des BPF une transmission en direct des documents via le partage de bureau. Cependant cette méthode nécessite plus de temps pour examiner les documents.
- Lors d'une inspection sur place, il y a généralement une inspection des lieux. Lors de l'inspection à distance, en particulier lors de l'inspection initiale, une courte vidéo ou un film peuvent être fournis. Ces films peuvent être demandés par l'équipe d'inspection pour confirmer l'existence des installations et des outils de production et pour illustrer les étapes critiques de la production.

Pour information, les premières inspections de BPF à distance ont été menées avec succès. Il faut s'attendre à ce qu'à l'avenir l'inspection à distance soit utilisée comme un outil régulier des inspecteurs de BPF russes en plus des inspections sur place après la pandémie de COVID 19.

Procédure d'enregistrement des produits pharmaceutiques en Eurasie

À compter du 1er janvier 2021, la procédure de réglementation des médicaments doit être conforme aux nouvelles règles de l'UEE. La procédure PMR ou DCP sera obligatoire pour un nouvel enregistrement du médicament dans les États membres de l'UEE. Tous les enregistrements nationaux peuvent être renouvelés ou modifiés conformément à la législation nationale du pays jusqu'au 31 décembre 2025. Mais pour maintenir le médicament actuel sur le marché de l'UEE, le demandeur doit mettre à niveau tous ses enregistrements nationaux existants conformément aux lois de l'UEE avant 31 décembre 2025.

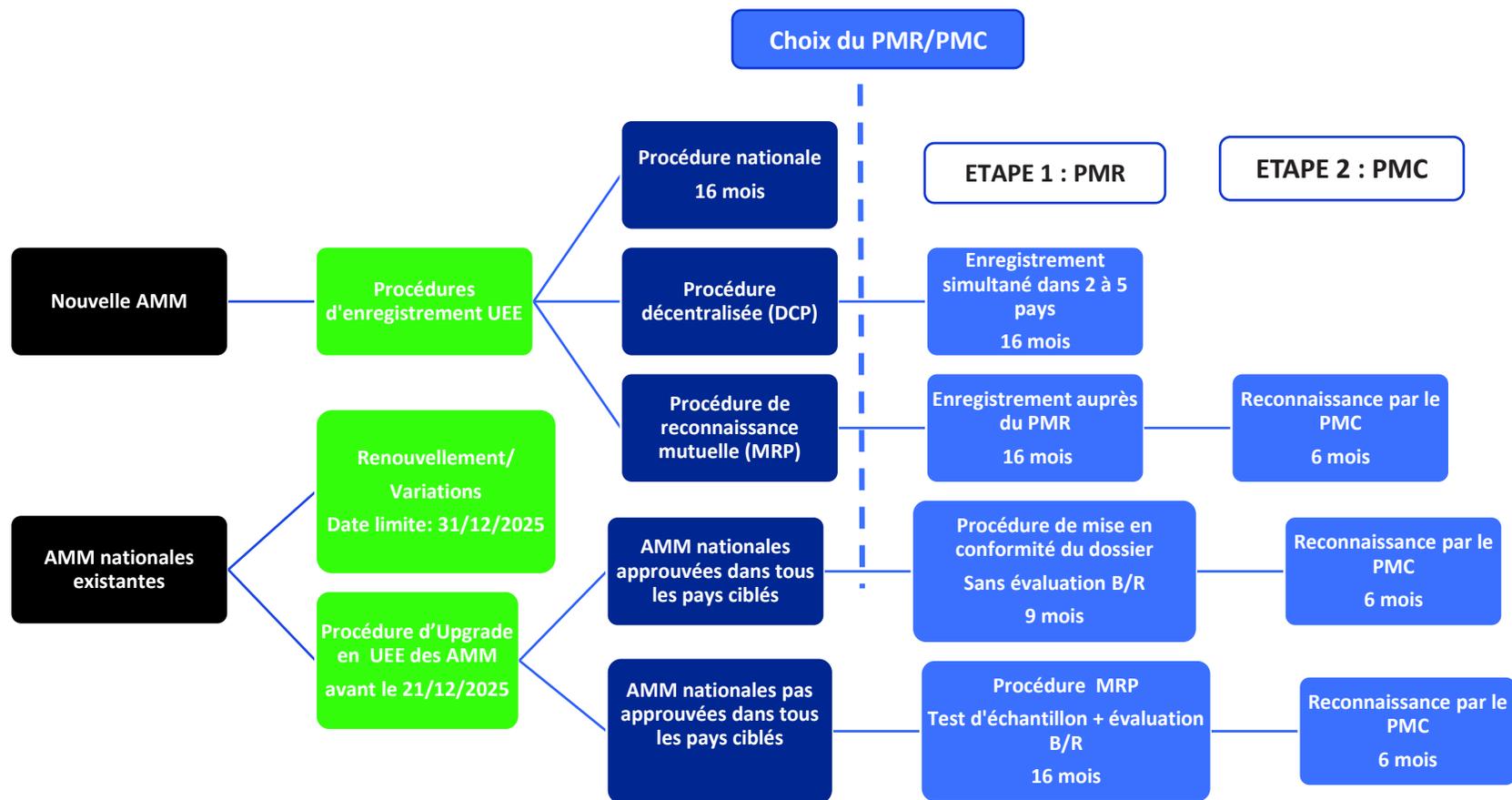


Figure 4 Procédure de la nouvelle réglementation eurasienne

Délais des procédures de la nouvelle réglementation eurasienne *

EUAЕ	MRP	DCP	CP	Procédure de mise en conformité
	305 jours ouvrables sans arrêt d'horloge	395 jours ouvrables sans arrêt d'horloge	Pas disponible pour le moment	100 jours ouvrables sans arrêt d'horloge (avant le 31/12/2025)
Délai sous l'ancienne réglementation *				
Country	Procédure standard		Procédure accélérée	
RU	160 jours ouvrables		90 jours ouvrables	
KZ	210 jours ouvrables		120 jours ouvrables	
BY	180 jours ouvrables		~ 2 mois	

***Ces délais peuvent varier en fonction des demandes**

Figure 5 Tableau comparatif entre les anciennes et la nouvelle réglementation eurasienne des délais de traitement des dossiers

La législation concernant l'enregistrement des médicaments dans l'Union eurasiatique comporte 3 types de procédures différentes, très similaires aux procédures que l'on peut trouver dans l'Union européenne :

- La Procédure de mise à niveau (UP), jusqu'au 31/12/2025
- La Procédure Décentralisée (DCP), pas encore disponible
- La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (PMR)

De plus, tous les enregistrements nationaux accordés peuvent être prolongés par l'intermédiaire d'une procédure de renouvellement et modifiés par le dépôt de variations. Ces variations devront être soumises conformément à la loi nationale du pays jusqu'au 31 décembre 2025.

Lorsque les autorités approuvent le produit, un numéro d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est attribué au demandeur. Concernant le numéro MA, la dernière lettre variera en fonction de l'état de référence et de l'état de reconnaissance. Pour l'état de référence, les lettres sont « PF » et pour les états de reconnaissance - « ПП » et est suivie d'un nom de pays abrégé.

