



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

PhN 2002/29  
Double 29

T/Ph/N/2002/29

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I  
2002

FACULTE DE PHARMACIE

LE NOUVEAU MARCHE PHARMACEUTIQUE EUROPEEN:

IMPLICATIONS REGLEMENTAIRES DE  
L'ELARGISSEMENT DE L'UNION EUROPEENNE  
AUX PAYS D'EUROPE CENTRALE ET ORIENTALE,  
CHYPRE, MALTE ET LA TURQUIE

26 16276

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 6 mai 2002



pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Emilie NIEDERCORN  
née le 24 février 1978

Membres du Jury

Président: M. Philippe Maincent, Professeur de Pharmacie Galénique

Juges: M. Jean-Pierre Osselaere, Docteur en Sciences Pharmaceutiques  
M. Filip Mussen, Pharmacien

BU PHARMA-ODONTOLOGIE

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A L'AUTEUR »



A notre Président,

Philippe Maincent  
Professeur de Pharmacie Galénique

Merci de vous être intéressé à ce sujet de thèse et d'avoir accepté la présidence de ce jury.  
Merci aussi pour votre disponibilité et vos conseils précieux au cours de ce travail.

A nos juges,

**Jean-Pierre Osseleare,**  
Docteur en Sciences Pharmaceutiques  
Professeur associé

Et

**Filip Mussen,**  
Pharmacien

Merci de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie du jury de thèse.

A Jean-Pierre Osselaere pour m'avoir transmis son intérêt pour les Affaires Réglementaires

A Brian White-Guay et Filip Mussen pour m'avoir fait confiance et accueilli dans leur équipe.

A tous les membres du département RAE et tout particulièrement Mme Krassi Ouromova qui m'a communiqué avec enthousiasme son expérience dans les affaires réglementaires concernant les Pays d'Europe Centrale et Orientale.

A tous les managers des Pays d'Europe Centrale et Orientale, le personnel des Autorités compétentes des pays candidats et de la Commission européenne, pour leur aide lors de mes démarches de recherche.

A ma famille pour son soutien et sa confiance tout au long de mes études.

# SOMMAIRE

JB 26178

## I. La construction européenne et le processus d'élargissement

- A. Les racines de l'Union européenne**
- B. La construction de l'Union européenne**
- C. Les principes fondamentaux**
- D. Les élargissements successifs**
  - 1. De 1973 à 1995
  - 2. Élargissement aux Pays d'Europe Centrale et Orientale, Chypre, Malte et la Turquie
- E. Conclusion**

## II. Présentation des pays candidats à l'accession

- A. Données historiques**
- B. Situations géographique et économique**
- C. Conclusion**

## III. Préparation à l'accession à l'Union européenne



- A. Implémentation de l'acquis communautaire**
  - 1. Définition de l'acquis communautaire
  - 2. Législation pharmaceutique
  - 3. Propriété intellectuelle
- B. Travail de coopération avec l'Union européenne : le PERF**
  - 1. Présentation du PERF
  - 2. PERF I
  - 3. PERF II
  - 4. Conclusion
- C. CADREAC: Adaptation aux systèmes d'enregistrement européens et mise en place de processus transitionnels**
  - 1. Présentation de la Collaboration
  - 2. CADREAC : procédures de reconnaissance: théorie et pratique
- D. Préparation à l'élargissement au sein des industries pharmaceutiques**
  - 1. L'harmonisation des dossiers
  - 2. Mise à jour des dossiers
  - 3. Conclusion
- E. Conclusion**

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Dates clés de la Construction européenne	6
<b>Figure 2:</b> Dates clés de l'élargissement de l'Union européenne	8
<b>Figure 3:</b> Dates d'introduction des candidatures à l'Union européenne	9
<b>Figure 4:</b> Carte de l'Union européenne et pays candidats	17
<b>Figure 5:</b> Répartition de la population au sein des pays candidats en 2000	18
<b>Figure 6:</b> Superficie des pays candidats	19
<b>Figure 7:</b> Densité de population (habitants au km <sup>2</sup> ) en 2000	20
<b>Figure 8:</b> Produit Intérieur Brut par habitant aux prix courants en € en 1996 et 2000	21
<b>Figure 9:</b> Evolution du marché pharmaceutique entre 1998 et 2000	22
<b>Figure 10:</b> Temps théorique de la procédure pour chaque pays	96
<b>Figure 11:</b> Nombre de demandes d'AMM selon la procédure simplifiée de reconnaissance de la PC au 31 novembre 2000	99
<b>Figure 12:</b> Taux d'utilisation de la procédure CADREAC	100
<b>Figure 13:</b> Comparaison des durées net de la procédure CADREAC: enquête 1999 / enquête 2001 / théorie	101
<b>Figure 14:</b> Taux de satisfaction vis à vis de la procédure et de la transparence et du dialogue, d'après l'enquête EFPIA 2001	102
<b>Figure 15:</b> Bilan de la procédure simplifiée de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle dans les Républiques tchèque et Slovaque	105
<b>Figure 16:</b> Temps théorique de la procédure dans chaque pays	109

# LEXIQUE

<b>ADPIC</b>	Accords sur les aspects de Droit de Propriété Intellectuelle et Commerciale touchant au commerce
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>BEI</b>	Banque Européenne d'Investissement
<b>BG</b>	Bulgarie
<b>BPC</b>	Bonnes Pratiques Cliniques
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPL</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire
<b>BPR</b>	Bonnes Pratiques Réglementaires
<b>BSE</b>	Bovine Spongiform Encephalopathy
<b>CADREAC</b>	Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries
<b>CADREAC-CMS</b>	CADREAC Concerned Member States
<b>CAEM</b>	Conseil d'Assistance Economique Mutuelle
<b>CCP</b>	Certificat Complémentaire de Protection
<b>CECA</b>	Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier
<b>CEE</b>	Communauté Economique Européenne
<b>CEEA</b>	Communauté Européenne de l'Energie Atomique
<b>COMECON</b>	Council for Mutual Economic Aid (= CAEM)
<b>CPMP</b>	Committee of Proprietary Medicinal Product)
<b>CPP</b>	Certificate of Pharmaceutical Product
<b>CSP</b>	Comité des Spécialités Pharmaceutiques (= CPMP)
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>CUP</b>	Convention d'Union de Paris
<b>CVMP</b>	Committee of Veterinary Medicinal Product
<b>CY</b>	Chypre
<b>CZ</b>	République tchèque
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DG</b>	Direction Générale
<b>DMF</b>	Drug Master File
<b>EE</b>	Estonie
<b>EFPIA</b>	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
<b>EGA</b>	European Generic medicines Association
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>EudraNet</b>	European Union Drug Regulatory Authorities Network
<b>EudraTrack</b>	Système de suivi des procédures d'AMM des médicaments délivrées par les Etats membres via la procédure de reconnaissance mutuelle.
<b>EudraWatch</b>	Base de données de pharmacovigilance permettant la gestion et la transmission des rapports de cas d'effets indésirables suspectés d'avoir été provoqués par des médicaments à usage humain.
<b>HU</b>	Hongrie
<b>ICH</b>	International Conference of Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
<b>IFI</b>	Institutions Financières Internationales
<b>INN</b>	International Non-proprietary Name
<b>ISPA</b>	Instrument Structurel de Pré-Adhésion

<b>IT</b>	Information Technology
<b>LT</b>	Lituanie
<b>LV</b>	Lettonie
<b>MRL</b>	Maximum Residue Limits
<b>MRFG</b>	Mutual Recognition Facilitation Group
<b>MRP</b>	Mutual Recognition Procedure
<b>MT</b>	Malte
<b>NTA</b>	Notice to Applicants (= Avis aux demandeurs)
<b>OGM</b>	Organismes Génétiquement Modifiés
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OTAN</b>	Organisation Trans-Atlantique Nord
<b>PC</b>	Procédure Centralisée
<b>PERF</b>	Pan European Regulatory Forum
<b>PHARE</b>	Poland and Hungary Assistance for the Restructuring of the Economy
<b>PIB</b>	Produit Intérieur Brut
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
<b>PNAA</b>	Programme National pour l'Adoption de l'Acquis
<b>PL</b>	Pologne
<b>PRM</b>	Procédure de Reconnaissance Mutuelle (= MRP)
<b>PSUR</b>	Periodic Safety Updated Report ou rapport de sécurité périodique actualisé
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RO</b>	Roumanie
<b>RTVN</b>	République Turque de Chypre Nord
<b>SAPARD</b>	Programme spécial d'adhésion pour l'agriculture et le développement rural.
<b>SI</b>	Slovénie
<b>SIDC ou SUKL</b>	State Institute for Drug Control
<b>SK</b>	Slovaquie
<b>TRIPS</b>	Trade-Related aspects of Intellectual Property rights (= ADPIC)
<b>TSE</b>	Transmissible Spongiform Encephalopathies
<b>TR</b>	Turquie
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>USR</b>	Urgent Safety Restriction
<b>URSS</b>	Union des Républiques Socialistes Soviétiques
<b>VMRFG</b>	Veterinary Mutual Recognition Facilitation Group
<b>WPEx</b>	Working Party Expert
<b>WPO</b>	Working Party Observator

## **INTRODUCTION**

# INTRODUCTION



Une nouvelle étape de la construction européenne est annoncée: il s'agit de son futur élargissement à treize pays candidats: les Pays d'Europe Centrale et Orientale (PECO), Chypre, Malte et la Turquie. Cette accession, conditionnée par les situations économiques, sociales et politiques des ces pays, modifiera certainement les caractéristiques du marché pharmaceutique européen, dont l'extension vers la zone Est du continent constitue un défi considérable.

Les enjeux sont élevés puisque cet événement implique l'application des règles fondamentales de l'Union européenne dans les futurs Etats membres: un haut niveau de protection de la santé publique devra être assuré ainsi que la libre circulation des produits pharmaceutiques. Un environnement réglementaire européen de qualité permettra de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces médicaments.

Dans cette perspective, trois éléments paraissent fondamentaux:

- L'intégration de l'acquis communautaire et sa bonne application.
- La mise en place des procédures d'enregistrement européennes.
- La mise à jour des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments.

Parallèlement à cela, l'alignement des règles de Propriété Intellectuelle constitue un préalable indispensable à la libre circulation des médicaments.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier l'implication de l'élargissement de l'Union européenne dans le domaine pharmaceutique et de présenter les systèmes mis en place pour faciliter la préparation à l'accession. Il permettra également de faire un état des avancées réalisées par chaque pays candidats en 2002.

A ces fins, les étapes de la construction européenne jusqu'au processus d'élargissement seront développées. Puis un gros plan sur les caractéristiques historiques, géographiques et économiques de ces pays sera réalisé.

La troisième partie sera focalisée sur les éléments clefs permettant la préparation à l'accession: nous nous intéresserons au niveau d'intégration de l'acquis communautaire dans les secteurs de la pharmacie et des droits de Propriété Intellectuelle. Les activités du forum PERF, ainsi que la collaboration CADREAC seront présentés. Enfin nous évoquerons le point de vue des industriels et leurs rôles dans le processus d'élargissement.

# I

## **LA CONSTRUCTION EUROPEENNE ET LE PROCESSUS D'ELARGISSEMENT**

## **I. La construction européenne et le processus d'élargissement**

L'Union européenne constitue une association économique et politique de quinze pays situés sur le continent européen: l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, les Pays Bas, le Portugal, le Royaume-Uni et la Suède.

Elle se différencie des autres organisations internationales par son modèle d'intégration qui va au-delà de la coopération traditionnelle entre états, ces derniers ayant délégué une partie de leur souveraineté nationale au niveau communautaire.

Ce chapitre nous permettra de découvrir les racines de l'Union européenne, d'en retracer sa construction, de rappeler ses principes fondamentaux et finalement de se focaliser sur le processus d'élargissement.

### **A. Les racines de l'Union européenne**

Le concept d'Union s'est développé au cours de l'histoire à partir de trois grands mythes<sup>1</sup>:

- **Le Mythe de l'Empire Universel**, caractérisé par la puissance, la sécurité, la gloire impériale. Cet empire est placé sous l'arbitrage d'un souverain omnipotent ou sous la domination d'un peuple et de son chef. (cf. Charlemagne, Napoléon 1er, le Saint Empire, les tentatives des Habsbourg)
- **Le Mythe de l'Union pacificatrice**, avec ses promesses de prospérité et de progrès (cf. Sully, Kant, Saint-Simon, Briand, Monnet)
- **Le Mythe de la Communauté des valeurs et de la culture**, de la Respublica Christiana à la République des lettres des XVII et XVIII<sup>èmes</sup> siècles.

Ainsi au XVIII<sup>ème</sup> siècle, Kant et Saint-Simon exprimaient déjà leurs théories d'Union:

*"[...] l'état de paix ne peut être ni instauré ni garanti sans un traité des peuples entre eux." Kant (1724-1804)*

*"[...] Rassembler les peuples d'Europe en un seul corps politique en conservant à chacun son indépendance nationale." Saint-Simon (1760-1825)*

Bien avant eux, Charlemagne fut certainement le premier à concrétiser ces idées d'Union européenne. Ainsi en 799, le poète Angilbert le présentait comme étant le «Père de l'Europe»<sup>2</sup>.

En effet, suite à la victoire de Charles Martel, en 732 à Poitiers, la création de l'Empire Carolingien constitua une première ébauche de l'Europe. Même si tous les peuples européens n'en faisaient alors pas partie, l'Empire carolingien préfigurait, par certains aspects, de ce qu'allait devenir l'Europe. Deux caractères principaux sont à souligner :

- son ouverture vers le Nord et l'Est, tout en aspirant à réunir l'ensemble des territoires qui, en Occident, faisaient jadis partie de l'Empire romain.
- sa diversité interne linguistique et ethnique.

Ainsi l'espace carolingien établit les bases de la première unification européenne. Cependant, en 843, le partage de Verdun divisera l'Empire en trois entités dont chacune connaîtra sa propre évolution.

Puis du XII au XIV<sup>ème</sup> siècle, l'unification spirituelle au sein de la *Republica Christiana* contre-balança l'extrême morcellement géopolitique de l'Europe.

Divers réseaux européens résistèrent également aux déchirures politiques au fil des siècles. Citons notamment les réseaux de pèlerinages, les réseaux des marchands et des banquiers, les réseaux des Universités.

L'idée d'unification étant bien présente, les modèles d'Union se développèrent. Le fédéralisme en est un exemple ; il fut décrit notamment par trois grands penseurs : Johannes Althusius (1557-1638), Montesquieu (1689-1755), Pierre-Joseph Proudhon (1809-1865). Leur réflexion porta sur l'art de conjuguer l'unité et la diversité ainsi que sur les différents principes du fédéralisme :

- L'immédiateté (chaque niveau de pouvoir possède son autonomie de compétence pleine et entière sans délégation de pouvoir, ni d'en haut ni d'en bas)
- La suppléance (l'échelon supérieur prête secours à l'échelon inférieur pour tout ce que ce dernier n'est pas en mesure d'assurer efficacement lui-même)
- La subsidiarité (qui répartit les compétences, au meilleur niveau d'efficacité, et toujours au plus proche des intéressés)

Le modèle fédéraliste a été appliqué notamment au sein de la Confédération des trois cantons suisse (1251), la Confédération des Provinces Unies des Pays Bas (1648), et l'Allemagne (depuis 1806). Ils représentent des modèles essentiels pour l'histoire européenne.

Ainsi l'idée d'Union européenne semble prendre ses racines il y a très longtemps. Nourrie des divers modèles et évolutions historiques, elle ne se concrétisera qu'après la seconde guerre mondiale, répondant à une volonté commune de pacification du continent européen.

## **B. Construction de l'Union européenne**

L'idée d'une construction européenne a de nouveau émergé après la première guerre mondiale dans l'optique d'une réconciliation franco-allemande. Mais à cette époque le projet a avorté. Il a fallu attendre la fin de la seconde guerre mondiale pour qu'elle resurgisse réellement dans les esprits, décidés à installer la paix définitivement sur le continent européen, et à réunir les peuples européens dans un contexte de guerre froide oppressant.

La première communication sur ce sujet eut lieu en mai 1948, lors du Rassemblement à La Haye de 800 personnalités: dans le célèbre discours "le Message aux européens" <sup>3</sup>, fut présentée l'idée de réunion des états européens dans un ensemble structuré, les états membres mettant en commun leurs efforts, coordonnant leurs politiques afin d'éviter une nouvelle guerre : cet ensemble comporterait une Assemblée Parlementaire élue au suffrage universel direct et les états accepteraient de confier leurs pouvoirs et compétences à l'organisation. Ce transfert de souveraineté constitue un nouveau principe, plutôt révolutionnaire, reposant totalement sur l'intégration, et dans lequel les décisions sont prises à la majorité.

### Message aux Européens - La Haye

*"L'Europe est menacée, l'Europe est divisée, et la plus grave menace vient de ses divisions.*

*Appauvrie, encombrée de barrières qui empêchent ses biens de circuler, mais qui ne sauraient plus la protéger, notre Europe désunie marche à sa fin. Aucun de nos pays ne peut prétendre, seul, à une défense sérieuse de son indépendance. Aucun de nos pays ne peut résoudre seul les problèmes que lui pose l'économie moderne. A défaut d'une union librement consentie, notre anarchie présente nous exposera demain à l'unification forcée, soit par l'intervention d'un empire du dehors, soit par l'usurpation d'un parti du dedans.*

*L'heure est venue d'entreprendre une action qui soit à la mesure du danger.*

*Tous ensemble, demain, nous pouvons édifier avec les peuples d'outre-mer associés à nos destinées, la plus grande formation politique et le plus vaste ensemble économique de notre temps. Jamais l'histoire du monde n'aura connu un Si puissant rassemblement d'hommes libres. Jamais la guerre, la peur et la misère n'auront été mises en échec par un plus formidable adversaire.*

*Entre ce grand péril et cette grande espérance, la vocation de l'Europe se définit clairement. Elle est d'unir ses peuples selon leur vrai génie, qui est celui de la diversité, et dans les conditions du vingtième siècle, qui sont celles de la communauté, afin d'ouvrir au monde la voie qu'il cherche, la voie des libertés organisées. Elle est de ranimer ses pouvoirs d'invention, pour la défense et pour l'illustration des droits et des devoirs de la personne humaine, dont, malgré toutes ses infidélités, l'Europe demeure aux yeux du monde le grand témoin.*

*La conquête suprême de l'Europe s'appelle la dignité de l'homme, et sa vraie force est dans la liberté. Tel est l'enjeu final de notre lutte. C'est pour sauver nos libertés acquises, mais aussi pour en élargir le bénéfice à tous les hommes, que nous voulons l'union de notre continent. Sur cette union l'Europe joue son destin et celui de la paix du monde.*

*Soit donc notoire à tous que nous, Européens, rassemblés pour donner une voix à tous les peuples de ce continent, déclarons solennellement notre commune volonté dans les cinq articles suivants, qui résument les résolutions adoptées par notre Congrès:*

#### ***ENGAGEMENT***

- Nous voulons une Europe unie, rendue dans toute son étendue à la libre circulation des hommes, des idées et des biens.*
- Nous voulons une Charte des Droits de l'Homme, garantissant les libertés de pensée, de réunion et d'expression, ainsi que le libre exercice d'une opposition politique.*
- Nous voulons une Cour de Justice capable d'appliquer les sanctions nécessaires pour que soit respectée la Charte.*
- Nous voulons une Assemblée Européenne, où soient représentées les forces vives de toutes nos nations.*
- Et nous prenons de bonne foi l'engagement d'appuyer de tous nos efforts, dans nos foyers et en public, dans nos partis, dans nos églises, dans nos milieux professionnels et syndicaux, les hommes et les gouvernements qui travaillent à cette œuvre de salut public, suprême chance de la paix et gage d'un grand avenir pour cette génération et celles qui la suivront."*

Suite à cet exposé théorique, le premier pas concret vers l'Union européenne est la signature du Traité de Londres le 5 mai 1949 par dix états européens. Ceci permet la création du Conseil de l'Europe. Cependant cette institution ne répond pas aux ambitions de 1948 car elle fonctionne selon le mode de coopération, avec une règle de l'unanimité et une assemblée parlementaire composée de délégués des parlements nationaux. Elle constitue néanmoins une première étape vers le pluralisme politique et la démocratie.

Par la suite, Jean Monnet propose une nouvelle méthode plus progressiste. Son point de vue est le suivant: il est nécessaire de procéder par étape dans cette construction européenne. En instaurant une intégration secteur par secteur, une interdépendance entre les états va découler, permettant d'élargir cette intégration à d'autres domaines. Cette méthode fonctionnaliste sera présentée par Schuman, le ministre français des Affaires Etrangères, le 9 mai 1950 (Déclaration de Schuman) aux autres pays européens; il s'agit là d'une intégration économique sectorielle dans le but d'une intégration politique.

Ce concept est perçu favorablement. Ainsi le Traité de Paris, réunissant 6 états, est signé le 18 avril 1951 et permet la création de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA).