PROCEDURE D'HARMONISATION DU DOSSIER (PROCEDURE DE MISE EN CONFORMITE)

Concernant le dossier, la procédure de mise à niveau dans l'État membre de référence (EMR) et les États membres concernés prend environ 100 jours, sans arrêt d'horloge. Tous les enregistrements nationaux déjà existants de médicaments doivent être mis à niveau jusqu'au 31 décembre 2025.

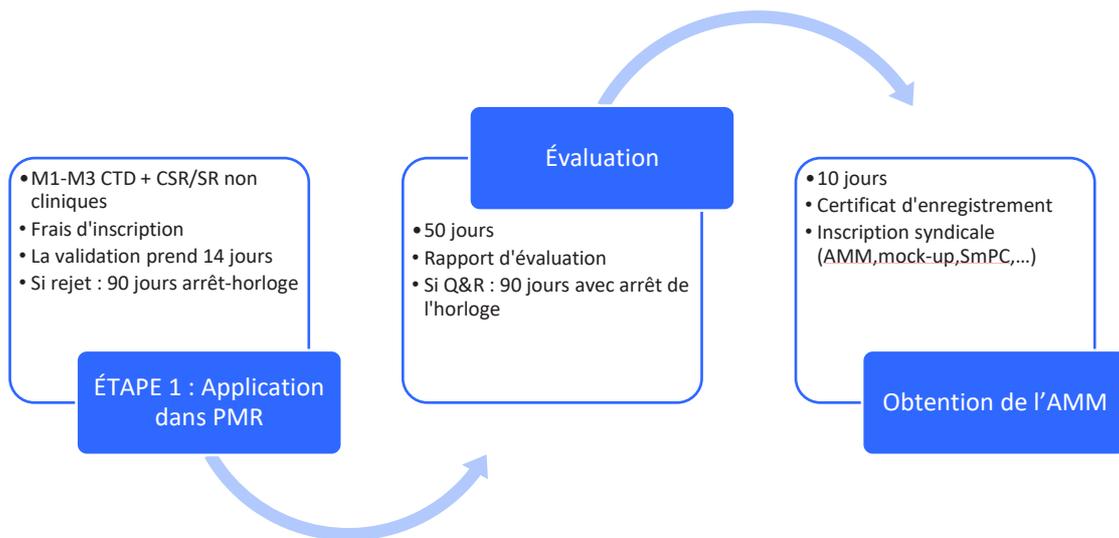


Figure 6 Chronologie de la procédure de mise en conformité

Après 5 ans d'enregistrement dans l'état de référence, un renouvellement supplémentaire peut être nécessaire dans certains cas. Cette procédure de renouvellement prend environ 120 jours et doit être soumise moins de 210 jours avant l'expiration du Certificat d'enregistrement. Dans la procédure de mise à niveau, le dossier de candidature sera d'abord approuvé ou rejeté par le Pays Membre Référent (PMR). Après la décision du PMR, le dossier sera envoyé au Pays Membres Concernés (PMC) pour reconnaissance mutuelle. Au cours de cette procédure, les variations peuvent être soumises avec le dossier de candidature.

Dans les pays où un médicament a été autorisé dans plus d'un état membre, le demandeur choisit l'un d'entre eux comme PMR et soumet une demande à l'autorité compétente de cet État membre. L'autorité compétente du PMR procède à la mise en conformité de l'autorisation de mise sur le marché avec le PMC dans le cadre du PMR. Les médicaments pourraient faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans tous les États membres où le médicament n'avait pas été autorisé avant l'entrée en vigueur de l'accord ou avant le 31 décembre 2020. Toutefois, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament doit être effectuée conformément aux dispositions de la section V dans l'État membre concerné où le produit n'a pas été enregistré.

Etape 1 : Enregistrement auprès du pays référent :



Etape 2 : Enregistrement via la procédure de reconnaissance (100 jours)

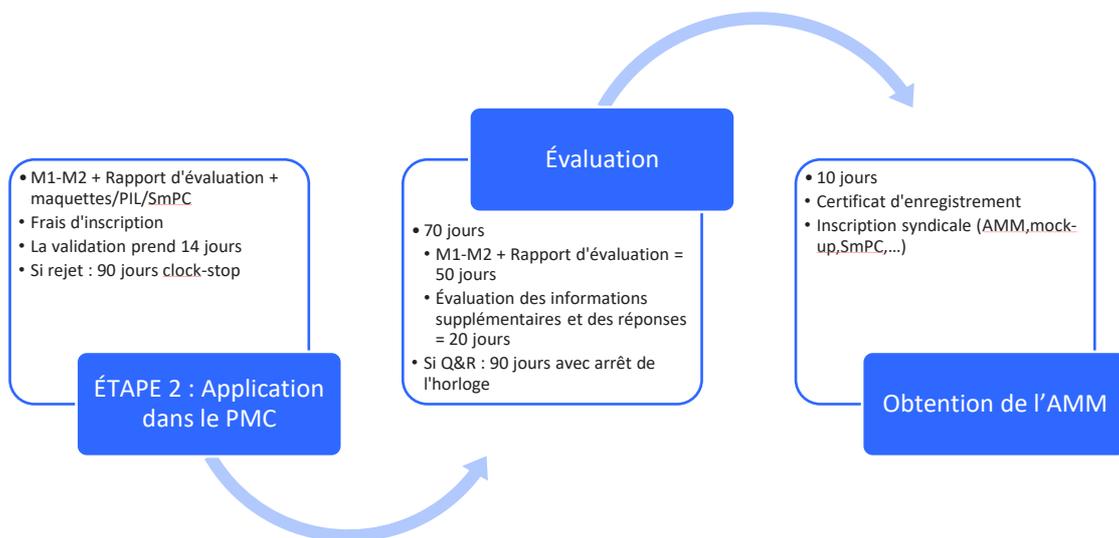


Figure 7 Les différentes étapes de la procédure de mise en conformité des dossiers selon la nouvelle réglementation eurasienne

Le demandeur doit soumettre :

- Un formulaire de candidature au format papier et/ou électronique
- Une confirmation des frais
- M1 à M3 du dossier de demande d'AMM au format électronique
- M4 à M5 du dossier de demande d'AMM sous forme de rapports appropriés
- L'autorité compétente peut demander de fournir des informations supplémentaires

Au cours de cette procédure, le demandeur doit confirmer que les documents et les détails du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché au format CTD :

-sont identiques en contenu au dossier de demande d'AMM enregistré lors du précédent enregistrement national

-Ne contiennent aucun changement affectant la qualité, l'efficacité, la sécurité ou le rapport bénéfice/risque du médicament.

Après l'approbation de la mise à niveau, le temps de transition pour la production et l'importation est de 180 jours. L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée illimitée lorsque le médicament est autorisé dans 3 États membres depuis au moins 5 ans. La validité du certificat d'immatriculation doit être identique dans le PMR et le PMC.

PROCEDURE D'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle prend environ 305 jours sans arrêt de l'horloge.

Cette procédure est effectuée par le PMR (210 jours) conformément aux règles eurasiennes en vue d'accorder une autorisation de mise sur le marché pour un médicament uniquement dans ce PMR. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché du médicament a été accordée dans le PMR au titre du MRP, le demandeur peut soumettre son dossier dans le PMC (100 jours).

Le dossier doit être fourni en grande partie en russe. Ce qui nécessite un travail de traduction conséquent. Et le module 1 est composé de 15 nouveaux documents par rapport à l'ancienne procédure nationale d'enregistrement.

Le choix des États membres de référence (EMR) est laissé libre au demandeur. Cependant, afin de minimiser les risques de refus et d'allongement des procédures, il est conseillé de choisir le pays avec la réglementation la plus stricte, c'est à dire la Russie.

Une fois le dossier validé par le pays de référence et l'AMM délivrée, les documents sont alors soumis par le demandeur aux différents Pays Membres Concernés (PMC). Cependant, le demandeur a la responsabilité d'obtenir l'accès au dossier et aux rapports d'expertise auprès du PMR afin de le fournir au PMC dans un délai de 5 jours.

En cas de conclusion négative émise par l'un des PMC, un comité d'experts se réunit pour évaluer les divergences.

Il est également important de noter qu'une inspection aléatoire peut avoir lieu pendant le processus d'évaluation. Les autorités du PMR peuvent décider de conduire une inspection sur place parallèlement à l'évaluation du dossier. L'autorité disposera de 180 jours après cette inspection pour préparer le rapport d'inspection.

Déroulement de la procédure de reconnaissance mutuelle :

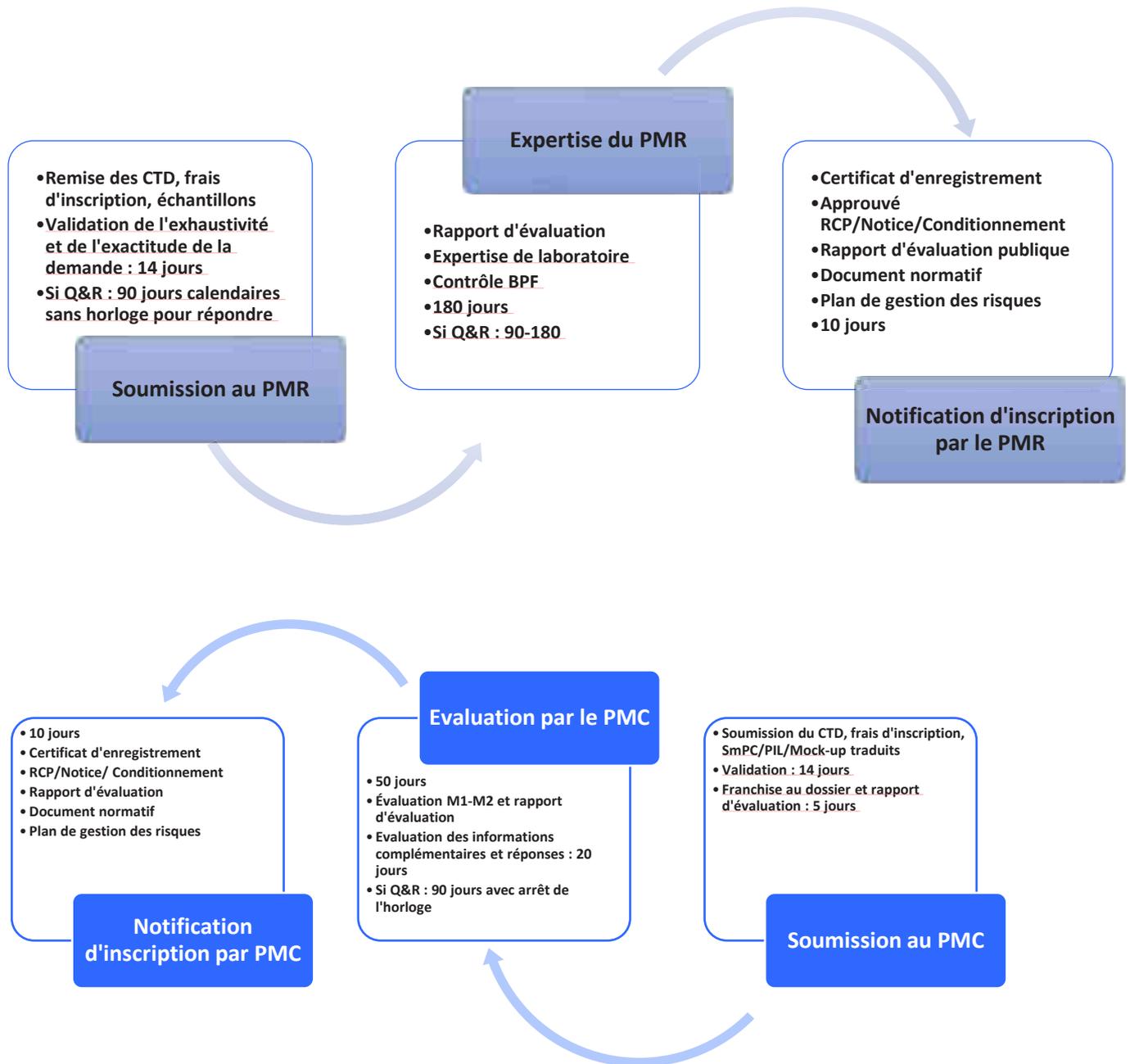


Figure 8 Procédure de reconnaissance mutuelle

DCP : Procédure décentralisée

A noter qu'à l'heure actuelle, cette procédure n'est pas encore applicable.

Cette procédure est effectuée simultanément par plusieurs États membres auprès desquels la demande d'autorisation de mise sur le marché a été introduite. Une États membres de référence est également obligatoire. La procédure décentralisée (DCP) prend environ 395 jours sans arrêt d'horloge.

Le demandeur peut toujours choisir un PMR. Ce pays aura pour mission d'évaluer en priorité les éléments du dossier.

Lors du dépôt du dossier auprès des autorités, le pays référent vérifie la conformité des éléments du dossier dans un délai de 14 jours ouvrés. Pendant cette période, le ou les pays également concernés par la procédure (PMC) vérifient la conformité des éléments du module 1 qui leur sont spécifiques. Une fois le dossier évalué par le PMR, un rapport d'évaluation sera transmis au PMC qui disposera de 30 jours pour l'évaluer. Si le dossier est approuvé, le produit peut être commercialisé dans tous les pays concernés.

Principaux requis (comparatif entre l'UEE et la Russie)

Avant tout, il est important de souligner que l'agrément dans un pays de référence comme les pays européens ou les États-Unis est fortement recommandé pour la facilité d'évaluation de la procédure réglementaire. Pour enregistrer des médicaments dans l'UEE, les exigences diffèrent selon le type de produit pharmaceutique et le fait que le produit a déjà obtenu une AMM dans l'un des États membres. Si le produit a déjà un usage bien établi et que l'efficacité thérapeutique et la sécurité sont reconnues, le demandeur peut utiliser ces données dans le module 2 du dossier d'enregistrement. Cela permettra de justifier le contenu des modules 4 et 5. Le demandeur devra également fournir le rapport de sécurité mis à jour sur les cinq dernières années obtenues dans les pays de l'UEE où le produit est commercialisé.

En ce qui concerne la possibilité d'ajouter un CMS après une procédure de mise en conformité ou de reconnaissance mutuelle, pour le moment aucun texte réglementaire ne mentionne cette possibilité.

Donc il s'agit un autre point essentiel à connaître et à prendre en compte dans cette stratégie réglementaire et commerciale. En effet, l'absence de procédure pour pouvoir rajouter un CMS après l'obtention d'une mise en conformité ou d'un enregistrement pour un produit implique l'impossibilité par la suite de recevoir, pour ce même produit, une AMM dans un autre état membre de l'UEE.