Les pays signataires sont l'Allemagne, la Belgique, la France, l'Italie, le Luxembourg et les Pays Bas. Le marché commun du Charbon et de l'Acier est alors créé. La CECA représente un succès économique et politique puisque la logique de l'intégration est mise en place.

Puis, l'institution de l'OTAN (1949) et la guerre de Corée de 1950 mettent en évidence la vulnérabilité de l'Europe sur le plan militaire. C'est pourquoi le Traité de Paris du 27 mai 1952 propose l'instauration de la Communauté Européenne de Défense. Cependant la France refuse de ratifier le traité et le projet est avorté.

Dans un contexte général menaçant (Printemps de Prague et Crise de Suez), le Ministre belge des Affaires étrangères P. Spaar reprend les négociations: la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (CEEA ou Euratom) et la Communauté Economique Européenne (CEE) voient le jour grâce à la ratification du Traité de Rome le 25 Mars 1957.

La fusion des exécutifs aura lieu suite au Traité de Bruxelles du 8 avril 1965.

Par la suite les Traités furent révisés à plusieurs reprises, élargissant à chaque fois le champ des compétences de la Communauté Européenne:

- l'Acte Unique Européen du 28 février 1986
- le Traité sur l'Union européenne de Maastricht du 27 février 1992
- le Traité d'Amsterdam du 2 octobre 1997
- le Traité de Nice du 26 février 2001

C'est lors du Traité de Maastricht de 1992 que l'Union européenne fut réellement créée, rassemblant les trois Communautés existantes.

*Figure 1: Dates clés de la Construction européenne:*

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- 1949 : Conseil de l'Europe</li><li>- 1951 : Traité de Paris - CECA</li><li>- 1953 : Traité de Paris non ratifié par la France - Communauté Européenne de Défense</li><li>- 1957 : Traité de Rome - CEE et CEEA ou Euratom (6 pays: Allemagne, Belgique, France, Italie, Luxembourg, Pays-Bas)</li><li>- 1960 : Traité de Bruxelles: fusion des exécutifs</li></ul> |
|--|

## **C. Principes fondamentaux**

La politique de l'UE est basée sur les principes fondamentaux suivants:

- Libre circulation des biens et des personnes
- Union économique et monétaire
- Compétences de l'UE dans certains domaines définis

Les objectifs annoncés sont:

- La promotion du progrès économique et social (la réalisation du marché intérieur depuis 1993, le lancement de la monnaie unique)
- L'affirmation de l'identité européenne sur la scène internationale
- L'instauration d'une citoyenneté européenne
- Le développement d'un espace de liberté, de sécurité et de justice (marché intérieur, libre circulation des personnes)
- Le maintien et le développement de l'acquis communautaire

Pour poursuivre ces objectifs, le fonctionnement de l'UE est basé sur différentes institutions:

- Le Parlement européen, élu par les peuples des Etats membres, il participe au processus d'adoption des actes communautaires
- Le Conseil européen, rassemble les chefs d'Etats et de gouvernements des Etats membres afin de donner des orientations politiques générales.
- La Commission européenne, comprenant 20 commissaires qui sont chacun à la tête d'une ou plusieurs Directions Générales (DG). Détentrice du droit d'initiative législative, elle constitue également un organe d'exécution.
- Le Conseil de l'Union européenne ou Conseil des ministres, il adopte les actes communautaires sur proposition de la Commission et en coopération avec le Parlement.
- La Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE)
- La Cour des comptes

## **D. Les élargissements successifs :**

### **1. De 1973 à 1995**

A l'origine constituée de six pays, l'Union européenne s'est progressivement élargie jusqu'à quinze pays en 1995.

Le 22 janvier 1972 un traité d'adhésion a été signé avec le Danemark, l'Irlande, et le Royaume Uni. La CEE devint ainsi la deuxième puissance économique mondiale.

Puis les candidatures de la Grèce, de l'Espagne et du Portugal furent acceptées respectivement le 28 mai 1979 et le 12 janvier 1985 suite à leurs changements de régimes politiques.

Le dernier élargissement eut lieu les 24-25 juin 1994 avec l'arrivée de l'Autriche, la Finlande et la Suède formant ainsi l'Europe des 15. (cf. Annexe 1: les jalons de l'élargissement de l'UE).

*Figure 2: Dates clés de l'élargissement de l'UE:*

- 1973: Danemark, Irlande, Royaume Uni
- 1981: Grèce
- 1986: Espagne, Portugal
- 1995: Autriche, Finlande, Suède

### **2. Elargissement aux Pays d'Europe Centrale et Orientale, Chypre, Malte et la Turquie:**

Dix Pays d'Europe Centrale et Orientale ainsi que Chypre, Malte et la Turquie ont présenté leur candidature à l'UE.

Le 31 mars 1998 a eu lieu l'ouverture des négociations d'adhésion avec six premiers candidats: Chypre, l'Estonie, la Hongrie, la Pologne, la République tchèque et la Slovénie<sup>4</sup>.

En décembre 1999, lors du Sommet d'Helsinki, le Conseil Européen a confirmé le caractère global du processus d'adhésion et a décidé, sur la base d'une recommandation de la Commission européenne, d'ouvrir les négociations à six autres pays: la Bulgarie, la Lettonie, la Lituanie, Malte, la Roumanie et la Turquie.

Les négociations d'adhésion ont formellement été ouvertes le 15 février 2000.

Figure 3: Dates d'introduction des candidatures à l'Union européenne :

Turquie	14 avril 1987
Chypre	3 juillet 1990
Malte	16 juillet 1990
Hongrie	31 mars 1994
Pologne	5 avril 1994
Roumanie	22 juin 1995
République slovaque	27 juin 1995
Lettonie	13 octobre 1995
Estonie	24 novembre 1995
Lituanie	8 décembre 1995
Bulgarie	14 décembre 1995
République tchèque	17 janvier 1996
Slovénie	10 juin 1996

## 2.1. Caractéristiques du futur élargissement:

Cet élargissement se distingue des précédents de par son envergure. Ainsi lorsque tous les pays candidats auront adhéré, la superficie de l'UE augmentera de 58% et sa population de 170 millions d'habitants. La diversité des histoires et des cultures représente également un caractère très nouveau.

### Divers arguments ont été avancés en faveur de cet élargissement:

- La volonté d'étendre la zone de stabilité et de prospérité à de nouveaux membres
- L'enrichissement sur le plan culturel
- Au niveau économique :
  - Une population supplémentaire d'environ 170 millions d'habitants, ce qui représente un marché potentiel attrayant pour les actuels Etats membres.
  - Une volonté d'intégration très forte de la part de ces pays, ce qui représente un potentiel de croissance très fort pour l'UE (Ex : Pologne, taux de croissance du PIB de 5% en 1998, supérieur à certains pays d'UE).
  - L'UE est le partenaire commercial privilégié des PECO (environ 60% des échanges avec l'UE) après une réorientation totale en quatre-cinq ans des flux commerciaux des pays COMECON vers l'UE.
  - L'évolution des investissements directs étrangers dans la zone qui ont décollé en l'espace de dix ans, grâce à la stabilité politique et au potentiel de croissance satisfaisant.

Certains problèmes éventuels en vue de cet élargissement ont également été exposés:

- La présence de "Micro-états" risque de mettre en jeu l'équilibre grands états / petits états
- Le problème des minorités qui risquent de menacer la stabilité politique
- Les difficultés économiques de certains pays candidats
- Les problèmes internes de la partition de l'île de Chypre
- La question de la Turquie : est-on prêt à faire adhérer à l'Union européenne un grand pays musulman (63 Millions d'habitants) dans lequel la démocratie n'est pas encore respectée et le niveau de vie est très bas (45 % de la population dans le secteur agricole).

## 2.2. Bases juridiques:

Ces divers arguments mettent en exergue la nécessité d'une étude poussée des candidatures basée sur des textes de loi.

Ainsi la possibilité d'adhésion est définie dans l'Article 0 du Traité de Rome:

### Article 0 du Traité de Rome = article 49 du Traité d'Amsterdam :

*« Tout état européen peut demander à devenir membre de l'Union. Il adresse sa demande au Conseil, lequel se prononce à l'Unanimité après avoir consulté la Commission et après avis du Parlement européen qui se prononce à la majorité absolue des membres qui le composent. »*

En plus du caractère européen au sens géographique du terme, il existe des critères précis auxquels doivent répondre les pays candidats pour pouvoir prétendre à l'adhésion. Ces critères ont été décrits au Conseil européen de Copenhague:

### Critères d'adhésion ou critères de Copenhague (Conseil européen de Copenhague):

L'adhésion requiert de la part du candidat qu'il ait :

- Des institutions stables garantissant la démocratie, la primauté du droit, les droits de l'homme, le respect des minorités et leur protection.
- Une économie de marché viable ainsi que la capacité de faire face à la pression concurrentielle et aux forces du marché à l'intérieur de l'Union
- La capacité d'assumer les obligations de l'adhésion, notamment de souscrire aux objectifs de l'union politique, économique et monétaire.

Lors du Conseil européen de Copenhague en 1993, cette future adhésion a été présentée en ces termes:

*« Les pays associés de l'Europe centrale et orientale qui le désirent pourront devenir membres de l'Union européenne »*

*« L'adhésion aura lieu dès que le pays membre associé sera en mesure de remplir les obligations qui en découlent, en remplissant les conditions économiques et politiques requises. »*

L'élargissement a également été abordé dans les Conseils européens de 1995, 1997, 1999:

**Conseil européen de Madrid (décembre 1995) :**

*“L'adhésion requiert également du pays candidat qu'il ait créé les conditions de son intégration par l'adaptation de ses structures administratives.”*

**Conseil européen de Luxembourg (décembre 1997) :**

*« L'élargissement de l'Union nécessite au préalable un renforcement et une amélioration du fonctionnement des institutions conformément aux dispositions du traité d'Amsterdam sur les institutions. »*

**Conseil européen d'Helsinki (décembre 1999) :**

Les pays candidats « doivent partager les valeurs et les objectifs de l'Union européenne tels qu'ils sont énoncés dans les traités »

Sur le plan pratique, l'adhésion est également conditionnée par l'intégration de l'acquis communautaire qui suppose la capacité de réaliser des adaptations législatives, réglementaires et administratives considérables.

### 2.3. Le processus d'élargissement :

Le “processus global d’élargissement” a été lancé lors du Conseil européen de Luxembourg (décembre 1997), sur la base de recommandations de la Commission Européenne.

Ce processus comprend trois composantes : la Conférence Européenne, le processus d’adhésion et le processus des négociations d’adhésion.

#### 2.3.1. La Conférence Européenne :

La première eut lieu à Londres le 12 mars 1998. Il s’agit d’un forum multilatéral rassemblant tous les pays candidats et destiné à examiner les questions d’intérêt général (Politique Etrangère et de Sécurité Commune, justice, affaires intérieures, économie, coopération régionale).

#### 2.3.2. Le processus d’adhésion :

Lancé à Bruxelles le 30 mars 1998, il comprend :

- Une stratégie de pré-adhésion
- Un examen analytique de la législation communautaire visant à faciliter la compréhension par les pays candidats des règles qui fondent l’Union européenne. Il permet d’identifier plus clairement les questions qu’ils doivent aborder à mesure qu’ils adoptent et mettent en oeuvre l’acquis communautaire.
- Un processus de suivi : la Commission soumet au Conseil des rapports réguliers sur les progrès réalisés par chaque pays.

#### La stratégie de pré-adhésion :

Elle poursuit deux grands objectifs: réunir les différentes formes d'aide de l'Union en les intégrant dans un cadre unique – les partenariats pour l'adhésion – et familiariser les pays candidats avec les politiques et les procédures de l'Union en leur donnant la possibilité de participer à des programmes communautaires. Pour cela divers moyens ont été mis en oeuvre :

##### i) Les Accords européens :

Ces accords représentent la base juridique des relations bilatérales entre les pays candidats et l’UE. Ils visent à instaurer le libre échange entre l’UE et les pays candidats d’Europe Centrale, ceci selon des délais différents selon les pays. Ils ont un caractère asymétrique puisque les restrictions à l’exportation de ces pays seront levées moins rapidement que celles sur les exportations de l’UE.

Pour Chypre, Malte, et la Turquie, les *Accords d'associations* sont en vigueur depuis le début des années soixante-dix. L'union douanière est réalisée avec la Turquie depuis 1995.

ii) Les partenariats pour l'adhésion :

Ils déterminent des priorités claires à court terme et à moyen terme pour chaque pays candidat dans leur préparation à l'adhésion. Les engagements concernent particulièrement la démocratie, la stabilité macro-économique, la sûreté nucléaire et la reprise de l'acquis communautaire.

En réponse, les pays concernés élaborent un Programme National pour l'Adoption de l'Acquis (PNAA) qui expose en détail la façon dont chaque pays envisage de respecter les priorités du partenariat pour l'adhésion et de se préparer à son entrée dans l'Union européenne.

iii) L'aide pré-adhésion :

Il s'agit de l'aide financière octroyée par l'Union européenne pour permettre la préparation à l'accession. Elle est définie différemment selon les pays :

- pour l'Europe Centrale :

- Le programme PHARE : le but est le renforcement de la capacité institutionnelle et l'aide à l'investissement dans les domaines non aidés par les autres programmes (1560 millions € / an)
- L'Instrument Structurel de Pré-Adhésion (ISPA): il s'agit d'une aide aux investissements en matière d'environnement et de transport (1040 millions € / an)
- SAPARD: Programme spécial d'adhésion pour l'agriculture et le développement rural (520 millions € / an)

- pour Chypre et Malte :

95 millions € de 2000 à 2004

- pour la Turquie :

150 millions d'€ de 2000 à 2002 + 127 millions € / an

Par ailleurs les pays candidats participent aux programmes communautaires en matière d'éducation (Socrate), formation (Leonardo de Vinci), recherche, culture, environnement, et aux Agences de la Communauté Européenne.

Ceci est complété par le co-financement avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) et les Institutions Financières Internationales (IFI) et par un dialogue structuré réunissant l'ensemble des Etats Membres et les pays candidats pour examiner les questions d'intérêt général.

### 2.3.3. Le processus des négociations d'adhésion :

Il détermine les conditions dans lesquelles chaque pays candidat rejoindra l'UE, notamment par rapport à la mise en oeuvre et l'application de l'acquis communautaire.

Les négociations d'adhésion ont été officiellement ouvertes :

- Le 31 Mars 1998 avec la République tchèque, l'Estonie, La Hongrie, la Pologne, la Slovénie et Chypre, sur la base de recommandations de la Commission après qu'elle ait évalué le degré de respect des critères d'adhésion atteints par les pays candidats.
- Le 15 février 2000 avec la Bulgarie, la Lettonie, la Lituanie, Malte, la Roumanie et la République slovaque après recommandation de la Commission, sur la base des rapports réguliers de 1999 sur les progrès accomplis par les pays candidats. Pour la Bulgarie et la Roumanie, des réserves ont été émises.

## **E. Conclusion**

Les négociations en cours devraient aboutir à un prochain élargissement de l'Union européenne dès 2004<sup>5</sup>. Ce changement de configuration nécessite une préparation des pays candidats dans de nombreux domaines, et notamment au niveau pharmaceutique. Comment ce secteur se prépare-t-il à l'élargissement ? Quels sont les outils mis en œuvre pour faciliter la transition ? Ces sujets seront développés dans les prochains chapitres, après avoir étudié plus précisément les caractéristiques des pays candidats.

## II

### **PRESENTATION DES PAYS CANDIDATS A L'ACCESSION**

## **II. Présentation des pays candidats à l'acception:**

Le futur élargissement de l'UE se distingue par son ampleur et la diversité des pays candidats. Cette présentation générale des pays candidats précisera leurs spécificités géographiques, politiques et économiques.

### **A. Données historiques**

Les pays candidats se divisent au niveau historique en deux groupes: les PECO ou Pays d'Europe Centrale et Orientale d'une part et Chypre, Malte et la Turquie d'autre part.

Le premier ensemble constitue un bloc de pays anciennement communistes, ayant cassés leurs liens avec le bloc soviétique suite à l'effondrement du mur de Berlin en 1989.

Les trois états baltes, Estonie<sup>6</sup>, Lituanie<sup>7</sup> et Lettonie<sup>8</sup> ont tous trois été placé dans la sphère d'influence de Moscou suite au pacte germano-soviétique du 23 août 1939 (Pacte Molotov-Ribbentrop) et au traité germano-soviétique d'amitié et partage de la Pologne du 28 septembre 1939.

Leurs économies, infrastructures et vies politiques ont été alors intégrées au système soviétique. Leur indépendance a été reconnue officiellement le 6 septembre 1991 par l'URSS après un essai de résistance active.

La Slovaquie<sup>9</sup> et la République tchèque<sup>10</sup> émanent quant à elles de la partition en 1993 de la Tchécoslovaquie après la chute du régime communiste lors de la "Révolution de velours" en 1989. Le nouvel état Tchécoslovaquie fut constitué après la première guerre mondiale et le régime communiste fut établi en février 1948. Des divisions apparurent au sein du parti au pouvoir en 1968 lors du "Printemps de Prague", mais ce processus de démocratisation fut étouffé par une intervention armée et le régime communiste fut rétabli jusqu'en 1989.

Les monarchies de Roumanie<sup>11</sup> et Bulgarie<sup>12</sup> furent également renversées en 1947 et 1946 respectivement. Les partis communistes nationaux soutenus par l'Union soviétique prirent alors le pouvoir. En Roumanie une dictature menée par Ceau'sescu se développa à partir de 1965 et fut renversée en décembre 1989. A cette même date le Parti Communiste Bulgare perdit son monopole de pouvoir et une nouvelle constitution fut adoptée en juillet 1991.

La Slovénie<sup>13</sup> proclama son indépendance le 25 juin 1991 en quittant la République Socialiste Fédérative de Yougoslavie. Cette indépendance fut reconnue par l'UE en janvier 1992.

La Hongrie<sup>14</sup> fut aussi gouvernée par le Parti communiste à partir de 1947. En 1956 une révolution prit naissance pour rétablir le pluripartisme, mais elle fut écrasée par le gouvernement soviétique. A partir des années soixante, le gouvernement fit preuve de modération et le 23 octobre 1989 la République de Hongrie fut proclamée ce qui permit de relancer une économie de marché et la démocratie.

Enfin la Pologne<sup>15</sup> mena sa transition démocratique à la suite des négociations de la Table ronde de 1989.

Tous ces PEKO sont donc marqués par une période de régime communiste sous l'influence soviétique après la seconde guerre mondiale. Ainsi leur indépendance et le retour vers la démocratie sont assez récents s'étant échelonnés de 1989 à 1993.

Voici quelques repères historiques concernant les autres pays candidats, Chypre, Malte et la Turquie:

Chypre<sup>16</sup>, ancienne colonie britannique depuis 1925, a acquis son indépendance le 16 août 1960 pour devenir une république présidentielle. Les communautés grecques et turques se répartirent les pouvoirs. Suite à des affrontements violents de 1963-1964 et à un coup d'état en 1974, l'île fut partagée avec au nord la République Turque de Chypre Nord (RTCN), non reconnue par le Conseil de Sécurité des Nations Unies.

Malte<sup>17</sup> a acquis son indépendance en 1964. Depuis deux partis politiques alternent au pouvoir: le parti nationaliste et le parti travailliste. Il faut noter qu'une première demande d'adhésion fut présentée en juin 1990, mais fut gelée suite aux élections de 1996 remportées par le parti travailliste. Puis un changement de gouvernement (part nationaliste) relança Malte dans la voie de l'adhésion en 1998.