Exigences :

UEE	Russie
Chaque état effectue l'évaluation bénéfico-risques et les avantages avant l'approbation - aucune reconnaissance entre les pays.	RAS
Création d'une pharmacopée eurasiatique (1^{ère} édition)	Pharmacopée russe (14 ^{ème} édition)
Document normatif	Document normatif
RCP spécifique à l'UEE : modèle disponible	RCP russe

Notice spécifique à l'UEE : modèle disponible	Notice en Russe
Article de conditionnement multilingue	Article de conditionnement spécifique à la Russie
Certificat de BPF spécifique à l'UEE	Certificat de BPF russe
Conditionnement spécifique	Conditionnement en russe
Les essais cliniques doivent inclure des sujets et des études provenant des pays de l'UEE.	Essais cliniques locaux
Pas de lettre de nomination spécifique	Lettre de nomination locale spécifique

Figure 9 Tableau comparatif entre les requis exigés par les autorités russes et les autorités eurasiatiques

Concernant les frais de procédures : les tarifs ne sont pas exhaustifs et sont donnés à titre indicatif, ils sont susceptibles d'évoluer, cependant il convient de noter que les tarifs varient en fonction du choix du pays de référence pour les procédures réglementaires ainsi que du type de médicament.

PAYS	TARIFS
RUSSIE	Pour un nouvel examen d'inscription : 325 000 RUB (environ 3 630 EUR) ; Pour la délivrance d'une AMM : 10 000 RUB (environ 112 EUR)
KYRGYZSTAN	Pour un nouvel enregistrement de produit biologique en poudre sèche pour injection : 152845 KGS (env. 1535 EUR)
BIELORUSSIE	Pour l'examen primaire : 204,90 BYN (environ 66 EUR) Pour examen spécialisé : 6 005,50 BYN – 6113 BYN (environ 1935 - 1970 EUR) ; Pour chaque fabricant API supplémentaire : 669 BYN (environ 216 EUR).
ARMENIE	Pour un nouvel enregistrement de produit biologique pour l'état concerné : 1800000 AMD (env. 2888 EUR)
KAZAKHSTAN	Pour l'examen du dossier : voir tableau ci-dessous Pour l'émission MA : 32087 KZT (env. 65 EUR)

Figure 10 Tableau des frais de procédure au sein des pays membres de l'UEE

PAYS : L'ENSEMBLE DES PAYS DE L'UEE **TARIFS**

<p>POUR L'EXAMEN DE LA DEMANDE D'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT</p>	<p>Médicament avec une substance active : 1 579 541 Tenges (3 428,11 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 1 465 769 Tenges (3 181,18 €) <p>Médicament avec plusieurs substances active : 1 702 488 Tenges (3 693,29 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 1 394 870 Tenges (3 025,96 €) <p>Médicament contenant une substance biologique : 1 671 615 Tenges (3 626,32 €)</p> <p>Médicament à base de plante : 863 314 Tenges (1 873,65 €)</p> <p>Plantes médicinales : 827 694 Tenges (1 796,34 €)</p>
<p>POUR L'EXAMEN D'UNE DEMANDE D'UNE MISE EN CONFORMITE</p>	<p>Médicament avec une substance active : 693 346 Tenges (1 504,77 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 661 808 Tenges (1 436,32 €) <p>Médicament avec plusieurs substances actives : 757 022 Tenges (1 643,17 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 725 302 Tenges (1 574,32 €) <p>Médicament contenant une substance biologique : 734 662 Tenges (1 594,64 €)</p> <p>Médicament à base de plante : 630 238 Tenges (1 367,98 €)</p> <p>Plantes médicinales : 626 767 Tenges (1 360,44 €)</p>
<p>POUR L'EXAMEN D'UNE VARIATION D'UN MEDICAMENT</p>	<p>IA : 126 954 Tenges (275,69 €)</p> <p>IB : 976 841 Tenges (2 121,25 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sans avis d'un expert : 510 910 Tenges (1 108,94 €) <p>II : 1 135 006 Tenges (2 463,56 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sans avis d'un expert : 651 539 Tenges (1 414,18 €)

Figure 11 Tableau des frais de procédure au sein des pays membres de l'UEE selon le décret 2016 N° 78 approuvé par le Conseil Economique Eurasiatique

Tarifs appliqués au Kazakhstan : La liste complète et détaillée des frais de procédure au Kazakhstan a été publiée

PAYS : KAZAKHSTAN	TARIFS
POUR L'EXAMEN DE LA DEMANDE D'ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT	<p>Médicament avec une substance active : 748 079 tenges (1 623,93 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 590 192 tenges (1 281,19 €) <p>Médicament avec plusieurs substances actives : 1 401 552 tenges (3 041,05 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 1 121 196 tenges (2 433,90 €) <p>Médicament à base de plante : 323 762 tenges (702,78 €)</p> <p>Plantes médicinales : 315 510 tenges (684,86 €)</p>
POUR L'EXAMEN D'UNE DEMANDE D'UNE MISE EN CONFORMITE	<p>Médicament avec une substance active : 555 610 tenges (1 205,94 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 661 808 tenges (1 436,32 €) <p>Médicament avec plusieurs substances actives : 1 266 959 tenges (2 750,13 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour un second dosage : 929 580 tenges (2 017,80 €) <p>Médicament à base de plantes : 269 257 tenges (584,42 €)</p> <p>Plantes médicinales : 239 933 tenges (520,67 €)</p>
ESTIMATION DU RATION « BENEFICE-RISQUE » D'UN MEDICAMENT	90,000 tenges (195,27 €) par médicament
POUR L'EXAMEN D'UNE VARIATION D'UN MEDICAMENT	<p>Tous types de variation : 194 128 tenges (421,50 €)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sans avis d'un expert : 111 220 Tenges (241,49 €)

Figure 12 Tableau des frais de procédure au Kazakhstan

Concernant les échantillons :

- Le laboratoire doit fournir une quantité d'échantillons de produits finis et des étalons de référence/matériels supplémentaires pour une triple analyse en laboratoire ;
- La durée de vie restante ne doit pas être inférieure à 6 mois ;
- Une autorisation d'importation à recevoir avant l'importation des échantillons.
- Les échantillons doivent être soumis auprès d'un comité d'experts pour analyse. Le nombre d'échantillon à fournir sera déterminé par ce même comité.