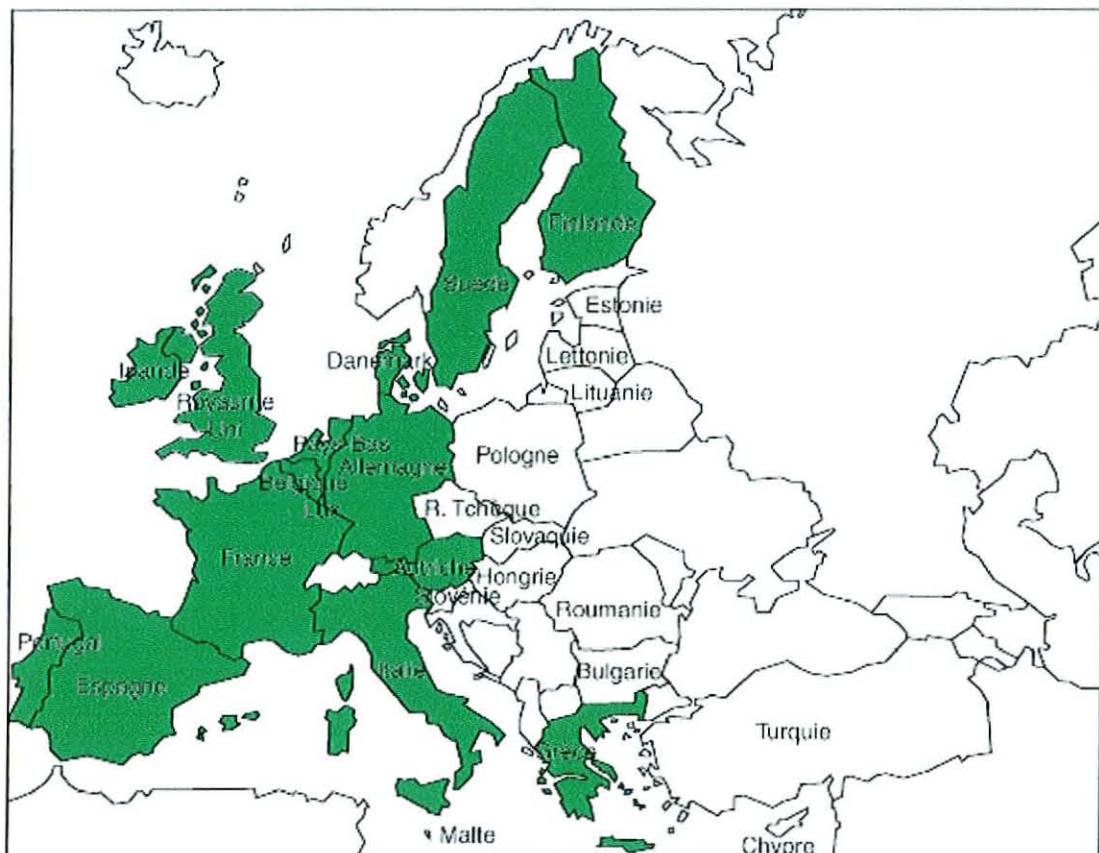
La Turquie<sup>18</sup> fut déclarée République le 29 octobre 1923. Son histoire récente est marquée par l'instabilité politique, surtout dans les années 70-80. Un coup militaire eut lieu en 1980, ce qui permit de restaurer l'ordre, les règles civiles et la stabilité économique<sup>19</sup>. Cependant le respect des Droits de l'Homme et des libertés fondamentales n'est pas encore assuré dans ce pays, ce qui explique le report dans les négociations d'accession à l'UE.

Voici donc un aperçu des évolutions politiques des pays candidats, étroitement liées avec les évolutions économiques, la collectivisation et la nationalisation laissant place à partir de 1989 au libéralisme et aux privatisations dans les PEKO.

## **B. Situations géographique et économique:**

*Figure 4: Carte de l'Union européenne et pays candidats*

### **Union européenne et pays candidats**



Pays membres de l'Union européenne



Pays candidats

Les treize pays candidats à l'accession à l'Union européenne représentent un territoire de 1 866 375 km<sup>2</sup> au total soit 58% du territoire de l'UE et une population totale d'environ 170,9 millions d'habitants soit 45 % de la population européenne actuelle.

Rappelons pour base de comparaison les chiffres clefs de l'Union européenne:

Superficie: 3 191 119,9 km<sup>2</sup>

Population: 376 455 153 habitants en 2000

PIB: 7 483 929,195 millions € en 2000

La répartition de la population au sein des pays candidats est représentée sur la figure 5: la Turquie, la Pologne et la Roumanie sont les pays les plus peuplés de cette zone<sup>20</sup>. Ce sont également les pays ayant les superficies les plus grandes, Malte étant le plus petit pays candidat avec 316 km<sup>2</sup> au total. (Figure 6)

*Figure 5: Répartition de la population au sein des pays candidats en 2000 (Source: Eurostat)*

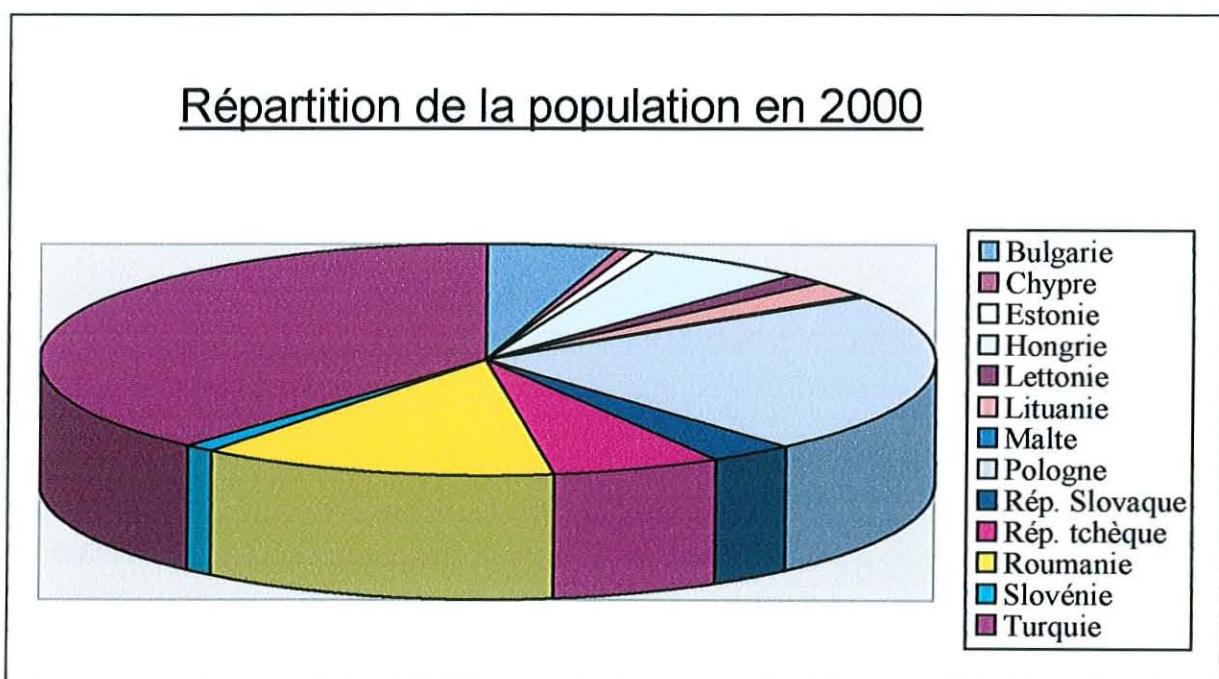
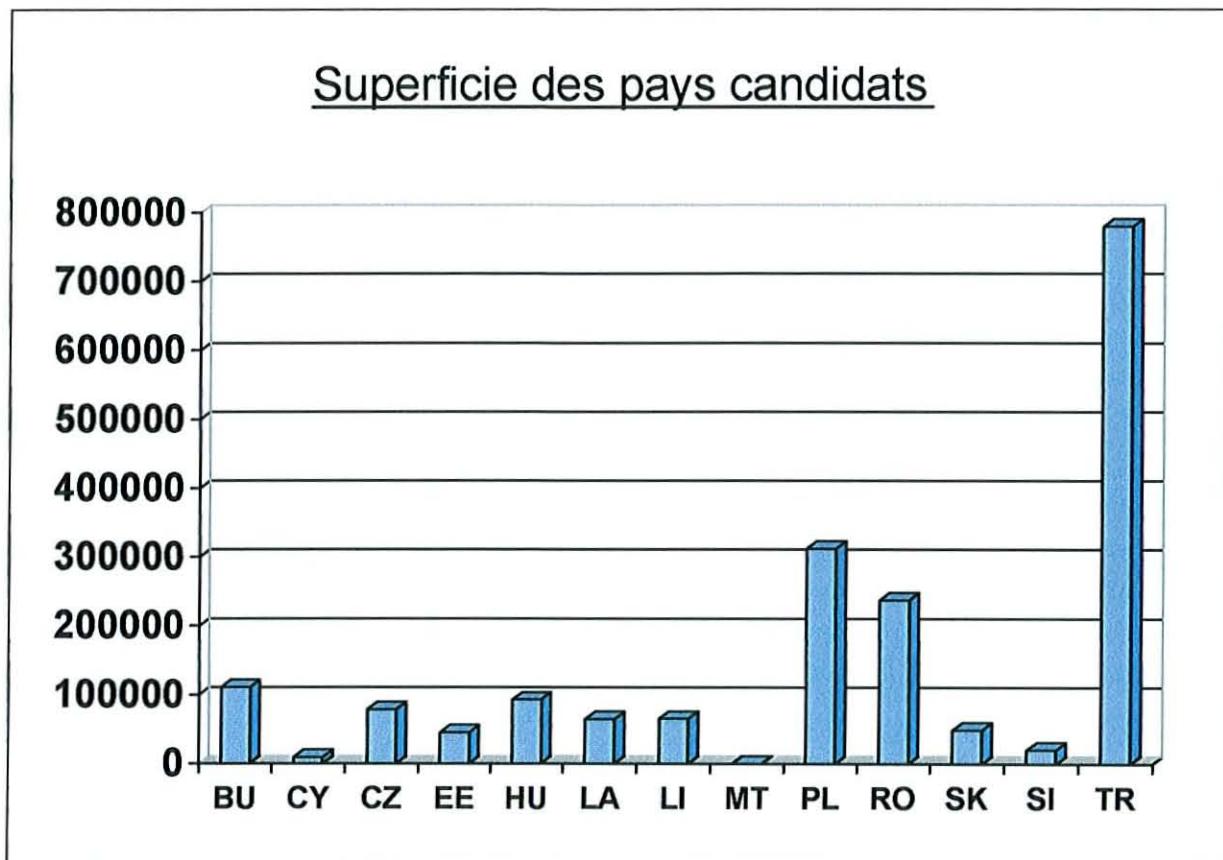
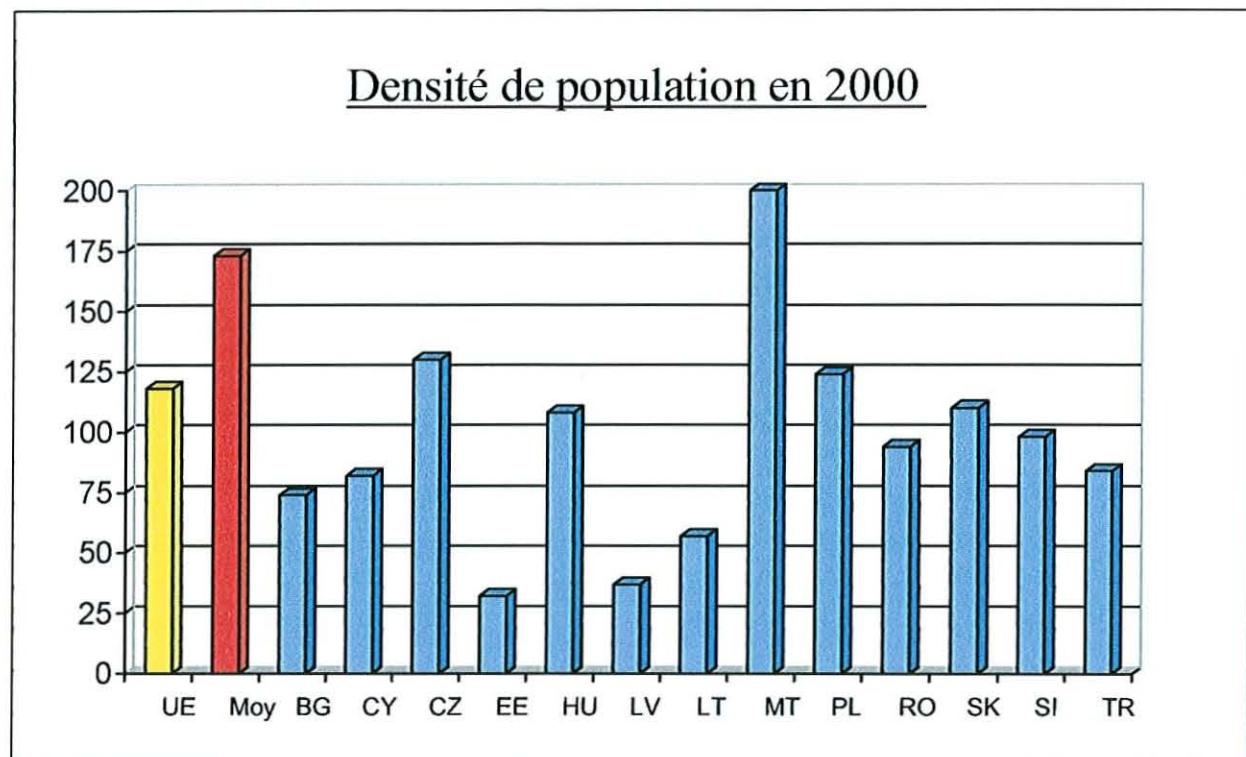


Figure 6: Superficie des pays candidats (km<sup>2</sup>):



La densité de population représentée sur la figure 7 s'échelonne de 32 habitants au km<sup>2</sup> en Estonie à 1240 habitants au km<sup>2</sup> à Malte avec une moyenne de 175 habitants au km<sup>2</sup> supérieure à celle de l'UE (118 habitants/km<sup>2</sup>)<sup>21</sup>.

*Figure 7: Densité de population (habitants au km<sup>2</sup>) en 2000 (Source: Eurostat)*

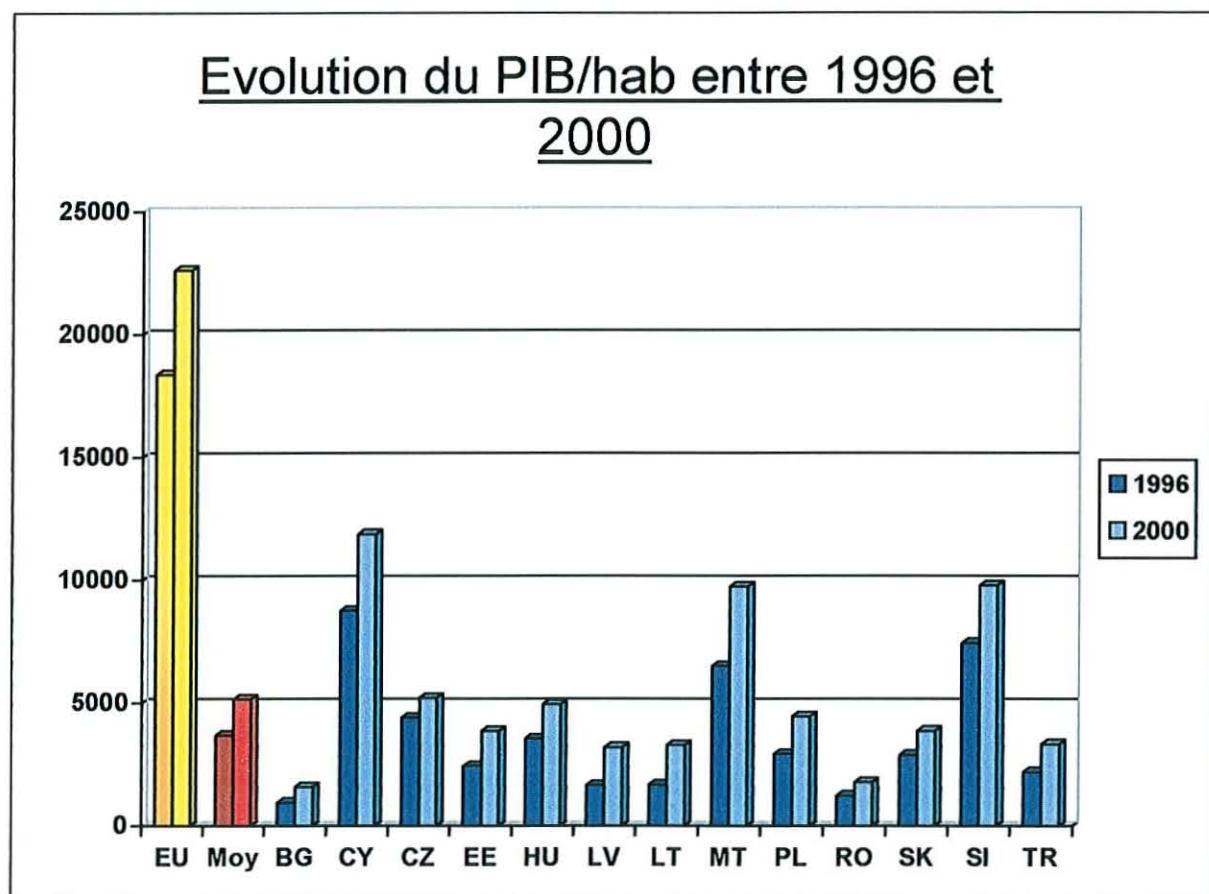


En 2000, le Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant variait entre 7 et 53% de celui de l'UE, avec une moyenne de 23%.

Trois petits pays se distinguent par leur PIB/habitant supérieur à 40% du PIB/habitant de l'UE : Chypre : 53%, Malte : 43% et la Slovénie : 43%. Les autres sont compris entre 7% (Bulgarie) et 25% (République tchèque)

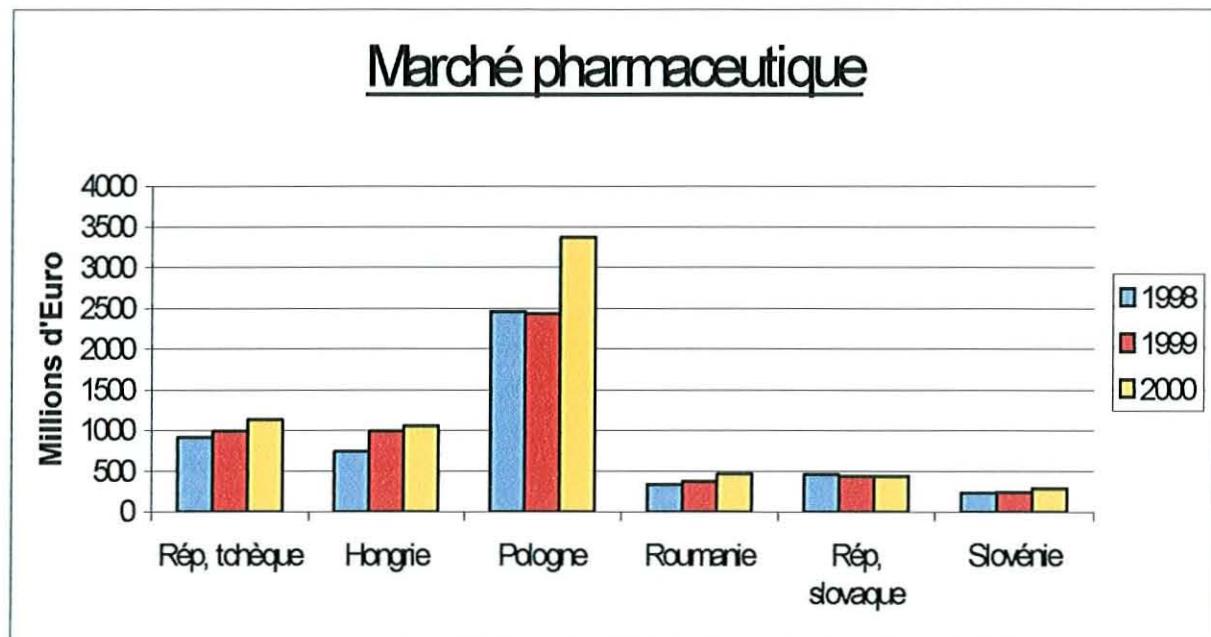
La figure 8 met en évidence l'évolution du PIB/habitant entre 1996 et 2000, qui est positive pour tous les pays candidats, et plus importante pour les trois pays ayant les meilleurs résultats, Chypre, Malte et la Slovénie. Notons que le taux d'évolution du PIB/habitant entre 1996 et 2000 est en moyenne supérieur dans les pays candidats (+44%) par rapport à l'UE (+23%), ce qui met en évidence la dynamique de croissance économique dans ces pays.

*Figure 8: Produit Intérieur Brut par habitant aux prix courants en Euro en 1996 et 2000.*  
(Source: Eurostat)



La figure 9 représente l'évolution du marché pharmaceutique dans six pays d'Europe Centrale et Orientale (les données sont manquantes pour les autres pays). On peut constater que cette évolution est positive dans tous les pays étudiés, sauf la République slovaque dans laquelle ce marché stagne. La croissance fut par contre importante en Pologne en 2000.