Les tests réalisés par les autorités locales sont à la charge du laboratoire. Par exemple, au Kazakhstan ces frais sont de :

KAZAKHSTAN	TARIFS
TESTS EN LABORATOIRE D'UN MEDICAMENT AVEC PLUSIEURS SUBSTANCES ACTIVES	59 550 tenges par produit (129,30 €)
TESTS EN LABORATOIRE D'UN MEDICAMENT A BASE DE PLANTES	21 196 tenges (46,02 €)
TESTS EN LABORATOIRE D'UNE PLANTE MEDICINALE	20 249 tenges (43,98 €)

ÉTIQUETAGE/EMBALLAGE/SÉRIALISATION

Un point important est que le laboratoire doit créer des emballages spécifiques pour chaque pays de l'UEE. Étant donné que le numéro d'enregistrement doit figurer sur l'emballage et qu'il est propre à chaque pays, il est nécessaire de produire un emballage spécifique avec la langue spécifique du pays pour chaque membre de l'UEE. Cet emballage sera en russe, qui est la langue commune à tous les pays, ainsi que dans la langue locale. Cependant, afin de pouvoir vendre le même médicament dans l'union sans avoir à créer un pack spécifique, les pays eurasiens ont harmonisé leurs critères d'étiquetage et d'emballage. Parmi ces critères, on retrouvera :

Pour l'étiquetage :

- Règles d'étiquetage unique pour tous les États d'enregistrement de l'UEE
- Une notice et un RCP spécifiques pour les pays eurasiens. Le modèle est disponible sur le site Web des autorités (le format de structure est similaire à celui de l'UE).
- Langue d'étiquetage : russe + langue officielle de l'État membre (KZ et KG)
- Lors de la soumission, les projets du RCP et de notice doivent être soumis en langue russe.
- Le RCP et la notice doivent être similaires

Pour le suremballage ou les colis secondaires :

- Un pack unique unifié pour tous les états membres est possible

- Langue du package : le russe est obligatoire, les autres langues de l'UEE dépendent des exigences législatives des États membres (actuellement : uniquement KZ)

- Les informations à mentionner sont : Nom commercial, DCI, nom et adresse de fabrication, nom et adresse du titulaire de l'AMM, forme pharmaceutique, dose, principe actif avec concentration, excipient, précaution, conditions de conservation, statut de la prescription, numéro de lot, date de production, date de péremption numéro d'enregistrement

Pour le pack intérieur ou les colis primaires :

- Les informations à mentionner sont : Nom commercial, DCI, nom de fabrication, masse / volume, concentration, numéro de lot, date de fabrication, durée de conservation, numéro d'enregistrement

Concernant les petits emballages avec une zone de texte disponible inférieure à 10 cm², il est permis de ne pas indiquer la DCI, la forme posologique et le nom et le logo du titulaire de l'AMM.

Concernant la sérialisation :

Actuellement, la sérialisation est présente en Russie et elle est en phase de test au Kazakhstan. Mais pour le moment aucun consensus n'a été trouvé entre les pays de l'UEE. Chaque pays doit décider de sa sérialisation.

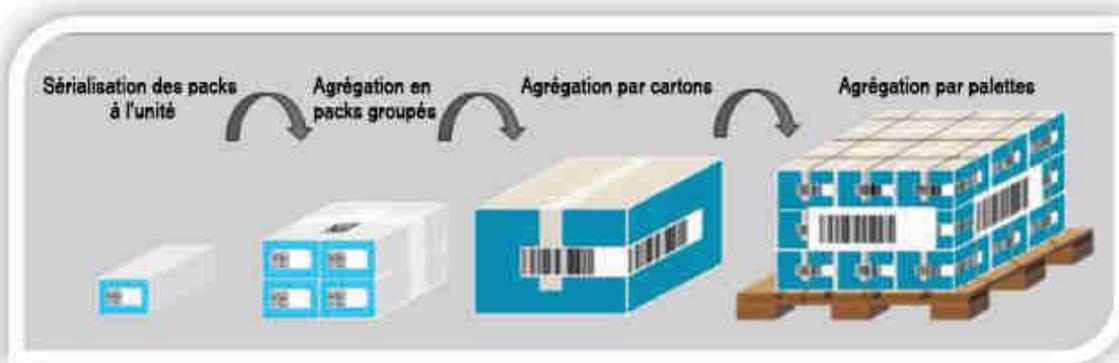


Figure 13 Etape de la sérialisation

Les variations

Une variation est la modification d'un ou plusieurs éléments composant le dossier de l'AMM d'une spécialité pharmaceutique à l'initiative du détenteur de l'AMM ou des autorités. Cela peut concerner la composition du médicament ou bien les informations contenues sur le conditionnement ou les éléments d'informations tels que la notice ou le Résumé des

Caractéristiques Produit. Toute modification quelle qu'elle soit d'un produit pharmaceutique doit être signalée auprès des autorités et par la suite soumise pour approbation.

En fonction de l'impact de cette variation sur le produit, les requis demandés pour la soumission sont plus ou moins importants et la durée d'approbation est plus ou moins longue. De plus, selon les conséquences sur la sécurité d'utilisation du médicament, il peut être demandé au fabricant de stopper la vente du produit le temps de l'évaluation du dossier.

On comprend donc pourquoi la mise en place d'une modification d'AMM et le mode opératoire de soumission de cette modification nécessitent d'être mûrement réfléchis afin d'éviter une rupture de disponibilité du produit concerné sur le marché et par conséquent une perte financière pour le laboratoire.

Au niveau de l'UEE :

Une spécificité importante doit être prise en compte par les laboratoires. En effet, il n'est pas possible pour un laboratoire de solliciter un réenregistrement d'une spécialité pharmaceutique si une demande de variation est en cours pour ce même produit dans le RMS.

Donc il sera essentiel que le laboratoire mette en place une stratégie réglementaire afin d'anticiper les délais d'approbation des variations en cours, voir même, dans certains cas, de reporter le dépôt de soumission de certaines variations. A titre d'exemple, en Russie, l'approbation pour une variation dite « de sécurité » (contre-indication, précaution d'emploi, effet indésirable, ...) peut prendre 8 mois et l'approbation pour une variation concernant les procédures de fabrication et de contrôle peut prendre jusqu'à 1 an. De plus, ces délais peuvent s'allonger pour les médicaments contenant plusieurs principes actifs.

Par conséquent, si un laboratoire ne prend pas en compte cette particularité, il peut être exposé, dans l'attente d'une approbation, à être obligé de suspendre sa production ou même à devoir fabriquer des lots de médicaments spécifiques à la région. Ce qui, dans le cas d'une production initialement prévue à grande échelle et pour le marché mondial, l'exposera à des pertes de temps et d'argent non négligeables.

Une des stratégies possibles pour éviter cet écueil, consiste à prévoir à l'avance la préparation d'un stock de produit suffisamment conséquent qui permettra de continuer à alimenter le marché en attendant l'approbation. Cependant, il conviendra de noter et de tenir compte dans cette stratégie, que seuls les médicaments avec au minimum 80% de leur date de péremption restant encore à courir, peuvent être exportés dans l'UEE.

STRUCTURE DU DOSSIER (CTD : DOSSIER TECHNIQUE COMMUN)

Le 3 août 2017, le Comité de l'Union économique eurasiennne (UEE) a publié les normes pour les soumissions électroniques de l'UEE.

Le Conseil de l'UEE a publié des décisions sur la soumission électronique des demandes de médicaments. Il s'agit notamment des décisions 78 et 79 du Conseil :

- La décision 78 donne des détails et des éclaircissements sur le contenu et la structure des soumissions. Pour les candidats existants, cela impliquera des changements dans les exigences réglementaires. En raison du changement de structure des modules / sections, les applications existantes devront être restructurées pour adapter la nouvelle structure et se conformer aux exigences actuelles. Depuis le 31 décembre 2020, les candidats ne peuvent plus soumettre de nouvelles demandes selon la procédure nationale, celle-ci a été remplacée par la procédure décentralisée (DCP) / la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP).
- La décision 79 donne des détails sur la conformité technique des soumissions électroniques. Des fichiers XML supplémentaires doivent être fournis avec les documents PDF pour une demande de médicament. Le XML du formulaire de demande est connu sous le nom de "R.017" qui contient des informations sur l'entreprise requérante, le produit et la substance. Un deuxième XML « R.022 » contient des informations sur les documents soumis, ainsi que des identifiants spécifiques pour chaque type de document.