*Figure 9: Evolution du marché pharmaceutique entre 1998 et 2000 (Source: AESGP 2001<sup>22</sup>)*



Les fiches suivantes fournissent des renseignements détaillés sur les situations géographique, économique, et sur l'organisation du système réglementaire pharmaceutique de chaque pays candidat:



## PAYS : BULGARIE

**Capitale :** Sofia

**Superficie :** 110 911 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 8,2 millions hab.

**Densité de population (2000) :**  
74 hab/km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 13.0 milliards d'€

**Dépenses de santé (1998) :**  
406,8 millions d'€ soit 3,8 % du PIB

### Economie générale :

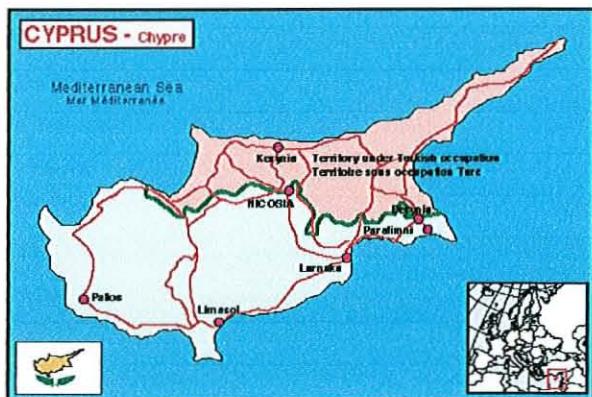
"La Bulgarie est proche d'une économie de marché viable. Elle devrait être en mesure de faire face à la pression concurrentielle et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union à moyen terme, pour autant qu'elle continue à mettre en œuvre la réforme de son économie et qu'elle poursuive ses efforts en vue de surmonter certaines difficultés persistantes." <sup>23</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

MOH = Ministry of Health = Ministère de la Santé : autorité prenant la décision finale d'AMM

DA = Drug Agency = Agence des Médicaments : structure de conseil responsable de l'évaluation scientifique préliminaire des médicaments à usage humain

NVS = National Veterinary Service = Service National Vétérinaire chargé des médicaments à usage vétérinaire



## CHYPRE

**Capitale :** Nicosie

**Superficie:** 9 251 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 0.8 millions hab.

**Densité de population (2000):**

**82 hab/ km<sup>2</sup>**

**PIB (2000):** 9.5 milliards d'€

### Economie générale:

"Chypre est une économie de marché viable et devrait être en mesure de faire face à la pression concurrentielle et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union." <sup>24</sup>

**Structure du système réglementaire pharmaceutique :** Depuis la nouvelle loi entrée en vigueur en mai 2001, l'enregistrement des produits à usage humain est assuré par un comité nommé "Medicines Board" faisant parti du Ministère de la Santé. Le secrétariat de ce comité est assuré par les "Pharmaceutical services" du Ministère de la Santé. Le comité en charge des produits vétérinaires est le "Veterinary Services" <sup>25</sup>



## ESTONIE

**Capitale :** Tallinn

**Superficie:** 45 200 km<sup>2</sup>

**Population (2000):** 1,4 millions hab.

**Densité de population (2000) :**

**32 hab/ km<sup>2</sup>**

**PIB (2000) :** 5.4 milliards d'€

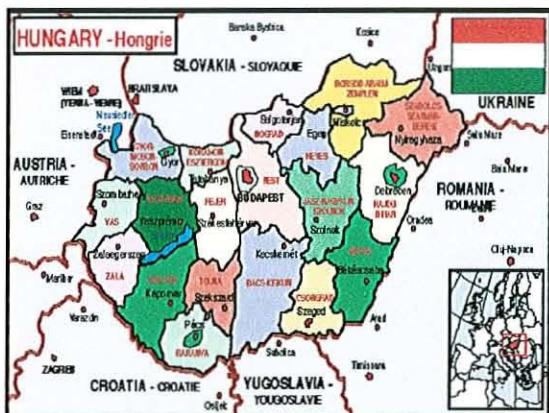
### Economie générale:

"L'Estonie est une économie de marché viable. Sous réserve qu'elle poursuive et applique intégralement son programme de réforme, elle devrait être en mesure, dans un proche avenir, de faire face aux pressions concurrentielles et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union." <sup>26</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

**State Agency of Medicines :** Agence nationale des médicaments

Evaluation scientifique et autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire



## HONGRIE

**Capitale : Budapest**

**Superficie : 93 032 km<sup>2</sup>**

**Population (2000): 10,0 millions hab.**

**Densité de population (2000) :**

**108 hab/ km<sup>2</sup>**

**PIB (2000) : 49.5 milliards d'€**

**Dépenses de santé (1999) : 2,774 milliards d'€ soit 6.13 % PIB**

### Economie générale:

"La Hongrie est une économie de marché viable qui devrait être en mesure de faire face aux pressions concurrentielles et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union, dans un avenir proche, pour autant qu'elle maintienne et poursuive son programme de réforme." <sup>27</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

National Institute of Pharmacy : Institut National de Pharmacie : évaluation scientifique et décision finale pour les médicaments à usage humain

The executive Office of the National Chief Medical Officer : questions concernant les AMM pour les sérums, allergènes, toxines bactériennes à usage humain évaluées et enregistrées par le Johan Bela National Epidemiological Centre of the National Public Health Service

Ministry of Agriculture and regional Development : responsable des AMM pour les médicaments à usage vétérinaire

Institute for Veterinary Medicinal Products : Institut pour les médicaments vétérinaires ; responsable de l'évaluation scientifique et du contrôle et de la vigilance pour les médicaments à usage vétérinaire.



## LETTONIE

**Capitale :** Riga

**Superficie :** 64 600 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 2,4 millions hab.

**Densité de population (2000):** 37 hab/ km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 7.7 milliards d'€

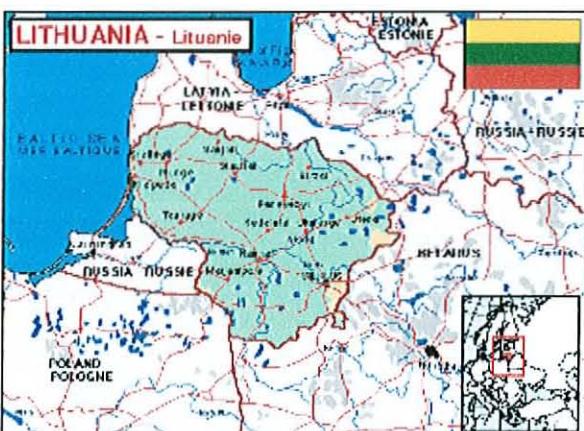
### Economie générale:

"La Lettonie est une économie de marché viable. Elle devrait être en mesure, à court terme, d'affronter la pression de la concurrence et les forces de marché de l'Union, à condition qu'elle accomplit des efforts complémentaires substantiels pour maintenir le rythme de ses réformes structurelles et les mener à leur terme."<sup>28</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

State Agency of Medicines : l'Agence nationale des médicaments : évaluation scientifique et autorisation des médicaments à usage humain

The State Veterinary Service (Ministry of Agriculture) : le service national vétérinaire : évaluation scientifique et autorisation des médicaments à usage vétérinaire



## LITUANIE

**Capitale :** Vilnius

**Superficie :** 65 200 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 3.7 millions hab.

**Densité de population (2000):**

57 hab/ km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 12.2 milliards d'€

### Economie générale:

"La Lituanie est une économie de marché viable et devrait être en mesure, à moyen terme, d'affronter la pression de la concurrence et les forces du marché à l'intérieur de l'Union, sous réserve qu'elle continue ses efforts de mise en œuvre des programmes de réformes structurelles."<sup>29</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

Ministry of Health's State Medicines Control Agency : Agence nationale de Contrôle des Médicaments du Ministère de la Santé : Evaluation scientifique et autorisation des médicaments à usage humain

State Veterinary Service : Service national vétérinaire qui inclut le State Scientific

Laboratory for Control of Veterinary Products : Laboratoire national scientifique de contrôle des produits vétérinaires, responsable de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire



## MALTE

**Capitale:** La Valette

**Superficie :** 316 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 0.4 millions hab.

**Densité de population (2000) :** 1240 hab/km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 3.9 milliards d'€

### Economie générale:

"Malte a une économie de marché viable et devrait être en mesure de faire face à la pression concurrentielle et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union."<sup>30</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

Les services réglementaires sont actuellement en cours de réorganisation pour mettre en place un système d'autorisation de mise sur le marché selon le modèle européen; jusqu'à lors, les produits pouvaient être placés sur le marché simplement avec un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP). La future organisation en charge des procédures d'AMM devrait être le "Medicines Regulatory Authority".



## POLOGNE

**Capitale :** Varsovie

**Superficie :** 312 685 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 38,6 millions hab.

**Densité de population (2000) :**  
124 hab/ km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 172.2 milliards d'€

**Dépenses de santé (1999):**

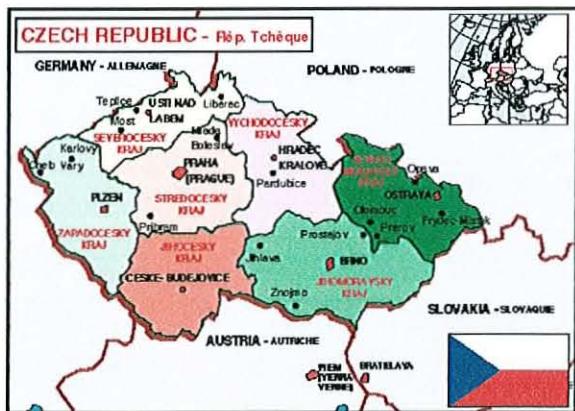
**5,039 milliards d'€ soit 3.5 % du PIB**

### Economie générale:

"La Pologne a une économie de marché viable. A condition qu'elle poursuive et intensifie ses efforts actuels de réforme dans un environnement politique cohérent, elle devrait être en mesure de faire face à la pression concurrentielle et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union dans un proche avenir."<sup>31</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

L'Office of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides Registration replacera à partir d'Avril 2002 l'ancien bureau d'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux au sein de l'Institut des Médicaments.



## REPUBLIQUE TCHEQUE

**Capitale :** Prague

**Superficie :** 78 870 km<sup>2</sup>

**Population (2000) :** 10.3 millions hab.

**Densité de population (2000) :**

130 hab/ km<sup>2</sup>

**PIB (2000) :** 53.7 milliards d'€

**Dépenses de santé (1999) :**

3.96 milliards d'€ soit 7.45% du PIB

### Economie générale:

"La République tchèque est une économie de marché viable. Sous réserve d'efforts supplémentaires pour consolider le budget à moyen terme et qu'elle achève la mise en œuvre des réformes structurelles, elle devrait pouvoir, dans un avenir proche, affronter la pression de la concurrence et les forces du marché au sein de l'Union."<sup>32</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

SIDC : the State Institute for Drug Control : responsable de l'évaluation scientifique et de la décision finale pour les médicaments à usage humain

The Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicinal Products :

Responsable des AMM pour les médicaments à usage vétérinaire



## ROUMANIE



**Capitale : Bucarest**

**Superficie : 237 550 km<sup>2</sup>**

**Population (2000) : 22.4 millions hab.**

**Densité de population (2000) :**

**94 hab/ km<sup>2</sup>**

**PIB (2000) : 40.0 milliards d'€**

**Dépenses de santé (2000) :**

**1.27 milliards d'€ soit 3.17% du PIB**

### Economie générale:

"La Roumanie a accompli des progrès dans la mise en place d'une économie de marché viable et, s'il est vrai qu'elle ne serait pas en mesure de résister, à moyen terme, aux pressions concurrentielles et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union, il n'en reste pas moins qu'elle a pris des mesures qui lui permettrait de développer ses capacités futures, pour autant qu'elle reste dans la voie des réformes économiques entreprises."<sup>33</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

The National Medicines Agency : L'Agence Nationale des médicaments : Evaluation scientifique et décisions d'AMM

The National Sanitary Veterinary Agency : L'Agence Nationale Sanitaire Vétérinaire : responsable de la réglementation des médicaments à usage vétérinaire en collaboration avec :

The Institute for Control of Veterinary Biologicals and Medicaments : L'Institut de contrôle des produits biologiques et médicaments à usage vétérinaire : évaluation scientifique des médicaments à usage vétérinaire

The Technical Committee for Homologation and Methodologies for Controlling Veterinary use : le Comité technique pour l'homologation et les méthodes de contrôle à usage vétérinaire : décision pour les AMM des médicaments à usage vétérinaire.



## SLOVAQUIE

**Capitale : Bratislava**

**Superficie : 49 035 km<sup>2</sup>**

**Population (2000) : 5.4 millions hab.**

**Densité de population (2000) : 110 hab/km<sup>2</sup>**

**PIB (2000) : 20.9 milliards d'€**

**Dépenses de santé (2000) : 1.069 milliards d'€ soit 5.1 % du PIB**

### Economie générale:

"La Slovaquie est une économie de marché viable. Sous réserve d'efforts supplémentaires importants pour consolider le budget à moyen terme, ainsi qu'élaborer et mettre en œuvre dans son intégralité le programme de réforme structurelle, elle devrait être en mesure de faire face à la pression concurrentielle et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union dans un avenir proche." <sup>34</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

The State Institute for drug Control : l'Institut national de contrôle des médicaments : évaluation scientifique et autorisation des médicaments à usage humain

The Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines : l'Institut de contrôle national des produits vétérinaires : évaluation scientifique des médicaments à usage vétérinaire

The Ministry of Health : Le Ministère de la Santé : décision finale pour les AMM des médicaments à usage humain

The Ministry of Agriculture : Le Ministère de l'Agriculture : décision finale pour les AMM des médicaments à usage vétérinaire



## SLOVENIE

**Capitale : Ljubljana**

**Superficie : 20 273 km<sup>2</sup>**

**Population (2000) : 2.0 millions hab.**

**Densité de population (2000) :**

**98 hab/ km<sup>2</sup>**

**PIB (2000) : 19.6 milliards d'€**

**Dépenses de santé (1999) : 1.43 milliards d'€ soit 7.73% du PIB**

### Economie générale

"La Slovénie est dotée d'une économie de marché qui fonctionne. A condition de mettre en œuvre les réformes encore nécessaires pour renforcer la concurrence sur les marchés intérieurs, et elle devrait être en mesure de faire face aux pressions concurrentielles et aux forces de marché à l'intérieur de l'Union à court terme."<sup>35</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

The Agency for Medicinal Products of the Republic of Slovenia : l'Agence des Produits de Santé de la République de Slovénie : évaluation scientifique et AMM des médicaments à usage humain

The Veterinary Administration of the republic of Slovenia (VARS) : L'Administration vétérinaire de la République de Slovénie : AMM des médicaments à usage vétérinaire



## TURQUIE



**Capitale : Ankara**

**Superficie : 779 452 km<sup>2</sup>**

**Population (2000): 65.3 millions hab.**

**Densité de population (2000): 84 hab/km<sup>2</sup>**

**PIB (2000): 217.4 milliards d'€**

### Economie générale:

"Confrontée à deux crises financières, la Turquie n'a pas pu continuer à progresser vers la réalisation d'une économie de marché viable. De vastes pans de son économie opèrent cependant dans le contexte concurrentiel du marché communautaire dans le cadre de l'union."<sup>36</sup>

### Structure du système réglementaire pharmaceutique :

Au sein du Ministère de la santé, le "General Directorate of Drug and Pharmaceuticals" est le département chargé de l'enregistrement des médicaments à usage humain.

## C. Conclusion:

Les pays candidats ont pour la plupart un proche passé communiste. Le passage à l'économie de marché est en cours, plus ou moins facile selon les pays. De manière générale, comme le prouve l'évolution du PIB/habitant, la dynamique économique est relativement positive et ces pays possèdent un potentiel de croissance important. Une récente étude de la Commission européenne conclue que l'élargissement aura un bénéfice économique aussi bien pour les futurs Etats membres que pour les actuels Etats membres<sup>37</sup>.

De plus, la population représente environ 45 % de la population européenne actuelle; ainsi le marché potentiel est non négligeable, et très attrayant pour les industries pharmaceutiques.

Après cette présentation générale de l'élargissement et des caractéristiques des pays candidats, nous orienterons notre étude sur la préparation à l'accession dans le domaine pharmaceutique. Ainsi le chapitre suivant présentera les progrès réalisés par les pays candidats pour intégrer l'acquis communautaire dans leurs législations nationales, en particulier pour la réglementation des médicaments et les droits de propriété intellectuelle.

### III

## **PREPARATION A L'ACCESSION A L'UNION EUROPEENNE**

### **III. Préparation à l'accession à l'Union européenne :**

#### **A. Intégration de l'acquis communautaire :**

##### **1. Définition de l'acquis communautaire :**

Pour pouvoir adhérer à l'Union européenne, tout pays est obligé d'intégrer "l'acquis communautaire", qui recouvre l'ensemble de la législation communautaire adoptée et révisée<sup>38</sup>. Cela signifie que les Etats membres doivent accepter pleinement les droits et les obligations liés à l'Union et à son cadre institutionnel<sup>39</sup>.

La législation communautaire se divise en législation primaire et législation secondaire:

##### **- Législation primaire :**

Il s'agit du Traité de Rome établissant la Communauté européenne signé le 25 Mars 1957 et entré en vigueur le 1er janvier 1958.

Ce traité comprend des éléments importants tels que<sup>40</sup>:

Article 10: obligations des Etats Membres

Articles 28, 29, 30 : libre circulation des biens

Articles 249 : définitions des règlements, directives, décisions

##### **- Législation secondaire :**

*Les Règlements* : Il s'agit d'actes légaux généraux liant directement et immédiatement tous les Etats Membres sans qu'une transposition dans les textes nationaux ne soit nécessaire<sup>41</sup>.

Ex : Règlement (CEE) 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

*Les Directives* : Ce sont des actes légaux liant tous les Etats Membres quant au résultat à atteindre. Elles doivent être transposées dans les législations nationales pour pouvoir prendre effet<sup>41</sup>.

Ex : Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments.

*Les Décisions* : ce sont des actes légaux ne liant que les Etats Membres, personnes physiques ou morales concernés<sup>41</sup>.

Ex : Décision 75/320/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, portant création d'un comité pharmaceutique

A ces actes légaux s'ajoutent les jugements rendus par la Cour de Justice des Communautés Européennes ainsi que des textes n'ayant pas de caractère obligatoire tels que les résolutions, communications, notifications, lignes directrices.

Nous nous intéresserons donc aux avancées réalisées par les pays candidats pour intégrer la législation pharmaceutique européenne ainsi que la législation concernant les droits de propriété intellectuelle.

## **2. Législation pharmaceutique:**

### **2.1. La réglementation des médicaments dans l'Union européenne :**

Au niveau pharmaceutique plus précisément, l'acquis communautaire est constitué par "La réglementation des médicaments dans l'Union européenne"<sup>42</sup>, qui est divisée en plusieurs volumes :

- Volume 1 : La Législation pharmaceutique. Médicaments à usage humain.
- Volume 2 : Avis aux demandeurs. Médicaments à usage humain.
- Volume 3 : Notes explicatives. Médicaments à usage humain.
- Volume 4 : Bonnes pratiques de fabrication. Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires.
- Volume 5 : La Législation pharmaceutique. Médicaments vétérinaires.
- Volume 6 : Avis aux demandeurs. Médicaments vétérinaires.
- Volume 7 : Notes explicatives. Médicaments vétérinaires.
- Volume 8 : Limites maximales de résidus. Médicaments vétérinaires.
- Volume 9 : Pharmacovigilance. Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires.

Au total plus de 10 Règlements, 20 Directives et amendements font partie de l'acquis communautaire dans le secteur pharmaceutique<sup>43</sup>. L'annexe 1 fait état de l'ensemble de cette législation.

Ces législations doivent être obligatoirement mises en place pour que les pays puissent prétendre à une adhésion.

Ils doivent donc s'y préparer, pour cela les différents pays candidats coopèrent au sein du Pan European Regulatory Forum (PERF) afin d'échanger leurs idées et manières de faire concernant cette mise en place. Ainsi il existe un groupe de travail spécialisé dans ce domaine: the "Acquis" Priority Action Area (PAA). Son activité sera détaillée dans le chapitre sur le PERF<sup>44</sup>.

Il faut noter qu'une nouvelle Directive 2001/83/CE a été adoptée le 27 septembre 2001<sup>45</sup>. Il s'agit d'un texte codifié qui réunit les différentes Directives en vigueur en une seule Directive :

- 65/65/CE
- 75/318/CE
- 75/319/CE
- 89/342/CE (Produits immunologiques)
- 89/343/CE (Produits radiopharmaceutiques)
- 89/381/CE (Produits dérivés du sang et du plasma)
- 92/25/CE (Distribution en gros)
- 92/26/CE (Classification)
- 92/27/CE (Etiquetage et notice)
- 92/28/CE (Publicité)
- 92/73/CE (Produits homéopathiques)

Par ailleurs la révision de la législation pharmaceutique européenne est prévue pour les prochaines années : une première version a été proposée par le Comité Pharmaceutique, puis le Collège des Commissaires a adopté le 18 juillet 2001 une proposition amendée. La proposition a officiellement été soumise au Parlement européen et au Conseil le 26 novembre 2001. Ainsi la procédure de co-décision devrait aboutir à l'adoption d'une nouvelle législation au cours de l'année 2004.

Actuellement trois textes de propositions sont donc disponibles :

- Une proposition de Règlement sur les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) communautaires et l'EMEA<sup>46</sup>.
- Une proposition de Directive concernant les produits pharmaceutiques à usage humain<sup>47</sup>.
- Une proposition de Directive concernant les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire<sup>48</sup>.

L'intégration de l'acquis communautaire représente une charge de travail très importante, inscrite dans un environnement en continue évolution. Il est donc indispensable pour les pays candidats d'y travailler le plus tôt possible, et la compréhension de l'acquis communautaire constitue la première étape de ce travail.

## 2.2. Législation sujette à discussion :

L'intégration de l'acquis communautaire nécessite au préalable une compréhension parfaite de la législation pharmaceutique par les pays candidats. Les règles doivent être en effet comprises et appliquées de la même manière dans tous les pays de l'Union européenne.

Ainsi, lors de l'examen de la législation réalisé par le groupe de travail acquis communautaire du PERF, certaines règles et définitions ont suscité des questions de la part des pays candidats. Il s'agit pour la plupart de sujets d'interrogation fréquente au sein même des Etats membres actuels, et qui furent pour certains éclaircis lors de jugements de la Cour de Justice des Communautés Européennes.

Lors du forum PERF I, les discussions ont permis d'apporter des réponses ou mises au point sur l'interprétation de l'article 4.8(a) de la Directive 65/65/CE et des définitions des médicaments et produits frontières.

#### 2.2.1. Article 4.8(a) de la Directive 65/65/CE :

L'Article 4.8(a) de la Directive 65/65/CE amendée par la Directive 87/21/CE détaille les situations dans lesquelles le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques<sup>49</sup> en vue d'obtenir une AMM.

Ceci s'applique dans trois cas, s'il peut démontrer:

- i) *soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé dans le pays concerné par la demande et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait un recours en vue de l'examen de la présente demande, à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale;*
- ii) *soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, présentée conformément à l'article 1<sup>er</sup> paragraphe 2 de la directive 75/318/CEE, que le ou les composants du médicaments sont d'un usage bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité;*
- iii) *soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à ladite directive 87/22/CEE ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci; de plus, un Etat membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les Etats membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original. (...)*

Il est nécessaire de définir précisément la notion "essentiellement similaire" pour qu'elle soit comprise de la même façon par tous les états. Il faudra également définir les exigences en matière de consentement dans le point i) et clarifier la notion d'"usage bien établi". Finalement l'article 4.8(a)iii) sera aussi précisé.

### **- Essentiellement similaire**

L'expression "essentiellement similaire" est utilisée à deux reprises dans cet article 4.8.. Il est nécessaire qu'elle soit comprise et interprétée de la même manière par les autorités compétentes et les demandeurs d'AMM qui doivent démontrer que le produit concerné par la demande d'AMM est essentiellement similaire au original<sup>50</sup>.

Le terme "essentiellement similaire" a été défini en 1998 dans un arrêt de la Cour de Justice des Communautés Européennes<sup>51</sup>:

*"une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence, à condition qu'il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, qu'elle présente des différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. L'autorité compétente d'un État membre n'est pas en droit de faire abstraction des trois critères précités lorsqu'il s'agit de déterminer si une spécialité pharmaceutique donnée est essentiellement similaire à une spécialité originale."*

Ainsi il est de la responsabilité des autorités compétentes de se fier aux trois critères précédemment cités (composition identique, forme identique et bioéquivalence) pour prouver qu'une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une autre. Cependant les études nécessaires pour prouver la bioéquivalence ne sont pas détaillées.

La notion d'identité de la forme pharmaceutique doit être comprise au sens large, et non pas être liée aux définitions des formes pharmaceutiques décrites dans la Pharmacopée européenne. Toutes les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate doivent donc être considérées comme identiques. Ceci est confirmé dans l'Avis aux demandeurs<sup>52</sup> où on peut lire: "le concept d'essentiellement similaire s'applique également à différentes formes orales à libération immédiate (par exemple comprimés et gélules) contenant le même principe actif".

### **- Consentement**

Les exigences en matière de consentement (Art. 4.8 (a) i)) font également l'objet d'interrogations de la part des pays candidats: il est clair que la validité du consentement doit être vérifiée par les autorités compétentes. Mais à quel moment ce consentement doit-il être formulé, et a-t-il un caractère définitif ou peut-il être retiré?

Les services légaux de l'UE ont été consultés, apportant une première réponse à ces interrogations: le consentement ne doit être fourni qu'une seule fois aux autorités compétentes. Cependant aucun élément n'a été apporté par rapport au moment auquel ce consentement doit être délivré<sup>53</sup>.

### - Usage bien établi

Le terme "usage bien établi" utilisé dans le point ii) de l'article 4.8 (a) est en fait décrit plus précisément dans la Directive 1999/83/CE entrée en vigueur le 18 septembre 1999<sup>54</sup>.

*"Aux fins de démontrer, en vertu de l'article 4, deuxième alinéa, point 8 a), de la directive 65/65/CEE, que les constituants d'un médicament ont un usage bien établi avec un niveau de sécurité acceptable, les règles particulières suivantes seront utilisées:*

*a) Les facteurs à prendre en considération pour démontrer que l'application médicale des constituants d'un médicament est bien établie sont la durée d'utilisation d'une substance, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée) et la cohérence des évaluations scientifiques. En tout état de cause, le laps de temps nécessaire pour démontrer que l'usage médical d'un constituant d'un médicament est bien établi ne peut cependant pas être inférieur à dix ans comptés à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de l'Union européenne.*

*b) La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité; elle doit inclure ou se référer à une étude bibliographique appropriée qui prend en compte les études de précommercialisation et de postcommercialisation et la littérature scientifique publiée relatant l'expérience recueillie sous la forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être communiqués.*

*c) Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier pourquoi on peut soutenir que l'existence d'un niveau de sécurité acceptable est établie malgré l'absences de certaines études.*

*d) Le rapport d'expert doit expliquer la pertinence des données fournies au sujet d'un produit différent de celui qui sera commercialisé. Elle doit juger si le produit étudié peut être considéré comme similaire à celui qui bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché malgré les différences qui existent.*

*e) L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes constituants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect."*

Quatre critères devront donc être étudiés<sup>50</sup>:

- La durée d'utilisation d'une substance qui ne peut pas être inférieure à dix ans comptés à partir de la première application systématique et documentée de cette substance en tant que médicament à l'intérieur de l'Union européenne.
- Les aspects quantitatifs de l'usage de la substance.
- Le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance (tel qu'il se reflète dans la littérature scientifique publiée).
- La cohérence des évaluations scientifiques..

#### - Article 4.8 (a)iii)

Cet article suscite certaines interrogations quant à l'interprétation de la phrase: *"que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande"*.

Faut-il que le produit de référence soit sur le marché dans l'Etat membre concerné par la demande ou uniquement avoir une AMM dans cet état? Il semble qu'il faille en fait comprendre "autorisé" à la place de "commercialisé"<sup>53</sup>. Ainsi le produit de référence doit avoir une AMM valide dans l'Etat membre au moment de la demande d'AMM pour le générique correspondant.

Les pays candidats se demandent également si cet article s'applique uniquement au produits de référence autorisés dans l'UE depuis plus de 6 ans ou peut également s'appliquer aux produits autorisés dans leurs pays depuis plus de 6 ans. En fait une autorisation n'est considérée comme répondant aux "dispositions communautaires en vigueur" uniquement si elle a été délivrée par un Etat membre où la législation pharmaceutique européenne est appliquée, ce qui n'est considéré qu'à partir de la date d'accession du pays à l'UE, à moins qu'une clause spécifique n'apparaisse dans le traité d'accession<sup>53</sup>.

Ainsi, de manière générale, les futurs pays membres ne pourront pas faire référence à cet article pour les produits dont le produit de référence n'est autorisé que dans leur pays depuis plus de 6 ans, et dans aucun autre Etat membre actuel.

#### - Conclusion

Voici donc quelques exemples de définitions ayant nécessité une clarification pour permettre une application correcte et identique dans les futurs Etats membres de l'UE.

Ces explications mettent en évidence les difficultés potentielles qui pourront être rencontrées de façon transitoire, notamment pour les demandes d'AMM concernant les génériques dont les produits de références ne sont pas autorisés en UE.

D'un autre côté la notion d'"usage bien établi" pourra éventuellement être un moyen pour régulariser les dossiers des "vieux" produits. Pour cela il faudra que ces produits soient sur le marché depuis plus de dix ans et répondent aux critères définis par la Directive 1999/83/CE.

## 2.2.2. Définition des médicaments et des produits frontières :

La classification des produits pose de nombreux problèmes aux pays candidats qui, pour la plupart, ne possédaient pas de réglementation spécifique pour les produits "frontières": dispositifs médicaux, vitamines, cosmétiques, aliments, ...

Ainsi les dispositifs médicaux ne faisaient pas l'objet de législation particulière mais étaient réglementés comme les médicaments dans la majorité des PEKO.

Ces pays s'interrogent donc logiquement sur les critères de classification de ces produits. Ce paragraphe permettra de clarifier les différentes définitions.

### - **Médicaments**

Les pays candidats s'interrogent sur les critères de classification des médicaments: quelle est l'importance relative des différents critères, doivent-ils tous être remplis ou un seul critère suffit-il, est-ce que les risques du produit sont évalués avant sa classification... Les questions sont nombreuses et nous amènent à revenir sur les termes de la définition du médicament, tel que défini dans l'article 1.2 de la Directive 65/65/CE<sup>49</sup> :

#### *"2. Médicament:*

*toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.*

*Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament."*

Il s'agit donc d'une double définition, par fonction et par présentation. Un produit sera considéré comme médicament s'il répond au moins à l'une ou l'autre des parties de la définition. Il n'est pas nécessaire que les deux conditions soient remplies simultanément. L'objectif de cette réglementation est bien sûr la protection de la santé publique, ce qui explique une interprétation large de cette définition.

### - **Produits frontières: exemples**

Il est quelques fois difficile pour les pays candidats d'établir une classification des produits, qui ne semblent pas clairement appartenir à une catégorie ou l'autre de produit. Pour cela, il est nécessaire de toujours se référer aux définitions figurant dans la législation pharmaceutique. Certains pays ont demandé s'il était possible de classer un produit à la fois comme médicament et comme un autre produit<sup>55</sup>. Il est clair que la réponse est négative. Ceci a été confirmé lors de l'affaire 369/88 qui explique que si un produit répond à la définition du médicament, il doit "*être soumis au régime juridique correspondant, à l'exclusion de celui des produits cosmétiques*"<sup>56</sup>.

D'autres affaires ont été portées en justice pour des problèmes de classification de produits frontières (cosmétiques<sup>56, 57</sup>, vitamines<sup>58</sup>...).

Ces affaires ramènent toujours à la deuxième partie de la définition du médicament : si un produit est présenté comme un médicament (boîte, notice, étiquetage et perception du public sont à prendre en considération), il sera défini comme médicament. La mention "ce produit n'est pas un médicament" pourra être prise en compte mais n'est pas suffisante pour exclure le produit en question de la définition<sup>55</sup>.

- **Conclusion:**

La classification pose donc de nombreux problèmes pour les pays candidats. Les interprétations théoriques ayant été clarifiées, ils devront ensuite faire face à des difficultés pratiques: comment procéder pour les produits commercialisés reclassés selon les lois européennes comme médicaments, mais pour lesquels les titulaires ne possèdent pas les données exigées pour obtenir une AMM ?

**2.3. Niveau d'intégration de la législation européenne dans chaque pays :**

Après avoir présenté la législation pharmaceutique européenne, et avoir développé certains points sujets à discussion, il est intéressant d'étudier les progrès réalisés par les candidats. Ceci nous permettra de nous rendre compte des avancées respectives des pays candidats dans l'intégration de l'acquis dans le domaine pharmaceutique.

Rappelons qu'il y a peu de temps encore, les procédures d'enregistrement, critères d'évaluation et fonction des autorités compétentes dans les pays candidats étaient pour la plupart très éloignés des standards européens.

Ainsi l'accent était mis sur les tests analytiques réalisés par les laboratoires nationaux afin de vérifier la qualité des produits : ceci expliquait les exigences élevées en matière d'échantillons. Au contraire une moindre attention était portée sur les parties pharmaco-toxicologiques et cliniques du dossier.

Par ailleurs, la délivrance d'AMM pouvait prendre un temps considérable et imprévisible puisque les procédures manquaient en général de transparence. Dans certains pays, des pratiques discriminatoires avaient lieu vis à vis des laboratoires étrangers afin de favoriser l'industrie locale.

La mutation vers une économie de marché et la volonté d'accès à l'UE ont donc impliqué une nécessaire réorganisation des systèmes d'enregistrement : ceci implique l'intégration de la législation pharmaceutique européenne et la formation du personnel des autorités compétentes pour améliorer leurs compétences scientifiques et leurs performances.

Pour étudier les progrès réalisés, nous nous focaliserons sur deux points essentiels: les délais dans le processus d'enregistrement et les exigences en matière d'échantillons et autres certificats. Il s'agit en effet des points les plus sensibles qui peuvent retarder la délivrance des AMM, ce qui peut avoir des conséquences négatives sur la santé publique.

Il sera également utile de s'interroger sur la mise en pratique des textes réglementaires. Si les législations sont déjà entrées en vigueur, sont-elles correctement appliquées en pratique?

Rappelons tout d'abord les exigences européennes:

Selon la Directive 2001/83/CE<sup>45</sup> chapitre 3 article 17 point 1 :

*"Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'excède pas un délai de deux cent dix jours à compter de la présentation d'une demande valide."*

Par ailleurs aucun échantillon n'est exigé dans la législation européenne.

Nous pouvons maintenant passer en revue les exigences spécifiques aux pays candidats.

## **BULGARIE :**

La Bulgarie a réalisé des efforts importants afin de réformer sa législation pharmaceutique selon les standards européens.

La législation en vigueur actuellement date du 18 avril 1995 et a été amendée en avril 2001<sup>59</sup>.

Cette loi stipule que le temps d'approbation doit être de 7 mois dans le cas où aucune requête ne serait reçue de l'Agence.

Cette période est divisée en trois étapes:

- 3 mois pour l'approbation de qualité et sécurité (article 24 alinéa 1 de l'Acte)
- 3 mois pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité (article 24 alinéa 2 de l'Acte)
- 1 mois pour l'approbation par le Ministère de la Santé qui fournit le Certificat d'AMM (article 27 alinéa 1 de l'Acte)

Ceci est donc en conformité avec la législation européenne. Cependant la pratique reste encore loin de ces objectifs théoriques et bien souvent ce temps est largement dépassé.

En cas de procédures CADREAC, le temps de procédure est défini à 3 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 7 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

Par ailleurs, des échantillons de produit fini sont demandés au moment de la soumission, en quantité suffisante pour réaliser des tests analytiques<sup>62</sup>.

Pour les médicaments produits à l'étranger, le certificat de BPF, le certificat d'AMM dans le pays de production ainsi que le statut d'enregistrement dans les autres pays sont demandés<sup>59</sup>, ce qui retarde l'AMM du temps d'approbation dans le pays de production.

## **CHYPRE**

Jusque début 2001, la loi régulant les produits pharmaceutiques était restée assez basique à Chypre. Elle datait en effet de 1967, étant basée sur la loi coloniale britannique. Une nouvelle loi intégrant toutes les directives européennes a été adoptée en vue de l'accession à l'Union et est entrée en vigueur en mai 2001<sup>63</sup>. Ainsi les exigences en matière d'enregistrement correspondent exactement aux exigences de l'UE.

D'après l'article 9 de cette loi, la procédure d'autorisation de mise sur le marché doit aboutir en 210 jours maximum après la soumission d'une demande valide.

En ce qui concerne les procédures CADREAC, les temps théoriques de reconnaissance sont définis à 6 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 5 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

## **ESTONIE**

Le dernier texte concernant l'enregistrement des médicaments a été adopté le 30 mai 2001<sup>64</sup>.

Celui-ci prévoit une réduction du temps d'approbation de 270 à 210 jours, ce qui rend cette législation conforme à celle de l'UE. En pratique ce temps est souvent largement dépassé dans le cas des procédures nationales classiques (11 mois environ).

Pour les procédures CADREAC, les temps théoriques de reconnaissance sont 2 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 5 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

Des échantillons d'enregistrement sont exigés (5 exemplaires sauf pour la Procédure Centralisée: 3 exemplaires<sup>60</sup>), mais ceux-ci peuvent être fournis après la soumission de la demande, ce qui ne retarde donc pas le processus.

## **HONGRIE**

Auparavant, aucun délai n'était défini pour la procédure d'enregistrement. Le temps moyen d'approbation variait de 2 à 5 ans. A cela s'ajoutaient 30 jours pour la délivrance de l'AMM par l'Institut National de la Pharmacie. Cependant cette période pouvait être réduite à 1 à 2 ans en cas d'inclusion sur une liste prioritaire.

Depuis la nouvelle loi de 1998<sup>65</sup>, le temps d'approbation est défini à 2 ans. Ce nouvel acte prit effet le 1<sup>er</sup> janvier 1999.

Ainsi cette loi n'est pas en accord avec les exigences européennes. Il faut noter cependant que ce temps peut être réduit à 6 mois théoriquement pour les soumissions électroniques qui sont traitées en priorité.

De plus, l'Institut National de Pharmacie de Hongrie a décidé en été 2001 d'accélérer ce temps d'évaluation en demandant aux laboratoires pharmaceutiques de répondre en un à trois mois maximum aux questions concernant leurs demandes d'AMM<sup>66</sup>.

Pour les procédures CADREAC, le temps théorique de reconnaissance est 3 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 12 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>. Dans ce dernier cas le périodes théorique de 210 jours est également dépassée.

Des échantillons sont exigés pour l'évaluation qualitative du produit et des principes actifs<sup>67</sup>. Des échantillons du produit tel qu'il sera commercialisé sont également demandés avant la mise sur le marché. Ces exigences ne sont allégées que pour la procédure CADREAC de reconnaissance de la Procédure Centralisée pour laquelle des échantillons commerciaux ne sont pas demandés.

De plus si le produit est commercialisé dans d'autres pays, une copie certifiée de l'AMM ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) approuvé devront être fournis<sup>67</sup>.

Ces exigences dépassent largement les exigences européennes et peuvent ralentir le processus d'enregistrement.

## **LETTONIE**

Actuellement, le temps d'enregistrement est de 2 ans pour la procédure nationale simple et 3 mois pour la procédure CADREAC de reconnaissance de la Procédure Centralisée. Cependant un nouveau règlement a été adopté en octobre 2000<sup>68</sup>: l'article 8 prévoit une durée d'enregistrement conforme à la législation européenne, c'est à dire 210 jours. Ceci rentrera en application à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2003.

Ce règlement prévoit toujours la soumission d'échantillons du médicament (article 18.9) ce qui peut retarder le processus d'enregistrement.

## **LITUANIE**

La loi en vigueur date de 1996<sup>69</sup>. Depuis, des recommandations ont été publiées dans lesquelles le temps d'approbation est défini à 6 mois<sup>70</sup>. En cas de procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée, ce temps est de 3 mois<sup>60</sup> et 4 à 6 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

Des échantillons sont demandés pour réaliser une analyse du produit. De plus des certificats d'enregistrement du produit dans le pays de production sont exigés. Il semble cependant que les autorités soient assez flexibles.

Notons qu'une nouvelle loi, non publiée à ce jour, a été signée le 22 décembre 2001. Cette loi aurait incorporé la législation pharmaceutique européenne.

## **MALTE**

A l'heure actuelle, les médicaments, activités pharmaceutiques et professions pharmaceutiques sont encadrés par des règles dans cinq chapitres de loi. Pour placer des médicaments sur le marché, une autorisation n'est pas demandée. Mais l'importation des médicaments est réglementée par la soumission d'un CPP (Certificate of Pharmaceutical Product) venant d'un pays de l'UE ou d'un autre pays. Une nouvelle loi sur les médicaments devrait paraître au deuxième trimestre 2002 pour fournir notamment un nouveau schéma organisationnel et intégrer les lois européennes. Une AMM sera alors exigée pour toute commercialisation de médicament. L'organisation en charge des procédures d'AMM sera le "Medicines Regulatory Authority".

Malte rencontre des difficultés particulières pour intégrer l'acquis communautaire puisqu'elle ne fait pas partie des pays CADREAC donc ne bénéficie pas des accords de reconnaissance des procédures européennes avec l'EMEA. Par ailleurs elle souffre d'un manque d'évaluateurs expérimentés, experts scientifiques et inspecteurs en pharmacie, alors que le nombre de produits sur le marché qui devraient être revus est très important. Pour palier à cela Malte souhaiterait bénéficier d'une assistance technique, obtenir un statut d'observateur dans divers comités européens et participer à PER II<sup>71</sup>.

## **POLOGNE**

La loi en vigueur date de 1991<sup>72</sup>. Elle est complétée par une ordonnance adoptée le 15 décembre 1993. Cette législation est donc assez ancienne, et ne définit pas clairement les temps d'enregistrement, qui peuvent être allongés par le ministre. En pratique, le temps d'enregistrement est approximativement 360 jours en général.