Pour toutes les demandes existantes déjà approuvées dans l'un des États membres de l'UEE, les laboratoires doivent commencer à se préparer au passage au format électronique en :

-mettant à jour le contenu et la structure de leur candidature pour être conforme à la décision 78.

-passant les documents au format électronique ou en en créant de nouveaux.

De plus, il est conseillé d'effectuer une soumission initiale de chaque dossier existant sous forme électronique. Si le laboratoire n'a pas de candidature existante et approuvée dans l'un des États membres de l'UEE, il peut désormais démarrer sa candidature directement au format électronique.

Le format eCTD de l'UEE présente des similitudes avec le format eCTD aux normes ICH utilisé en Europe, mais certaines différences subsistent :

- La structure CTD comporte une extension pour des documents spécifiques de l'UEE
- Il faut utiliser des fichiers PDF
- Liens hypertextes intra et inter documents
- Numéros de séquence à quatre chiffres
- Opérateurs du cycle de vie
- Un seul fichier XML pour tous les modules (comprend également le Module 1)
- Aucune structure de dossier définie pour la sortie : à la place, les fichiers de documents (PDF) sont inclus sous forme de code binaire dans le fichier XML
- Aucun critère de spécification et de validation "lisible par l'homme"
- Pour le moment, soumission sur CD/DVD
- A l'heure actuelle aucune traduction anglaise officielle du plan CTD n'a été publiée

Le dossier utilise la structure CTD en 5 modules, avec le module 1 sur papier et en partie électronique et les modules 2 à 5 en version électronique.

➤ Module 1

Le module 1 du CTD décrit les informations administratives et les informations de prescription (par exemple, le formulaire de demande, les informations sur le produit proposé et l'étiquetage), il comprend également le document normatif (ND) et une Instruction d'Utilisation Médicale (IUM) qui sont des spécificités de la région. Le module 1 doit être soumis sur papier et en langue russe.

Le document normatif (ND) :

Selon la définition de la Décision n° 78 « Sur les règles d'enregistrement et d'examen des médicaments à usage médical », le « document normatif » désigne un document établissant les exigences pour le contrôle de la qualité d'un médicament (il contient une spécification et une description des analyses, des procédures et essais ou références y afférentes, ainsi que des critères d'acceptation appropriés pour les attributs de qualité spécifiés, etc.) sur la base de l'évaluation du médicament. Il est approuvé par l'autorité compétente lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament dans l'Union et est destiné au contrôle de qualité après commercialisation du médicament dans l'Union ;

Il convient de noter que le document normatif (ND) n'est pas une invention de l'Union et existait bien avant sa formation.

Dans le cadre de l'enregistrement national, le ND est déterminé conformément à la loi fédérale n° 61 « Sur la circulation des médicaments » comme suit :

La documentation normative désigne un document contenant une liste d'indicateurs de qualité d'un médicament à usage médical déterminée par les résultats d'examens pertinents, les méthodes de contrôle de sa qualité et établie par son fabricant.

La transformation de la documentation normative dans le ND s'accompagne d'une définition plus précise et détaillée du terme. La définition du ND contient des informations importantes sur la composition de ce document. Comme mentionné ci-dessus, le ND comprend un cahier des charges décrivant les indicateurs de qualité, les modalités de leur détermination et les critères d'acceptation. Plus loin dans le corps du ND lui-même, chaque technique analytique utilisée pour déterminer une mesure particulière de la qualité est décrite en détail. Le ND est nécessaire pour l'examen en laboratoire lors de l'enregistrement du médicament et constitue également une instruction pour l'évaluation de la qualité pour les laboratoires dans la période post-enregistrement (par exemple, lorsque le médicament est commercialisé).

Actuellement, les exigences pour le développement du ND sont régies par les principaux documents suivants : -Décision n° 78 « Sur les règles d'enregistrement et d'examen des médicaments à usage médical »- Décision n° 151 « relative à l'approbation des directives pour la préparation d'un document normatif sur la qualité d'un médicament »

Lors de la rédaction du ND, il est important de noter qu'il doit s'appuyer sur les documents présents dans le module 3. Par conséquent, les informations contenues dans le ND ne peuvent pas contredire celles du module 3.

Le ND fait partie du dossier du module 1 (1.5.7) et sera joints au dossier. Il convient de noter qu'à ce jour, des ND approuvés par la fédération de Russie et non par l'UEE ont été acceptés dans le cadre de procédure issue de la nouvelle réglementation eurasiatique, par conséquent les autorités peuvent être flexibles concernant les requis demandés. Cela renvoie à la définition du ND : "Il est agréé par l'autorité compétente lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament dans l'Union et est destiné au contrôle de qualité post-commercialisation du médicament dans l'Union ». La procédure de mise en conformité du dossier avec les exigences de l'UEE n'est pas une procédure d'enregistrement, il est donc impossible de modifier le ND.

L'instruction d'Utilisation Médicale (IUM) :

Ce document regroupe les données informant le patient et les professionnels de santé sur la composition du médicament et les bonnes méthodes d'emploi. Ce document s'ajoute au RCP et à la notice. Les informations requises dans l'IUM varient en fonction du pays mais généralement le document est exhaustif car il est destiné au patient et au professionnels de santé.

➤ Module 2 :

Le module 2 est soumis aux autorités en format électronique CTD. Ce module résume les propriétés chimiques et pharmacologiques du médicament ainsi que les données biologiques, non cliniques et cliniques qui seront expliquées plus en détail dans les modules 3 à 5 du dossier d'enregistrement. Dans ce module, les éléments clés sont liés à la qualité. L'étude clinique et non-clinique apparaîtra également dans ce module ainsi que la synthèse des études pharmacologiques et toxicologiques issues de la littérature ou réalisées lors du développement du produit.

➤ Module 3

Ce module explique les paramètres relatifs à la qualité du médicament. Il contient les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques des substances actives et du produit pharmaceutique fini. La description de la qualité englobe le développement, la fabrication, la stabilité et l'emballage du produit fini. Il décrit également les méthodes mises en place pour caractériser le médicament et contrôler sa qualité jusqu'à sa mise sur le marché. Certaines parties de ce module doivent être traduites en russe.

Le module 3 contient des informations détaillées sur les matières premières et les excipients incorporés dans la formulation du médicament. Si ces substances sont décrites dans la Pharmacopée de l'UEE, le demandeur peut s'y référer. Toutefois, si le produit est décrit dans la Pharmacopée Européenne, le fabricant peut demander qu'un certificat de conformité soit joint au module 3 afin de pouvoir s'y référer.

Nous y trouverons également le document normatif M3, qui contient les éléments en lien avec la qualité du médicament, des attributs et des méthodes de contrôle de la qualité établis par le fabricant, approuvés par les autorités russes et qui ont été validés lors de l'évaluation du contrôle qualité. Le ND est une spécificité des autorités russes et il sera évalué lors du contrôle de la qualité.

Tous les procédés de fabrication doivent être suffisamment détaillés pour que les autorités compétentes puissent procéder aux essais.

➤ Module 4

Le module 4 du dossier CTD présente les études pharmacologiques et toxicologiques. Cette partie doit caractériser la toxicité ainsi que les effets indésirables pouvant survenir lors de l'utilisation du médicament. Les études doivent également établir les propriétés pharmacologiques et la relation dose-effet du médicament. Ce module sera accompagné d'études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

➤ Module 5

Le module 5 eCTD fait référence au cinquième module d'un « document technique commun ». Il fait donc référence à la présentation des rapports d'études cliniques et, dans l'image « triangle CTD », est l'un des modules de base. Le module CTD 5 est le même quelle que soit la géographie, de sorte que les entreprises de n'importe quelle région du monde soumettraient des informations sur les rapports d'études cliniques en utilisant le même format. Le document peut être soumis en anglais ou en russe.

Cependant, le fichier principal du registre (RMP) peut être soumis par voie électronique, mais le résumé doit être sur papier et en russe.

Concernant l'évaluation clinique :

- Toute étude après le 1er janvier 2016 doit inclure des sujets et des études dans les pays de l'UEE
- Les études de bioéquivalence menées après le 1er janvier 2016 doivent être réalisées dans les pays de l'UEE
- L'évaluation clinique doit confirmer toutes les informations pertinentes présentes dans le RCP et la notice.

Requis spécifiques à chaque états membre de l'UEE

Membre	Biélorussie	Arménie	Kazakhstan	Kirghizstan	Russie
IUM	Non	Non	Oui	Oui (format national)	Oui
RCP	Oui	Oui	Non	Oui (format UEE)	Non
Notice	Oui	Oui	Non	Oui (format UEE)	Non
DN	Oui	Non	Oui	Oui (format UEE ou national)	Oui
Temps d'évaluation des renouvellements	Soumission au maximum 1 jour avant l'expiration, Evaluation : 6 à 12 mois.	Soumission à partir de 7 mois avant et jusqu'à la date d'expiration. L'évaluation	Soumission jusqu'à 180 jours après la date d'expiration.	Soumission au maximum 6 mois avant l'expiration. L'évaluation prend en	Soumission au maximum 7 mois avant l'expiration de l'AMM. L'évaluation

		prend 4 à 6 mois.	L'évaluation prend 9 mois.	théorie 6 mois, en pratique jusqu'à 12 mois.	prend jusqu'à 12 mois.
Temps d'évaluation des variations	2 à 4 mois voir 6 si variation s'agissant des méthodes d'analyse	2 à 3 mois	3 à 4 mois	6 mois	Selon variation ainsi que des questions des AC : de 1 à 8 mois
Nombre de sites de Produit-Fini autorisés par dossier d'AMM	Plusieurs	Plusieurs	Un seul	Un seul	Plusieurs
Format des dossiers d'AMM	Format national ou format CTD acceptés	Format national ou format CTD acceptés	Format national ou Format CTD acceptés	Format CTD	CTD-like format depuis le 01/01/2016

PHARMACOVIGILANCE

Le système de pharmacovigilance dans les états membres de l'UEE est réglementé par la décision n° 185 du 29.12.2015 "Sur l'approbation des règles de bonne pratique de pharmacovigilance de L'Union Economique Eurasienne".

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit établir et maintenir le système de pharmacovigilance. A cet effet, une personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (ci-après dénommée " PQVP ") ayant la qualification requise est désignée. Dans le cas où le titulaire d'une AMM ne réside pas dans l'UEE, une personne de contact locale (PCL) sur le territoire des états membres de l'UEE doit être désignée.

Une description détaillée du dossier principal du système de pharmacovigilance (PSMF) et du plan de gestion des risques (PGR) doit être soumise à l'autorité compétente. Le PSMF doit être situé dans les états membres, soit à l'endroit où l'activité principale de pharmacovigilance est exercée, soit à l'endroit où se trouve le QPPV. L'autorité compétente de l'état membre doit être informée de l'emplacement du fichier maître.

Le nom, les coordonnées et le CV de la personne locale de contact (PCL) et de la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance (QPPV) sont soumis dans le cadre de la demande et du dossier d'enregistrement/de renouvellement. Le changement du PCL ou du QPPV est effectué comme une variation de type IA. Les variations sont des actualisations de parties des dossiers d'AMM, qui sont soumises à des réglementations qui se traduisent par des demandes de variations auprès des autorités d'enregistrement. Il existe 3 types de variations

communément désignées IA, IB et II, avec des procédures de soumission et d'évaluation associées.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit générer périodiquement le rapport périodique de mise à jour de la sécurité (PSUR). Le PSUR peut être soumis à l'autorité compétente en russe ou en anglais, avec traduction obligatoire en russe des sections suivantes : résumé, analyse intégrée des bénéfices/risques et conclusions.

La fréquence et les délais de soumission du PSUR sont les suivants :

- Tous les 6 mois à partir de la date d'enregistrement international pendant les 2 premières années ;
- Annuellement pendant les 2 années suivantes ;
- Puis tous les 3 ans.

L'autorité compétente a le droit d'inspecter le système de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM, tant au niveau local que mondial. L'inspection est effectuée pour vérifier la conformité aux exigences de l'UEE en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance de routine comprend les actions suivantes de la part du QPPV ou/et du LCP :

- La maintenance de la base de données de pharmacovigilance ;
- Surveillance 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 des événements indésirables (ci-après dénommés "EI") sur les territoires des États membres de l'UEE à partir de différentes sources (informations provenant des représentants médicaux, demandes directes des médecins et des patients, etc.) ;
- Fournir des informations opportunes aux autorités compétentes des états membres de l'UEE concernant tous les EI à déclarer (voir ci-dessous) ;
- Surveillance de la littérature médicale spécialisée locale ;
- L'obtention d'informations opportunes auprès des autorités compétentes des États membres de l'UEE concernant tous les effets indésirables graves du médicament (invalidité, décès et autres effets indésirables graves). Ces informations peuvent conduire à la mise en place de mesures de minimisation des risques (par exemple, la modification du mode d'emploi) et doivent être diffusées auprès des autorités réglementaires des autres pays ;
- Obtenir des informations rétrospectives auprès des autorités compétentes des États membres de l'UEE afin de constituer un dossier d'enregistrement pour l'enregistrement/le renouvellement du médicament dans d'autres pays ;
- Fournir des informations opportunes aux autorités compétentes des États membres de l'UEE concernant le manque d'efficacité du médicament dans le traitement d'affections mettant en danger la vie du patient, de situations d'urgence et de situations dans lesquelles l'absence d'effet peut menacer la vie du patient ;
- Soumission du PSUR selon les délais approuvés ;
- Coopération avec les autorités compétentes et d'autres entités sur différentes questions liées à la pharmacovigilance ;

- Soumission du PGR (plan de gestion des risques) pendant l'enregistrement/le renouvellement des médicaments, en cas de changements nécessitant un nouvel enregistrement, en cas d'émergence/identification de nouveaux risques, à la demande de l'organisme de réglementation ;
- Formation des délégués médicaux et des autres employés du titulaire d'AMM sur le territoire des États membres de l'UEE ;
- Participation à l'audit du système de pharmacovigilance par les autorités compétentes des États membres de l'UEE.