Une nouvelle loi adoptée en septembre 2001 et publiée en novembre 2001 devait entrer en vigueur le 1er janvier 2002<sup>73</sup>. Cependant il semble que cet acte ne rentrera en vigueur qu'à partir d'avril 2002, car il doit encore être revu et corrigé. Dans cette loi le temps d'enregistrement est défini à 210 jours, conformément à la législation européenne.

Pour les procédures CADREAC, ce temps est défini à 6 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 210 jours pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

Afin de réaliser des tests analytiques, des échantillons des substances actives et du produit fini sont demandés, quelle que soit la procédure. Ces tests seront optionnels à partir de l'entrée en vigueur de la nouvelle loi.

Les exigences supplémentaires seront diminuées grâce à cette nouvelle loi, mais il sera toujours demandé de fournir les copies des AMM délivrées dans les autres pays.

## **REPUBLIQUE TCHEQUE**

Le temps d'approbation est passé récemment de 18 mois théoriques à 7 mois d'après la nouvelle loi qui est entrée en application le 1<sup>er</sup> août 2001<sup>74</sup>. Le délai est défini à 3 mois pour la procédure de reconnaissance de la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 5 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>. Ainsi la législation européenne a été intégrée en ce qui concerne les temps d'enregistrement, même si elle n'est pas encore toujours respectée en pratique.

Des échantillons du produit fini sont demandés, mais les présentations commerciales peuvent être fournies en cours de procédure, ce qui ne retarde donc pas le processus<sup>75</sup>. Aucune autre information supplémentaire n'est demandée.

## **ROUMANIE**

Dans ce pays, la dernière loi concernant les procédures d'enregistrement a été adoptée en 2000. Elle précise dans le chapitre 3 point 12 que la procédure d'enregistrement doit durer au maximum 18 mois. Si des informations supplémentaires sont demandées au demandeur, celui-ci doit les fournir au maximum dans les 6 mois. Ainsi théoriquement la procédure devrait durer de 18 à 24 mois ce qui n'est pas en accord avec les exigences européennes.

Cependant les temps théoriques pour les procédures CADREAC sont inférieurs au 7 mois demandés, avec 3 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup> et 6 mois pour la procédure décentralisée<sup>61</sup>.

Les échantillons de produits finis tels qu'ils seront commercialisés devront être fournis au moment de la soumission. 10 échantillons sont demandés en cas de procédure nationale<sup>76</sup> classique et 2 en cas de procédure CADREAC.

Il n'y a pas d'autres exigences spéciales, cependant ce besoin d'échantillons commerciaux peut retarder le début de la procédure.

## **SLOVAQUIE**

Le temps d'enregistrement est défini à 180 jours et peut être réduit à 90 jours dans des cas justifiés. Si le SIDC demande des informations supplémentaires, la procédure peut être arrêtée au maximum pendant 180 jours<sup>77</sup>.

La procédure CADREAC pour la Procédure Centralisée impose un délai de 4 mois<sup>60</sup>. Pour la procédure décentralisée ce temps est défini à 6 mois pour le variant 1 et 3 mois pour le variant 2<sup>61</sup>.

Les exigences européennes ont donc été intégrées dans la législation slovaque.

Des échantillons du produit fini tel qu'il sera commercialisé sont exigés, ce qui peut retarder la procédure d'enregistrement<sup>77</sup>. De plus, si le produit est enregistré dans d'autres pays, le RCP et la notice et étiquetage de ces pays sont demandés.

## SLOVENIE

D'après l'article 19 de la loi de 1999 sur les médicaments, le temps de la procédure d'enregistrement ne devrait pas excéder 7 mois<sup>78</sup>. Ceci est donc en conformité avec la législation européenne, mais en pratique deux mois s'ajoutent systématiquement à ce temps: un mois pour vérifier que le dossier soumis est complet, et un mois afin de recevoir les certificats d'AMM.

Pour la procédure CADREAC de reconnaissance de la procédure décentralisée<sup>61</sup>, ce temps est le même (7 mois), et il est défini à 4 mois pour la Procédure Centralisée<sup>60</sup>.

Des échantillons sont demandés afin de réaliser des tests analytiques<sup>78</sup>.

Dans la législation, aucun document supplémentaire n'est exigé, mais en pratique des copies légalisées des différents certificats sont demandées, ce qui peut retarder la procédure.

## TURQUIE

Le temps d'évaluation n'est pas clairement défini dans les lois. En pratique, la procédure prend au total de 24 à 30 mois.

Il faut noter que les critères d'enregistrement ne sont pas uniquement qualité, efficacité et sécurité du produit, mais également son prix<sup>79</sup>. Ainsi des exigences dépassant les exigences européennes en découlent: le prix de vente dans le pays de production est notamment demandé lors de la soumission.

Les procédures CADREAC peuvent être utilisées en Turquie depuis le 1er janvier 2002; cependant seuls les produits autorisés selon la Procédure Centralisée sont concernés, et des restrictions ont été émises: uniquement les produits de biotechnologie, exceptés les produits immunologiques et les produits dérivés du sang<sup>60</sup>.

Pour la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée, le temps d'approbation est défini à 7 mois, dont un mois pour la fixation du prix. Des échantillons sont demandés afin de réaliser 5 analyses.

Selon le rapport 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Turquie<sup>36</sup>, "aucun progrès n'est à signaler dans d'autres secteurs couverts par les directives «ancienne approche», y compris dans les domaines des produits pharmaceutiques, des cosmétiques et des produits chimiques".

Il semble cependant que des changements seront bientôt visibles, grâce à l'implication de la Turquie dans la Collaboration CADREAC, et la volonté de restructuration des autorités compétentes. De plus, une loi est en préparation et devrait être présentée au Parlement au cours de l'année 2002<sup>80</sup>.

## BILAN :

Le tableau suivant reflète l'état de mise en œuvre de l'acquis communautaire sur trois points précis: la durée des procédures d'enregistrement, les exigences en matière d'échantillons et de données supplémentaires. Il s'agit d'un bilan au niveau théorique et non pas pratique de l'intégration de la législation européenne dans les lois nationales. Il a été réalisé en Mars 2002.

		BG	CY	EE	HU	LV	LT	MT	PL	CZ	RO	SK	SI	TR
Temps d'approbation	2002													
	Accession						2003							
Échantillons	2002													
	Accession													
Données supplémentaires	2002													
	Accession													

 Législation intégrée  
 Législation non intégrée  
 Aucune législation concernant les AMM

Cette analyse des législations en vigueur dans les pays candidats nous permet de situer les avancées réalisées dans ces différents états. Il faut noter que la plupart ont du ou doivent encore adapter leurs législations dans le domaine pharmaceutique, les exigences en matière d'enregistrement n'étant pas alignées avec les exigences européennes.

Les temps d'approbation ont été définis à 210 jours dans la majorité des pays.

Cependant beaucoup d'entre eux ont encore dans leur législation des exigences spécifiques en matière d'échantillons et de certificats qui peuvent constituer des freins à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

#### 2.4. Conclusion :

Lors de l'étude de l'acquis communautaire, la complexité de la législation pharmaceutique européenne a été mise en exergue. Les pays candidats ont donc été amenés à se réunir et à rencontrer des représentants de l'UE pour clarifier certains points et aboutir à une compréhension commune de cette législation.

Ensuite l'intégration de l'acquis communautaire dans les législations nationales a pu s'effectuer progressivement.

De façon générale, les avancées sont très visibles dans ce domaine, les pays candidats ayant pour la plupart déjà révisé leur législation pour s'aligner avec la législation européenne. Ce processus n'est pas encore achevé, et certains pays ont préféré retarder l'entrée en vigueur des lois adoptées au moment de l'accession à l'UE.

Quant au niveau de la mise en oeuvre pratique de la législation européenne, il est très difficile à définir, et reste lié à la disponibilité de moyens humains et financiers des autorités d'enregistrement, qui font défaut dans la plupart des pays candidats.

Le chapitre suivant nous permettra de faire le point sur l'état de transposition de la législation sur les droits de propriété intellectuelle, et les divers outils de protection du médicament.

### **3. Propriété intellectuelle**

Outre l'intégration de la réglementation sur les médicaments, la mise en place des lois concernant les droits de propriété intellectuelle est également primordiale. En effet l'instauration de règles identiques en matière de brevetabilité et protections diverses du médicament constitue un préalable indispensable à l'ouverture du marché pharmaceutique.

Il s'agit d'ailleurs d'un sujet source d'inquiétude pour de nombreux industriels.

Jusqu'à présent dans les pays candidats, les droits de propriété industrielle n'étaient pas nivélés avec ceux de l'Europe, ce qui expliquait l'importante activité de l'industrie générique dans ces pays: leur fabrication était autorisée malgré le fait que les produits princeps étaient soumis à un brevet dans l'Union européenne.

Les industriels craignent alors la concurrence de ces industries génériques au moment de l'élargissement : même si les législations sont harmonisées, qu'adviendra-t-il des produits déjà génériqués dans ces pays et qui sont encore protégés par un brevet dans le reste de l'Union européenne?

La crainte se situe bien sûre au niveau économique. Ainsi la Pologne, la Slovénie et la Hongrie ont de fortes industries génériques, les médicaments produits étant vendus à des tarifs inférieurs de 30 à 80% aux produits de marque. Les industriels redoutent alors une déstabilisation du marché dû aux prix très bas pratiqués par les laboratoires situés dans les pays candidats.

Afin de mieux comprendre l'enjeu de l'intégration de l'acquis communautaire en matière de propriété intellectuelle, la première partie sera consacrée à la définition des droits de propriété intellectuelle, en particulier du brevet. Puis les autres outils de protection du médicament seront également présentés. Enfin un état des lieux du niveau d'intégration de la législation européenne dans ce domaine sera réalisé pour chaque pays candidat.

### 3.1. Propriété intellectuelle:

#### 3.1.1. Définition générale:

Les droits de propriété intellectuelle sont les droits conférés à l'individu par une création intellectuelle.

Ils donnent généralement au créateur un droit exclusif sur l'utilisation de sa création pendant une certaine période.

Ce terme générique recouvre deux types de droits :

- les droits de propriété intellectuelle comprenant les Droits d'auteur et les Droits connexes (ou droits voisins)
- les droits de propriété industrielle qui englobent deux grands domaines :
  - i/ La protection des signes distinctifs, notamment les marques de fabrique ou de commerce et les indications géographiques
  - ii/ La protection des inventions, des dessins et modèles industriels et des secrets commerciaux.

Ceci comprend donc trois titres principaux : les brevets, les droits des dessins et modèles et les marques.

Tous ces titres offrent un droit exclusif d'exploitation au titulaire et possèdent un caractère territorial.

Intéressons nous plus particulièrement au droit des brevets.

### 3.1.2. Les brevets :

Il s'agit d'instruments qui permettent de récompenser un individu pour la divulgation de son invention en lui assurant une exclusivité d'exploitation pendant une période donnée. Le but de cet outil est donc de promouvoir les avancées technologiques.

Au niveau international, les règles de droit du brevet sont encadrées par deux textes :

- **La Convention d'Union de Paris (C.U.P) du 20 mars 1883<sup>81</sup>**

Elle fut signée par 162 états dont les quinze de l'UE et les pays candidats. Cette convention a établi trois principes en matière de brevetabilité, mais ne possède aucun caractère contraignant, n'étant complétée par aucun mécanisme de sanction. Ces principes sont les suivants :

i/ Traitemennt national : Les agents économiques étrangers doivent pouvoir obtenir et exploiter un brevet dans les mêmes conditions que les agents nationaux. (article 2)

ii/ Droit de priorité : Le déposant a un délai de 12 mois à partir du premier dépôt pour effectuer un dépôt dans un autre pays sans se voir opposer l'absence de nouveauté. (article 4)

iii/ Principe de l'indépendance des doits : Toutes les demandes déposées dans différents états sont autonomes les unes des autres : si la demande n'est plus valable dans un état, elle reste valable dans les autres. (article 4bis)

- **Accord ADPIC<sup>82</sup> (Accords sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce)**

Signé en mars 1994 par 113 états, il est entré en vigueur en janvier 1995. Il est aussi connu sous le nom d'Accord TRIPS (Trade-Related aspects of Intellectual Property rights).

Il s'agit de l'accord multilatéral le plus complet en matière de propriété intellectuelle. En effet, il couvre un vaste domaine, incluant notamment les marques commerciales, le dessin industriel, les brevets et les topographies des semi-conducteurs.

Il vise à réduire les distorsions et les entraves en ce qui concerne le commerce international, à promouvoir une protection efficace et suffisante des droits de propriété intellectuelle et à faire en sorte que les mesures visant à faire respecter les droits de propriété intellectuelle ne deviennent pas elles-mêmes des obstacles au commerce légitime.

Cet accord indique à la fois les normes minimales de protection devant être prévues par chaque état membre et les procédures et mesures correctrices devant être prévues pour que les détenteurs de droit puissent les faire respecter efficacement.

Selon l'article 27 de l'accord ADPIC, les trois critères de brevetabilité sont les suivants :

- a / Invention nouvelle.
- b / Activité inventive (ne doit pas être évidente).
- c / Application industrielle (doit être utile).

Pour le brevet, les normes fondamentales de protection les plus importantes sont les suivantes :

- Les trois critères précédemment cités étant remplis, le brevet doit pouvoir être obtenu dans tous les domaines technologiques sans discrimination. Aucune discrimination ne doit s'appliquer quant au lieu d'origine de l'invention et au fait que les produits sont importés ou d'origine nationale.
- Il existe trois exceptions aux règles de base de brevetabilité :
  - 1/ Les inventions contraires à l'ordre public ou à la moralité.
  - 2/ Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques, chirurgicales pour le traitement des personnes ou des animaux.
  - 3/ Les végétaux et les animaux autres que les micro-organismes et les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou animaux autres que les procédés non biologiques et microbiologiques.
- La durée de protection ne doit pas prendre fin avant l'expiration d'une période de 20 ans à compter de la date du dépôt.
- Les droits exclusifs conférés par un brevet de produit sont la fabrication, l'utilisation, la vente et l'importation. Pour un brevet de procédé, les droits portent à la fois sur l'utilisation du procédé et sur les produits directement obtenus par ce procédé. Le titulaire du brevet a aussi le droit de céder ou de transmettre par voie successorale le brevet et de conclure des contrats de licences.
- En contrepartie, l'invention doit être divulguée par le déposant d'une manière suffisamment claire et complète pour qu'une personne du métier puisse l'exécuter.
- Il existe une possibilité de concession de licences obligatoires et d'utilisation par les pouvoirs publics de l'objet d'un brevet sans l'autorisation du détenteur du droit sous certaines conditions visant à protéger les intérêts légitimes du détenteur du droit. (cf. article 31)

Cependant des délais de transitions ont été accordés pour l'entrée en vigueur de cet accord dans les Pays en Voie de Développement, allant de 5 ans à 11 ans pour les pays les moins avancés (cf. articles 65 et 66). Les pays candidats ne sont pas concernés par ce délai, puisque même la Turquie qui avait demandé une période de transition a maintenant mis en place une loi sur le brevet<sup>36</sup>.

A l'heure actuelle, la durée de la protection conférée par un brevet est bien harmonisée à 20 ans dans tous les pays candidats, cependant il semble que toutes les dispositions de l'accord ne soient pas toujours bien implementées. Ainsi en Pologne la loi sur les brevets comporte des points non clairement définis, tels que l'utilisation des licences obligatoires.

Par ailleurs, la mise en place des lois sur les brevets étant très récente dans la plupart des pays candidats, il n'y aura pas de protection effective sur tous les produits pharmaceutiques à l'heure de l'accession. Certains génériques pourraient déjà être sur le marché des nouveaux adhérents alors que le produit princeps bénéficierait encore d'une protection par le brevet dans les autres Etats membres.

Cette situation est similaire à celle rencontrée lors de l'accession de l'Espagne et du Portugal en 1986. Pour pouvoir adhérer à la CEE, ces deux pays ont dû signer la Convention de Munich sur le brevet européen et amender leurs lois pour fournir une protection complète des produits chimiques et pharmaceutiques. Ceci devait être fait avant le 7 octobre 1992 pour l'Espagne et le 1<sup>er</sup> janvier 1992 pour le Portugal.

De plus, une période de transition avait été définie (Article 47 de l'Acte relatif à l'adhésion<sup>117</sup>):

- "1. Par dérogation à l'article 42, le titulaire, ou son ayant-droit, d'un brevet pour un produit chimique, pharmaceutique ou phytosanitaire déposé dans un Etat membre à une époque où un brevet de produit ne pouvait pas être obtenu en Espagne pour ce même produit, peut invoquer le droit que confère ce brevet en vue d'empêcher l'importation et la commercialisation de ce produit dans le ou les Etats membres actuels où ce produit est protégé par un brevet, même si ce produit a été mis pour la première fois dans le commerce en Espagne par lui-même ou avec son consentement.*
- 2. Ce droit peut être invoqué pour les produits visés au paragraphe 1 jusqu'à la fin de la troisième année après l'introduction par l'Espagne de la brevetabilité de ces produits."*

Cette dérogation a donc été accordée jusqu'en 1995. A cette date, les niveaux de protection n'étaient pas encore harmonisés pour tous les produits et les industriels craignaient les importations de médicaments à prix très faibles vers les autres Etats membres. Ils ont donc tenté de se battre pour prolonger la période de transition.

Ainsi dans l'Affaire Merck & Co v. Primecrown Ltd., l'avocat général de la Cour proposa une exception limitée à la règle générale pour les cas où il n'était pas possible de protéger un produit par un brevet au moment de son invention. Ceci a été rejeté et aucune dérogation supplémentaire n'a été accordée.

Pour ce prochain élargissement, les industriels craignent une situation critique similaire, d'autant plus que les prix des médicaments dans les pays candidats sont bien plus bas que les prix pratiqués dans le reste de l'UE.

C'est pourquoi, réunis au sein de l'EFPIA, ils ont de nouveau proposé d'intégrer une dérogation non limitée dans le temps au principe de libre circulation des biens en cas de disparité des niveaux de protection. Cette proposition a été soumise à la Commission européenne, dans le but de l'intégrer aux actes relatifs à l'adhésion des pays candidats. Il semble que la Commission est favorable à cette proposition. Ainsi les traités d'accésion devraient inclure un paragraphe permettant au titulaire d'un brevet de se baser sur les droits générés par ce brevet ou par le Certificat Complémentaire de Protection pour empêcher l'importation du produit dans un Etat membre à partir d'un pays dans lequel il n'était pas possible d'obtenir un brevet au moment du dépôt. Ceci pourra être réalisé même si le produit a été mis sur le marché du pays candidat pour la première fois par lui-même ou avec son consentement.

Pour aller plus loin, l'EFPIA propose de mettre en place un mécanisme concret lié à l'octroi par les Agences nationales ou l'EMEA d'une licence spécifique d'importation parallèle.

Ceci éviterait aux compagnies de se battre seules et au cas par cas contre ces importations en invoquant cette dérogation devant les cours nationales de justice.

### 3.2. Les autres outils de protection:

Dans le domaine pharmaceutique, les brevets sont complétés par d'autres outils de protection qui sont le Certificat Complémentaire de Protection (CCP ou SPC = Supplementary Protection Certificate) et la protection des données (ou Data exclusivity). Au contraire la clause Roche-Bolar constitue une exception qui va à l'encontre de ces protections.

Voyons plus particulièrement ces différents outils :

#### 3.2.1. Le Certificat Complémentaire de Protection:

L'acquis communautaire impose l'introduction d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) dans la législation nationale des Etats Membres.

Il s'agit d'un outil permettant de prolonger de cinq ans au maximum la durée du brevet, afin de compenser la perte de temps d'exclusivité entre le dépôt du brevet et la mise sur le marché du produit.

Il a été défini dans le Règlement (CEE) No 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un Certificat Complémentaire de Protection pour les médicaments<sup>83</sup> (cf. annexe 3):

*Article 5 : Le certificat confère les mêmes droits que ceux qui sont conférés par le brevet de base et est soumis aux mêmes limitations et aux mêmes obligations.*

*Article 13 : Durée du certificat*

- 1. Le certificat produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite de cinq ans.*
- 2. Nonobstant le paragraphe 1, la durée du certificat ne peut être supérieure à cinq ans à compter de la date à laquelle il produit effet.*

Les industriels souhaiteraient que le Certificat Complémentaire de Protection soit applicable à tous les produits étant sur le marché pour lesquels le brevet n'est pas expiré, selon la logique de l'article 19 sur les dispositions transitoires:

#### Article 19

*1. Tout produit qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, est protégé par un brevet de base en vigueur et pour lequel, en tant que médicament, une première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté a été obtenue après le 1<sup>er</sup> janvier 1985 peut donner lieu à délivrance d'un certificat.*

*En ce qui concerne les certificats à délivrer au Danemark et en Allemagne, la date du 1<sup>er</sup> janvier 1985 est remplacée par celle du 1<sup>er</sup> janvier 1988.*

*En ce qui concerne les certificats à délivrer en Belgique et en Italie, la date du 1<sup>er</sup> janvier 1985 est remplacée par celle du 1<sup>er</sup> janvier 1982.*

*2. La demande de certificat visée au paragraphe 1 doit être présentée dans les six mois suivant la date d'entrée en vigueur du présent règlement.*

Cependant la plupart des pays candidats, et notamment la Hongrie, réclame une période de transition pour la mise en place du CCP. En effet, dans ces pays, l'industrie des génériques est très développée. Ils craignent donc que ce CCP s'applique à un très grand nombre de produits, ce qui augmenterait considérablement les dépenses de santé et le déficit des systèmes de santé, les différences de prix princeps-génériques étant très importantes.