Les délais du laboratoire détenteur de l'AMM pour la soumission d'informations sur les EI :

- Signalement des effets indésirables grave sur le territoire d'un état membre de l'UEE : dans les 15 jours calendaires suivant la réception de l'information ;
- Signalement d'une réaction indésirable sur le territoire d'un l'État membre de l'UEE : dans les 15 jours civils à compter de la survenue de l'événement ;
- Signalement d'une réaction indésirable grave et inattendue au médicament expérimental sur le territoire d'un l'État membre de l'UEE, identifiée lors d'essais cliniques, si elle a entraîné le décès ou la mise en danger de la vie du patient : dans les 7 jours civils à compter de la date de réception de l'information ;
- Pour les autres cas de réaction indésirable grave et inattendue au médicament expérimental sur le territoire d'un l'État membre de l'EEU : jusqu'à 15 jours civils à compter de la date de réception de l'information ;
- Signalement d'une réaction indésirable grave et inattendue survenue en dehors d'un l'État membre de l'UEE et ayant entraîné la mort et (ou) mis en danger la vie du patient : dans un délai de 15 jours civils à compter de la date de réception de l'information.

CONCLUSION

La mise en place de l'Union Economique Eurasienne (UEE) a de nombreuses conséquences sur les échanges de toute nature dans les différents pays qui la composent. Tous ces types d'échanges ont été soumis à de nouvelles réglementations les obligeant à se conformer à de nouvelles règles.

Dans le cas des médicaments, une grande partie du système a été revue et harmonisée, ce qui a entraîné une augmentation des exigences et une complexification des règles régissant l'accès des médicaments au marché de l'UEE. Le principal enjeu découlant de ces évolutions réglementaires est l'obtention d'un certificat de BPF afin de pouvoir engager les démarches eurasiennes. Le deuxième grand enjeu est la maintenance des fichiers AMM existants par la « Procédure de mise à jour ».

Néanmoins, le règlement de l'UEE est une opportunité d'avoir un marché commun de médicaments de haute qualité, sûrs et efficaces dans toute l'Union.

Veillez noter que les informations présentes dans cette thèse sont une interprétation stricte des textes légaux, les belles interprétations viendront avec les expériences des autorités. Ce travail permet une vision globale des textes juridiques, sous entendant que les interprétations plus fines de ces textes viendront avec les expériences des autorités.

Le président russe Vladimir Poutine a annoncé que son objectif ultime était d'étendre l'Union Economique Eurasienne à tous les états post-soviétiques, mais cela exclurait nécessairement les trois états baltes (Lituanie, Lettonie et Estonie) qui ont déjà rejoint l'Union européenne. Le Tadjikistan, l'Ouzbékistan, la Géorgie, la Moldavie, l'Ukraine et la Turquie se sont chacun vu offrir l'adhésion à l'UEE. Cependant, la Géorgie, la Moldavie, l'Ukraine et la Turquie ont plutôt exprimé le souhait d'une adhésion à l'UE. Et de plus, les régions sécessionnistes pro-russes de Géorgie, de Moldavie et d'Ukraine ont toutes pris des mesures pour s'intégrer à l'UEE. Ces deux unions économiques sont, en effet, enfermées dans une compétition pour l'intégration économique de l'Europe de l'Est. Les événements récents en Ukraine illustrent bien toute l'instabilité et la complexité de cette région.

Annexe 1 : Requis du Module 1

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

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

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

MODULE 1: ADMINISTRATIVE INFORMATION

I.0. Cover letter (as in CTD)

I.1. Table of Contents

I.2. General documentation

1.2.1. Application for marketing authorization for a medicinal product

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.5. Quality documents

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

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

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

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

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

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

1.6. Manufacturing process documents

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.7. Information about the Experts

1.7.1. Information (brief summary) about the Quality Expert

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

1.7.3. Information (brief summary) about the Clinical Expert

1.8. Specific requirements for Different Types of Applications

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

1.8.2. Information relating to Clinical Trials, where applicable

1.8.3. Tabulated list of clinical trials, where applicable

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliographie

1. <https://www.businessfrance.fr/kazakhstan-l-importation-de-medicaments-au-kazakhstan-a-augmente-de-33-sur-les-8-premiers-mois-2017>
2. Vercueil Julien. « L'Union Économique Eurasiatique. Au-Delà de L'intégration Formelle », Revue d'études comparatives Est-Ouest, 2017/3-4 (N° 48), p. 277-302. DOI : 10.3917/receo.483.0277. URL : <https://www.cairn.info/revue-revue-d-etudes-comparatives-est-ouest1-2017-3-page-277.htm>
3. Décision du Conseil de la Commission économique eurasienne du 03.11.2016 n° 78 (éd. 23.12.2020) "Sur les règles d'enregistrement et d'expertise des médicaments à usage médical".
4. Décision du Conseil d'administration de la Commission économique eurasienne du 07.09.2018 n° 151 « relative à l'approbation des lignes directrices pour la préparation d'un document réglementaire sur la qualité d'un médicament »
5. Decision n°12 of the Supreme Council of the Eurasian Economic Union of 2020 [En ligne]. Sect. On the strategic orientations for the development of Eurasian economic integration until 2025, 12 janv 12, 2021 p. 61. Disponible sur: https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01428320/err_12012021_12
6. The Treaty on the Eurasian Economic Union is effective [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2015 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eurasiancommission.org/en/nae/news/Pages/01-01-2015-1.aspx>
7. Lahitette Laurie. Création d'un marché pharmaceutique commun au sein de l'union économique eurasiatique (UEEA). Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. ffdumas-03323131
8. Ministry of Health of the Republic Kazakhstan. On approval of the rules for the examination of medicines and medical devices [En ligne]. Dec 27, 2022. Disponible sur: https://www.ndda.kz/category/normativno-pravovye_akty

9. Les Nouvelles Economiques de l'Eurasie du 15 avril 2022. (2022, 19 avril). Direction générale du Trésor. <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2022/04/19/les-nouvelles-economiques-de-l-eurasie-du-15-avril-2022>

10. ANSM. (2019, 6 mai). *GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION*. ansm.sante.fr. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>

11. Order No. KR DSM-7 on Fixation of Fees for Services, Implemented by the Entities of State Monopoly

12. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°55 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2018 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 55 juin 14, 2018 p. 27. Disponible sur: https://docs.eaeunion.org/_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.aspx?siteid={e1f13d1d-5914-465c-835f-2aa3762eddda}&webid=9260b414-defe-45cc-88a3-eb5c73238076&docguid=571c21b2-672b-4eba-8222-fa10bcf61016&lcid=1033&type=document

13. Eurasian Economic Union : General Information [En ligne]. Eurasian Economic Union. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.eaeunion.org/?lang=en#about>

14. Eurasian Economic Union [En ligne]. Cratia. 2015 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://cratia.com/en/countries/evrazijskij-ekonomicheskij-soyuz/>

15. Appendix to the council's decision [En ligne]. août 13, 2021 p. 109. Disponible sur: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0114809/ria_13082021_att.pdf

16. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision n°34 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 2021 on Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. 34 avr 23, 2022 p. 5. Disponible sur: https://docs.eaeunion.org/docs/en-us/01229234/err_17052021_34

17. Legal Portal : Draft Decision of the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission On Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicines for Medical Use [En ligne]. Eurasian Economic Commission. 2021 [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: https://docs.eaeunion.org/ria/en-us/0104808/ria_13082021

ⁱ <https://www.donneesmondiales.com/europe/russie/economie.php>