La Hongrie appuie sa requête sur la dérogation accordée à la Grèce, l'Espagne et le Portugal pour une mise en place différée du CCP, stipulée dans l'Article 21 du Règlement 1768/92<sup>83</sup>.

#### Article 21

*Dans les Etats membres dont la législation en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 1990 ne prévoyait pas la brevetabilité des produits pharmaceutiques, le présent règlement est applicable à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter de l'entrée en vigueur du présent règlement. L'article 19 ne s'applique pas dans ces Etats membres.*

Elle se justifie également en expliquant que cela n'affecterait pas le fonctionnement du marché commun puisque le détenteur du brevet et CCP serait en mesure d'empêcher la mise sur le marché du générique dans tous les Etats membres exceptés la Hongrie.

En janvier 1999, la DG XV (Industrial property) de la Commission européenne a précisé que seuls les produits autorisés à partir de la date de l'accession seraient sujets au CCP<sup>84</sup> (ceux autorisés avant ne peuvent pas bénéficier de cette prolongation de protection).

Mais maintenant les négociateurs de l'UE demandent que le CCP puisse être rétrospectif pour qu'il puisse couvrir également les produits autorisés avant la date de l'accession. Par ailleurs ils précisent que le CCP devra être applicable dans tous les pays candidats dès que possible et au plus tard au moment de l'accession.

Finalement, lors des négociations de pré-accession avec la Hongrie, le 29 mars 2001, il a été décidé que le CCP serait applicable à tous les produits dont les AMM ont été obtenues à partir du 1er janvier 2000. Il semble qu'un compromis ait été atteint puisque la Hongrie souhaitait qu'il ne soit applicable qu'à partir de juillet 2002, et la Commission européenne à partir de janvier 1983.

Par ailleurs ces CCP ne prendront réellement effet qu'à partir de 2010 (l'AMM étant généralement demandée environ dix ans après le début du brevet), ce qui laisse une période de transition à la Hongrie si elle accède à l'EU en 2004 comme voulu.

Voici donc avec la Hongrie un exemple de la politique décidée par la Commission européenne en matière de CCP qui met en exergue la volonté de l'UE d'élargir le champ d'application des CCP aux produits dont le brevet sera obtenu avant l'accession à l'UE. Ainsi la Commission a affirmé que cette application retrospective du CCP concernera tous les pays candidats.

### 3.2.2. Protection des données :

La protection des données diffère du brevet, et peut s'appliquer même en l'absence de ce dernier. Alors que le but du brevet est de récompenser les efforts de recherche et développement de l'inventeur, la protection des données a pour objectif de récompenser le fabricant pour le temps et l'argent investi afin de réaliser les tests en vue d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

Ainsi pendant la période de protection des données, il est impossible à un nouveau demandeur d'AMM de se baser sur le dossier et les tests fournis par le titulaire du princeps aux autorités d'enregistrement.

Dans l'UE, la réglementation pour la protection des données est basée sur l'article 4.8 point iii) de la Directive 65/65/CE amendée par la Directive 21/87/CE<sup>49</sup>:

Article 4.8:

(...)

*Toutefois, et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété intellectuelle et commerciale:*

- a) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer:*
- i) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé dans le pays concerné par la demande et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait un recours en vue de l'examen de la présente demande, à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale;*
  - ii) soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, présentée conformément à l'article 1<sup>er</sup> paragraphe 2 de la directive 75/318/CEE, que le ou les composants du médicaments sont d'un usage bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité;*
  - iii) soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à ladite directive 87/22/CEE ou d'un médicament au sens de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci; de plus, un Etat membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les Etats membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original. (...)*

Ainsi l'harmonisation n'est pas encore réalisée au sein même de l'UE, cette protection variant de 6 à 10 ans selon les états.

Selon l'Avis aux demandeurs, Volume 2A, chapitre 1, paragraphe 4.2.1<sup>52</sup> :

*La période de protection des données est de :*

- 10 ans pour tous les produits enregistrés selon la Procédure Centralisée.*
- 10 ans pour tous les produits qui ont été autorisés selon une opinion du Comité des Spécialités Pharmaceutiques.*
- 10 ans pour les autres produits en Belgique, Allemagne, France, Italie, Pays Bas, Suède, Royaume Uni.*
- 6 ans en Autriche, Danemark, Finlande, Irlande, Luxembourg.*
- 6 ans, cette période ne s'écoulant pas au-delà de la date d'expiration du brevet, en Grèce, Espagne, Portugal.*

Cependant, selon la proposition d'amendement de la réglementation pharmaceutique européenne du 5 juillet 2001, Article 10, Point 1, la durée de protection des données devrait être harmonisée à dix ans pour tous les produits et dans tous les pays si cette nouvelle directive est adoptée<sup>47</sup>.

Cette harmonisation préalable au sein de l'UE semble indispensable si une durée de protection de données identique de dix ans veut être appliquée dans les pays candidats.

Jusqu'à maintenant seuls 5 pays candidats possèdent une législation spécifique concernant la protection des données.

Pourtant ces pays sont tous signataires de l'accord ADPIC, étant membres de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC).

Or l'article 39.3 de l'accord ADPIC, section 7: Protection des renseignements non divulgués stipule dans le paragraphe 3:

*"Lorsqu'ils subordonnent l'approbation de la commercialisation de produits pharmaceutiques ou de produits chimiques pour l'agriculture qui comportent des entités chimiques nouvelles à la communication de données non divulguées résultant d'essais ou d'autres données non divulguées, dont l'établissement demande un effort considérable, les Membres protégeront ces données contre l'exploitation déloyale dans le commerce. En outre, les Membres protégeront ces données contre la divulgation, sauf si cela est nécessaire pour protéger le public, ou à moins que des mesures ne soient prises pour s'assurer que les données sont protégées contre l'exploitation déloyale dans le commerce."*

Même si le terme "exploitation déloyale dans le commerce" n'est pas clairement défini, selon la Commission européenne il est clair que les négociateurs de l'accord ADPIC ont rédigé ce texte en vue d'exiger la mise en place dans les Etats signataires d'une période raisonnable de protection des données. Cependant tous les pays ne le comprennent pas de la même manière et la Hongrie par exemple voit en cet article une option ouverte aux états signataires d'établir un système de protection des données, leur laissant la possibilité d'utiliser d'autres moyens pour lutter contre cet "unfair commercial use".

Ainsi en 1999 le gouvernement hongrois demandait une période transitoire de 5 ans pour mettre en place un système de protection des données tel que voulu dans la Directive 65/65/CE amendée par la Directive 87/21/CE. Pourtant un Décret concernant la protection des données a été rédigé et est entré en vigueur le 12 juin 2001, instaurant une période de protection des données de 6 ans, et 10 ans pour les produits ayant suivi la Procédure Centralisée<sup>85</sup>. Ceci sera applicable à partir de janvier 2003, c'est à dire 3 ans plus tard que la date exigée par les accords TRIPS.

Il semble que la nécessité de mise en place de la protection des données ne soit pas toujours facilement accueillie par les pays candidats. Ainsi une position commune au sein de l'UE semble nécessaire pour accélérer l'entrée en vigueur de cette disposition dans les législations des pays candidats. L'harmonisation à dix ans est prévue dans la revue de la

législation pharmaceutique européenne de 2001, mais sera-t-elle implementée avant l'élargissement? Si ce n'est le cas, il ne sera certainement pas facile d'imposer une protection de dix ans dans les Pays candidats. Ainsi jusqu'à maintenant, aucun des pays ayant instauré une protection des données n'a imposé une protection de dix ans pour tous les produits.

### 3.2.3. Clause Roche-Bolar :

Le mot «Bolar» vient de la Loi de 1984 adoptée aux Etats Unis à la suite de l'Affaire Hoffman LaRoche contre Bolar sur la question des démarches avant l'expiration d'un brevet.

Les dispositions Bolar font donc référence à la possibilité de réaliser les études de recherche-développement sur un produit pharmaceutique avant l'expiration du brevet, en vue de son approbation réglementaire.

Ceci rentre dans le cadre des exceptions aux droits conférés prévues par l'article 30 de l'accord ADPIC :

*« Les membres pourront prévoir des exceptions limitées aux droits exclusifs conférés par un brevet à condition que celles-ci ne portent pas atteinte de manière injustifiée à l'exploitation normale du brevet ni ne causent un préjudice injustifié aux intérêts légitimes du titulaire du brevet, compte tenu des intérêts légitimes des tiers. »*

Pourtant ces dispositions ne sont pas soutenues par l'UE qui a demandé fin 1998 la constitution d'un comité d'experts de l'OMC à l'encontre du Canada, soutenant que les dispositions Bolar ne sont pas entièrement compatibles avec les obligations commerciales du Canada aux termes de l'Accord sur les aspects de Droit de Propriété Intellectuelle et Commerciale touchant au commerce (ADPIC) de l'OMC. Cette affaire « Canada-protection conférée par un brevet pour les produits pharmaceutiques »<sup>86</sup> a abouti à la décision suivante : le travail de développement avant l'expiration du brevet, excepté le stockage des produits, est possible, étant compatible avec les obligations de l'accord ADPIC.

En Union européenne, aucun pays ne permet la réalisation de tests commerciaux avant que le brevet soit expiré. Ainsi, il n'est pas permis de fabriquer et tester un produit générique avant que le brevet du pays princeps soit tombé. Cependant ce chapitre ne fait pas partie de l'acquis communautaire jusqu'à maintenant, donc cette possibilité peut varier selon les pays.

Le jugement rendu par la Cour de Justice des Communautés Européennes<sup>87</sup> a confirmé la compétence des Etats Membres pour décider si, et sous quelles conditions, ils autorisent les détenteurs de brevet de s'opposer à la soumission par des tiers d'échantillons de médicaments fabriqués selon le procédé breveté, par une personne autre que le titulaire, aux autorités compétentes en vue d'une autorisation de mise sur le marché.

- 1) *L'application d'une disposition nationale permettant au titulaire d'un brevet relatif à un procédé de fabrication d'un médicament de s'opposer à ce qu'un tiers remette des échantillons d'un médicament fabriqués selon ce même procédé à l'autorité compétente pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché des médicaments constitue une mesure d'effet équivalant à une restriction quantitative au sens de l'article 30 du traité CE.*
- 2) *L'application d'une disposition nationale permettant au titulaire d'un brevet relatif à un procédé de fabrication d'un médicament de s'opposer à ce qu'un tiers remette, à l'autorité compétente pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché des médicaments, des échantillons d'un médicament fabriqués par une personne autre que le titulaire selon le procédé breveté est justifiée au regard de l'article 36 du traité CE.*

Dans la Résolution adoptée par le Parlement européen<sup>88</sup>, paragraphe 17, il est stipulé que des mesures peuvent être introduites pour permettre aux industries pharmaceutiques de commencer avant l'expiration du brevet et du CCP des tests en laboratoires et des préparations réglementaires qui peuvent être exigées pour l'enregistrement de génériques.

Cependant aucun Etat membre actuel ne présente une telle possibilité dans sa législation nationale. Jusqu'à présent la question a été uniquement soulevée dans les jurisprudences nationales.

Ainsi au Royaume Uni et aux Pays Bas, la fourniture d'échantillons durant la durée du brevet n'est pas possible.

En Allemagne, la Cour Suprême a affirmé que les essais cliniques pour établir l'efficacité et la tolérance d'un médicament contenant une substance protégée par un brevet n'allait pas à l'encontre du brevet même s'ils sont programmés et réalisés dans un but commercial afin d'obtenir les données nécessaires en vue d'une autorisation de mise sur le marché, dans la mesure où ces tests permettent également la progression des connaissances dans ce domaine<sup>89</sup>.

En Italie, selon la District Court de Milan, le détenteur d'un brevet ne peut empêcher un fabricant de génériques de réaliser des tests en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pendant la durée du brevet<sup>90</sup>.

Au Portugal le Ministère de l'industrie (bureau national de la propriété industrielle) a stipulé que ce travail de développement est possible pendant la durée du brevet.

La clause Bolar semble donc être acceptée ou rejetée au cas par cas dans les pays membres de l'UE, sans qu'il y ait de réel consensus à ce sujet.

Le Bolar est pourtant autorisé dans d'autres pays tels que le Canada, le Japon, l'Australie, Israël, les USA et certains Pays candidats (Hongrie, Slovénie, la Pologne...).

Ainsi la loi sur les brevets en Hongrie<sup>91</sup> stipule dans l'article 19(6) que "Le droit exclusif d'exploitation ne devrait pas être étendu aux actes réalisés dans des buts expérimentaux en relation avec le sujet de l'invention, incluant les expérimentations et tests nécessaires pour l'enregistrement des médicaments".

Ceci permet aux génériques de tester leurs produits et d'avoir un dossier complet pour la soumission dès l'expiration du brevet, d'où un gain de temps pour eux, mais une perte d'argent pour les détenteurs du brevet.

Ces dispositions Bolar permises dans certains Pays candidats sont mal accueillies par les négociateurs de l'UE qui souhaiteraient qu'elles soient abolies<sup>92</sup>.

Ainsi, dans le chapitre 5 "Droit des sociétés" du traité d'accession proposé pour la Hongrie, le passage ci-dessous a été inclu<sup>93</sup> :

*« pre-patent expiry development work carried out mainly for commercial purposes should not be allowed as this practice would not be compatible with the overall objective of an equal level of protection of industrial property rights within the enlarged Union. In this regard, the EU considers that the outcome of the WTO panel proceedings in the EU versus Canada case does not affect the possibility for the EU to maintain its high level of IPR (Intellectual Property Rights) protection. »*

Ainsi le 29 mars 2001, la Commission européenne réaffirmait sa position, s'opposant à la pratique de travaux de développement avant l'expiration du brevet dans des buts commerciaux. Son argument étant la non-compatibilité de la pratique Roche-Bolar avec l'objectif commun d'un niveau de protection de propriété intellectuelle égal au sein de l'Union européenne élargie<sup>94</sup>.

Cependant le Bolar tombe dans le champ des compétences nationales, donc ce passage n'est pas contraignant pour la Hongrie.

Par ailleurs, la position de l'UE semble confuse puisque dans la proposition d'amendement de la réglementation pharmaceutique européenne du 5 juillet 2001, l'Article 10 point 5 stipule que la réalisation d'essais dans l'optique de soumettre une demande d'AMM pour un générique ne devrait pas être considérée comme une infraction à la loi sur la protection de la propriété industrielle et commerciale<sup>47</sup>.

En contrepartie, une année supplémentaire de protection des données en cas de nouvelle indication thérapeutique est proposée. Cependant il semble difficile de spéculer sur l'adoption ou non de ces nouvelles dispositions<sup>95</sup>.

Si le Bolar est adopté, il sera applicable à partir de 2004 ou 2005, selon la date d'adoption de la nouvelle législation européenne.

Cette question semble donc assez confuse, et une position définitive de l'UE sur ce sujet est attendue. Elle devrait être donnée lors de l'adoption de la nouvelle législation pharmaceutique.

Cependant, il semble que l'interdiction de cette clause dans les pays candidats n'empêcherait en aucun cas de retarder la réalisation des tests par les génériques. Elle ne serait qu'à l'origine du mouvement de ces fabricants hors des territoires de l'UE et des pays candidats, afin de réaliser les tests nécessaires à l'enregistrement avant l'expiration du brevet dans d'autres pays où ceci est autorisé.

### 3.2.4. Conclusion:

Alors que l'obligation d'un CCP de 5 ans est clairement définie dans la législation européenne, les positions sur la protection des données et la clause Roche-Bolar ne sont pas encore harmonisées, ce qui rend difficile les négociations avec les pays candidats sur ces sujets. Ils sont en général réticents à la mise en place de ces outils de protection des médicaments princeps, ayant des industries de génériques très développées, ce dont bénéficient les systèmes de soin grâce aux prix des médicaments diminués.

Cependant les laboratoires pharmaceutiques sont très attachés à défendre ces outils de protection du médicament qui sont source des profits réinvestis en recherche et développement, à l'origine des innovations thérapeutiques.

Le paragraphe suivant se focalisera sur chaque pays candidats, afin de rendre compte du niveau de l'intégration de l'acquis communautaire se rapportant aux questions de propriété intellectuelle.

### 3.3. Etat de l'intégration de l'acquis communautaire se rapportant aux questions de propriété intellectuelle pays par pays:

Pour chaque pays candidats, nous nous focaliserons sur les quatre outils présentés précédemment: le brevet, le CCP, la protection des données, la clause Roche-Bolar.

## **BULGARIE**

### **Brevet**

*Base légale:* Loi sur les brevets de 1993, amendée à plusieurs reprises en 1993, 1996, 1998 et 1999<sup>96</sup>.

*Durée de validité:* La durée de validité d'un brevet est de 20 ans (chapitre III).

Avant 1993, cette durée était de 15 ans, mais pour les médicaments, des « inventors certificates » étaient délivrés, pour une durée de 15 ans également. Ceux-ci n'existent plus depuis cette loi, mais il existe une possibilité de les convertir en brevets, décrite dans le chapitre IX de la loi sur les brevets.

De même il est possible sous certaines conditions de demander un brevet « mis à jour » pour les anciens brevets accordés avant cette loi de 1993 et concernant les produits chimiques ou microbiologiques, ou les substances curatives obtenues par méthode chimique ou autres, y compris par génie génétique.

**CCP:** Une loi sur les Certificats Complémentaires de Protection est à l'étude<sup>23</sup>, mais n'est pas encore publiée à ce jour.

**Protection des données:** Aucune loi sur la protection des données n'est adoptée en Bulgarie, cependant il s'agit d'une priorité en vue de l'accession. Il semble que l'Article 10 de la Directive 2001/83/CE devrait être inclus dans un nouvel amendement de la loi sur les médicaments proposé au Parlement<sup>97</sup>.

**Clause Roche-Bolar:** L'article 20 de la loi sur les brevets constitue une clause Roche-Bolar.

## CHYPRE

### Brevet

*Base légale:* Les médicaments sont protégés par des brevets selon la loi sur les brevets de 1998 amendée en 1999<sup>98</sup>.

*Durée de validité:* Avant la nouvelle loi, la protection du brevet était valide le temps de la durée de vie du même brevet au Royaume Uni. Actuellement la durée de validité du brevet est de 20 ans.

**CCP:** Depuis la Loi 153(1)/2000, il est possible d'obtenir un Certificat Complémentaire de Protection<sup>24</sup>.

**Protection des données:** Il n'y a pas de protection des données définie dans la loi.

**Clause Roche-Bolar:** Aucune clause Roche-Bolar n'apparaît dans la législation chypriote.

## ESTONIE

### Brevet:

*Base légale:* La loi sur les brevets de mars 1994, entrée en vigueur depuis mai 1994, a été modifiée en octobre 1999<sup>26, 99</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans

**CCP:** Ils ont été instaurés lors de la modification de loi de 1999 et sont entrés en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2000.

**Protection des données:** Une protection des données de 6-10 ans a été établie suite à l'amendement du Règlement No 13 du Ministère des Affaires Sociales<sup>100, 101</sup>.

**Clause Roche-Bolar:** Il n'y a pas de clause Roche-Bolar dans la loi sur les brevets.

## HONGRIE

### **Brevet:**

*Base légale:* Loi sur le Brevet de 1995<sup>91</sup>

*Durée de validité:* Le brevet est valable 20 ans depuis la loi sur le brevet de 1995, qui fut le premier résultat législatif du processus d'harmonisation débuté sur la base de l'Accord d'Association entre la Hongrie et l'UE.

**CCP:** Lors des négociations du 29 mars 2001 avec l'UE, la Hongrie a accepté d'adopter le règlement européen sur les CCP à partir du moment de l'accession: ces certificats pourront être demandés pour les produits ayant obtenus des AMM à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2000. Ceci doit être inclus dans le traité d'accession, et cette accord ne sera définitif qu'une fois le traité signé<sup>102</sup>.

**Protection des données:** D'après le dernier décret du Ministère de la Santé entré en vigueur le 12 juin 2001<sup>85</sup>, la protection des données est de 6 ans sans dépasser la date d'expiration du brevet et de 10 ans pour les produits ayant suivi la Procédure Centralisée. Cependant ceci n'entrera en vigueur qu'à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2003.

**Clause Roche-Bolar:** La loi sur les brevets de 1995 comprend une telle clause<sup>91, 103</sup>.

## LETTONIE

### **Brevet**

*Base légale:* La loi sur les brevets date de 1995<sup>104</sup>. La première loi sur les brevets fut adoptée en 1993.

*Durée de validité :* 20 ans

**CCP:** D'après la loi sur les brevets, chapitre VII, article 31 (5): pour les produits pharmaceutiques, la durée de protection pourra être étendue de 5 ans (20+5 ans) dans le cas où le produit pharmaceutique a été sujet à un enregistrement et à des tests obligatoires selon les lois sur les produits pharmaceutiques avant sa mise sur le marché en République de Lettonie.

**Protection des données:** Elle est définie à 6 ans et 10 ans pour les produits de haute technologie<sup>68</sup>.

**Clause Roche-Bolar:** D'après l'article 32 de la loi sur les brevets, les tests sur un produit pharmaceutique ne constitue pas une violation du brevet.

## LITUANIE

### **Brevet:**

*Base légale:* En Lituanie, la première loi sur les brevets date du 14 mai 1928; elle permettait l'obtention de brevet pour une période de 15 ans.

La loi sur les brevets actuelle date de 1994 et a été amendée pour la dernière fois en 2000<sup>105</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans

**CCP:** Le CCP a été intégré dans l'article 27(1) de la loi sur les brevets. La protection supplémentaire de 5 ans est entrée en vigueur à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2002.

**Protection des données:** Il n'y a aucune législation concernant la protection des données.

**Clause Roche-Bolar:** Il n'y a pas de clause Roche-Bolar dans la loi. Seuls les actes ayant pour seul but la recherche expérimentale scientifique sont permis (paragraphe 3 article 26 de la loi sur les brevets).

## MALTE

### **Brevet:**

*Base légale:* Le pays délivre des brevets depuis 1900. La nouvelle loi sur les brevets est entrée en vigueur en septembre 2000<sup>106</sup>.

*Durée de validité:* Depuis la nouvelle loi de 2000, la durée du brevet est étendue à 20 ans. Auparavant elle était de 14 ans renouvelables pour 14 ans.

**CCP:** Il n'y a pas de législation portant sur le CCP, ce qui a été souligné dans le rapport 2001 de la Commission: "Malte devra en outre (...) envisager d'éventuelles modifications à apporter à sa législation actuelle afin de mettre pleinement en œuvre les règlements relatifs certificats complémentaires de protection"<sup>30</sup>.

**Protection des données:** Aucune réglementation n'existe dans ce domaine.

**Clause Roche-Bolar:** Il y a une clause Roche Bolar dans la loi sur les brevets adoptée en 2000, partie VIII, article 27 point 3<sup>106</sup>.

## POLOGNE

### **Brevet:**

*Base légale:* Une nouvelle loi sur la propriété industrielle a été adoptée en 2000<sup>107</sup> et est entrée en vigueur en septembre 2000.

*Durée de validité:* D'après l'article 63 point 3 de cette nouvelle loi, la durée de validité du brevet est 20 ans.

**CCP:** Il n'y a pas encore de clause sur le Certificat Complémentaire de Protection en Pologne, mais les réglementations sur le CCP sont en préparation et devraient être adoptées à partir de 2002/2003.

**Protection des données:** La période de protection des données est de 3 ans<sup>108</sup>. Un projet d'amendement de la loi pharmaceutique assez surprenant a été proposé par le Parlement en août 2001 et adopté en septembre 2001 abolissant totalement la protection des données<sup>73</sup>. La protection des données y est définie à 6 ans en général (liée au brevet) et 10 ans pour les produits de haute technologie. Cependant cet Article 15.3 ne devrait entrer en vigueur qu'à partir de l'accession de la Pologne à l'Union européenne, laissant une période de transition vierge de toute protection des données<sup>109</sup>. Ceci a bien sûr provoqué de vives réactions, le projet allant à l'encontre des règles de propriété intellectuelle de l'accord ADPIC. Finalement la loi a été modifiée en dernière minute pour maintenir cette période de protection de 3 ans jusqu'à la date d'accession<sup>110</sup>.

**Clause Roche-Bolar:** L'article 69(1)(iv) de la nouvelle loi sur la propriété industrielle constitue une clause Roche-Bolar.

## REPUBLIQUE TCHEQUE

### **Brevet:**

*Base légale:* La loi sur les brevets date de 1990 et a été amendée en 2000<sup>111</sup>.

*Durée de validité :* 20 ans

**CCP :** Sa durée est de 5 ans.

**Protection des données:** Elle est établie à 6 ans depuis 1<sup>er</sup> janvier 1998.

**Clause Roche-Bolar:** Il n'y a pas actuellement de clause Roche-Bolar dans la loi tchèque. Cependant un projet d'amendement de la loi des brevets pour inclure cette clause est actuellement à l'étude au Parlement.

## ROUMANIE

### **Brevet**

*Base légale:* La dernière loi sur les brevets date d'octobre 1991<sup>112</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans (art. 32)

**CCP :** Le Parlement va prochainement examiner une proposition d'amendement de la loi sur les brevets contenant une possibilité de CCP.

**Protection des données :** Une décision du conseil scientifique de l'Agence nationale des médicaments a été adoptée en début 2001 à ce sujet<sup>113</sup>. Ainsi une protection de 6 ans et 10 ans pour les produits de haute technologie est accordée à partir de la date d'autorisation en UE ou dans le pays d'origine, sans dépasser la période de validité de protection par le brevet.

**Clause Roche-Bolar:** Elle devrait également être inclue dans cette proposition d'amendement, mais ceci est toujours en cours de négociation.

## SLOVAQUIE

### **Brevet**

*Base légale:* Une nouvelle loi sur les brevets a été adoptée au mois d'octobre 2001<sup>114</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans

**CCP :** La nouvelle loi sur les brevets prévoit l'introduction du CCP à partir de juillet 2002.

**Protection des données:** Elle est définie à 6 ans depuis 1999.

**Clause Roche-Bolar:** Cette clause n'existe pas en Slovaquie.

## **SLOVENIE**

### **Brevet**

*Base légale:* La dernière loi sur la Propriété Industrielle a été adoptée le 23 mai 2001 et publiée le 7 juin 2001 dans le journal officiel. Elle est entrée en vigueur le 7 décembre 2001<sup>115</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans pour les demandes soumises après le 1<sup>er</sup> janvier 1993. (Art 22(1) de la loi sur la Propriété Industrielle)

**CCP :** D'après l'article 22(3) de cette nouvelle loi, un CCP pourra être attribué pour une durée de 5 ans pour les produits ayant été brevetés après le 1<sup>er</sup> janvier 1993<sup>115</sup>.

**Protection des données:** La loi du 30 novembre 1999 a introduit le principe de la protection réglementaire des données relatives aux essais cliniques et des données des tests pratiqués dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Cette protection a été définie à 6 ans, et est liée à l'expiration du brevet<sup>78</sup>. Cependant, l'amendement du 21 juillet 2000 a ajouté un article 116a stipulant que l'article 15 concernant cette protection des données n'entrerait en vigueur que le 31 décembre 2002<sup>35</sup>. Cette protection n'est donc pas encore entrée en vigueur. Il faut noter qu'au printemps 2001, le gouvernement a soumis au Parlement de Slovénie une nouvelle proposition d'amendement. Ainsi la date d'entrée en vigueur pourrait encore être modifiée.

**Clause Roche-Bolar :** L'article 19 b. de cette nouvelle loi constitue une disposition Bolar.

## **TURQUIE**

### **Brevet**

*Base légale:* La législation sur les brevets est constituée par un décret de juin 1995<sup>116</sup>.

*Durée de validité:* 20 ans

**CCP:** Il n'existe pas dans la législation turque.

**Protection des données:** L'art 83 de la loi sur les brevets reprend l'art TRIPS 39.3, mais aucune protection réelle n'a été mise en place.

**Clause Roche-Bolar:** L'article 75 b. du décret de 1995 constitue une clause Roche-Bolar.

### 3.4. Conclusion

Le tableau suivant représente une vue générale de l'état d'implémentation de l'acquis dans le domaine de la propriété intellectuelle en mars 2002.

		BG	CY	EE	HU	LV	LT	MT	PL	CZ	RO	SK	SI	TR
<b>Brevet 20 ans</b>	<b>2002</b>													
<b>CCP 5 ans</b>	<b>2002</b>													
	<b>Programmée</b>													
<b>Protection données</b>	<b>2002</b>													
	<b>Programmée</b>													
<b>Roche-Bolar</b>	<b>2002</b>													

 Législation intégrée  
 Législation non intégrée  
 Clause existante  
 Clause non existante

A ce jour, tous les pays candidats proposent une durée de validité des brevets de 20 ans. Les Certificats Complémentaires de Protection sont instaurés dans la plupart des états. Seuls Malte et la Turquie n'ont pas encore programmé la mise en place de ces certificats. La mise en œuvre de la protection des données semble être la partie pour laquelle les pays candidats sont les moins avancés.

Finalement la clause Roche-Bolar existe dans à peu près la moitié des pays. Cependant cette question ne devrait plus être problématique puisque l'UE propose d'inclure cette clause dans sa nouvelle législation pharmaceutique.

Les progrès dans la mise en place des outils de protection du médicament sont donc bien visibles, et devraient permettre une harmonisation rapide des niveaux de protection avec l'UE.

Mais il existe inévitablement un décalage entre la mise en place des textes législatifs et leur mise en pratique, lié en partie aux moyens des institutions nationales responsables du contrôle de la bonne application de ces lois.

Les industriels craignent les importations de génériques qui pourraient avoir lieu en provenance des pays candidats via le reste de l'Union européenne, dans la mesure où ces produits ne bénéficieraient pas du même niveau de protection de propriété intellectuelle.

La position définitive de l'Union européenne sur ce sujet est donc très attendue: grâce aux expériences de l'Espagne et du Portugal et aux négociations des industriels, une dérogation au principe de libre circulation des biens pourrait être établie tant qu'il y aura des disparités de protection des médicaments au sein de l'Union européenne élargie.

## **B. Travail de coopération avec l'Union européenne : le PERF**

Après avoir étudier la préparation de l'élargissement au niveau purement législatif, nous allons présenter de quelle manière les pays candidats coopèrent avec l'Union européenne afin de préparer leur accession.

### **1. Présentation du PERF**

Le PERF ou Pan-European Regulatory Forum fut créé en juillet 1999 dans le cadre du programme PHARE mis en place par la Commission européenne à l'initiative de la DG Entreprise<sup>118</sup>.

Le but précis de ce programme est de créer un forum d'échange entre les pays de l'Union européenne et les pays candidats afin d'aider ces derniers à intégrer les exigences techniques et réglementaires imposées par le secteur pharmaceutique. Il s'agit également d'assurer une mise en place efficace de ces exigences, et d'identifier les domaines nécessitant une action supplémentaire.

Les objectifs de ce forum sont les suivants<sup>118</sup>:

- Faciliter l'accession à l'Union européenne.
- Etablir et mettre en pratique des standards réglementaires européens.
- Réaliser l'harmonisation avec ICH.
- Maintenir un haut niveau dans les pratiques de fabrication.
- Assurer l'efficacité et la sécurité de tous les produits.
- Mettre en place des pratiques réglementaires fiables et cohérentes, ceci aussi bien pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

Les participants sont les autorités réglementaires des Etats membres de l'UE, les autorités réglementaires des PECO et la Commission européenne (DG Entreprise, DG Elargissement et Programme PHARE). Chypre, Malte et la Turquie y sont présents en tant qu'observateurs<sup>119</sup>. Ainsi, dans ce forum, l'UE et les pays candidats sont des partenaires égaux, alors que dans le cadre de l'accord CADREAC, les pays candidats sont observateurs dans les institutions de l'UE<sup>120</sup>.

*Organisation :*

Le PERF est structuré de la manière suivante :

- **Un comité directeur (Steering Committee)** présidé par la Commission européenne et comprenant des représentants officiels des autorités compétentes des pays de l'UE et des pays candidats.
- **Un comité exécutif (Executive Board)** qui contrôle et supervise toutes les actions mises en œuvre par le PERF.

- **Des groupes de travail (Working Groups):** il y a un groupe de travail par zone d'action prioritaire. Ils doivent assurer la cohérence des activités, éliminer la bureaucratie superflue, aider au bon respect des bonnes pratiques et organiser les échanges entre professionnels des autorités des Etats Membres et des pays candidats.
- **Un secrétariat exécutif (Executive Secretariat)** hébergé par l'EMEA qui organise et coordonne les programmes des meetings et rapporte au Comité directeur et à la Commission.

Suite à un premier forum, PERF I, qui s'est déroulé entre septembre 1999 et septembre 2000, un deuxième programme PERF II a été organisé pour la période juin 2001-août 2002.

## **2. PERF I:**

Ce programme fut constitué par 31 réunions des groupes de travail et une conférence qui se déroula à Budapest du 2 au 4 février 2000. 350 délégués et représentants de l'industrie pharmaceutique, des professionnels de santé, des patients et des consommateurs ont participé à cette conférence. les pays européens y étaient représentés<sup>118</sup>.

Les zones d'action prioritaires étaient les suivantes<sup>118</sup>.

- **Responsabilité et mandats des autorités compétentes**: mise en place de bonnes pratiques pour leurs organisations, structures et responsabilités.
- **Pharmacovigilance.**
- **Mise en place de l'acquis communautaire.**
- **Evaluation de la qualité**: harmonisation de la législation et des exigences scientifiques.
- **Evaluation de la sécurité et de l'efficacité** : harmonisation de la législation et des exigences scientifiques.
- **Bonnes Pratiques de Fabrication.**
- **Limites Maximales de Résidus**: assurer la cohérence des méthodes analytiques utilisées pour la détermination de ces limites.
- **Télématiques**: réalisation d'un inventaire des outils électroniques utilisés pour partager les expertises techniques, scientifiques et légales dans le but de communications compatibles, sécurisées et rapides.

A l'occasion des nombreuses réunions des groupes de travail, les échanges d'informations ont été très enrichissants pour chaque partie et ont abouti aux propositions suivantes dans les différents domaines.

## 2.1. Responsabilité et mandats des autorités compétentes :

Afin d'identifier les responsabilités des autorités compétentes et de recommander des méthodes optimales pour leur organisation, ce groupe s'est basé à la fois sur les expériences des Etats membres de l'UE et des pays candidats.

Les discussions ont abouti de manière consensuelle aux principes suivants :

Il n'y a pas de modèle idéal pour l'organisation des autorités compétentes, mais quel que soit le modèle choisi, ces dernières doivent s'assurer que les tâches et responsabilités spécifiées dans la législation européenne sont accomplies correctement. De façon générale, les seuls critères d'évaluation scientifique sont l'efficacité, la qualité et la sécurité. Les critères socio-économiques ne doivent pas être pris en considération.

Par ailleurs, de bonnes relations doivent être maintenues entre le gouvernement, les patients, les professionnels de santé et les industriels. Il est nécessaire de promouvoir la transparence, et d'établir des lignes directrices en matière de Bonnes Pratiques Réglementaires.

Un financement suffisant doit assurer la stabilité et la qualité du travail des autorités compétentes. Ceci doit être apporté par les taxes payées par l'industrie pour les services en charge de l'enregistrement des produits et par les fonds publics pour les activités plus générales telles que la pharmacovigilance.

Enfin, l'élargissement impliquera un plus haut niveau de spécialisation des autorités réglementaires et renforcera le besoin de communication rapide et efficace entre les pays.

## 2.2. Pharmacovigilance:

Pour assurer la protection de la santé publique, il est nécessaire que les états s'entendent sur le mode d'évaluation des données de pharmacovigilance, sur les actions réglementaires à mettre en œuvre, et sur la coordination de ces actions surtout lorsqu'une action rapide est nécessaire.

De manière générale, le niveau d'activité de pharmacovigilance des pays candidats était assez faible jusqu'à présent, du fait du manque de formation des professionnels de santé dans ce domaine, qui ne sont donc pas habitués à rapporter les effets indésirables. De plus le personnel des agences en charge des vigilances était souvent insuffisant. Ainsi de nombreux progrès sont attendus dans ce domaine.

Le groupe s'est réuni cinq fois entre septembre 1999 et mars 2000. Ces réunions leur ont permis dans un premier temps de passer en revue les différents systèmes de pharmacovigilance des pays candidats. Puis ils ont identifié la formation nécessaire afin que toutes les autorités réglementaires bénéficient d'une compréhension commune de la législation européenne et des différentes lignes directrices. Ceci a permis d'améliorer et accélérer l'harmonisation des règles nationales de pharmacovigilance avec les exigences européennes. La présentation de cas d'études a facilité la compréhension des méthodes de travail utilisées en UE dans les processus décisionnels de pharmacovigilance. Ainsi les systèmes de pharmacovigilance des pays candidats ont été améliorés et les liens ont été resserrés avec les Etats membres de l'UE, et l'EMEA. Cependant il reste encore des différences entre les états candidats quant à la définition des réactions indésirables, la

méthodologie et le type de rapport utilisé, la structure et le financement des centres de pharmacovigilance<sup>122</sup>.

De nombreux progrès ont été effectués, néanmoins la période de travail fut trop courte pour achever l'harmonisation et assurer un système de communication efficace entre les pays candidats et l'UE dans le cadre des systèmes de surveillance post-marketing. C'est pourquoi ce sujet sera de nouveau abordé lors du forum PERF II.

### 2.3. Acquis communautaire :

L'objectif du forum n'est pas seulement d'évaluer le niveau d'harmonisation de chaque pays candidat avec les exigences légales européennes, mais aussi d'évaluer la capacité des institutions à intégrer l'acquis communautaire et de trouver des solutions pratiques pour les aider à réaliser cette tâche.

Pour cela il est nécessaire d'instaurer une compréhension commune de l'acquis par le biais de forums d'échange entre participants.

Concrètement un questionnaire a été soumis aux pays candidats afin qu'ils fassent état de leurs avancées respectives sur ce sujet, ce qui a permis d'obtenir des informations sur la législation déjà en vigueur, les sujets d'inquiétude pour les pays candidats, leurs plans pour intégrer l'acquis, et les périodes transitionnelles nécessaires pour achever totalement ce travail<sup>123</sup>.

A partir des informations obtenues, trois sujets prioritaires ont été proposés :

- Le besoin d'une clarification des définitions de base de "médicament" et de "produits frontières".
- La mise au point d'une compréhension commune de l'acquis communautaire. Sur ces deux points le forum a permis un réel flux d'informations pour aboutir à une vision commune, même si quelques questions restent en suspend.
- La mise à jour des dossiers concernant les AMM existantes pour répondre aux exigences de la législation communautaire.

La première phase a donc permis aux pays candidats d'améliorer leur compréhension de l'acquis communautaire, mais également d'échanger leurs points de vue et d'établir des contacts directs.

Cependant des difficultés ont été rencontrées pour mettre au point une compréhension commune sur certains sujets, notamment lorsque ces définitions sont encore sujettes à discussion au niveau européen. Concrètement l'interprétation de l'article 4(8)(a)(iii) de la Directive 65/65/CE fut éclairci, de même que la définition du médicament et des produits frontières, les règles concernant les importations parallèles et les médicaments orphelins, les médicaments homéopathiques ou à base de plante. La question de la mise à jour des dossiers des "vieux" produits a également été abordée, avec une proposition de dossier condensé comprenant les données principales de qualité, sécurité et efficacité permettant de prouver la satisfaction aux critères européens<sup>40</sup>.

#### 2.4. Evaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité :

Auparavant chaque pays avait ses propres pratiques en matière d'évaluation. A présent une harmonisation est nécessaire afin d'obtenir une position commune de l'Union européenne et également dans la perspective d'une uniformité avec le Japon et les USA (ICH). L'harmonisation porte non seulement sur la législation et les procédures, mais aussi sur les exigences scientifiques nécessaires pour supporter une demande d'AMM.

Un des outils utilisés est le développement de lignes directrices (guidelines), utilisées par les industriels et les autorités, afin de connaître clairement les critères européens pour l'évaluation des dossiers.

Les échanges entre les experts européens dans les groupes de travail du CSP, CVMP, MRFG, constituent également un outil d'harmonisation.

PERF I a donc permis aux pays candidats d'examiner la législation et les lignes directrices en matière d'évaluation du dossier et de discuter de l'interprétation de certains points spécifiques.

Après cette première étape, les participants ont exprimé leur besoin d'expériences pratiques d'évaluation des parties qualité, sécurité et efficacité du dossier conformément aux recommandations européennes. Ceci sera réalisé lors des réunions de PERF II.

#### 2.5. Bonnes Pratiques de Fabrication :

Le but du PERF est d'aider les pays candidats à instaurer leurs propres structures réglementaires pour mettre en place et contrôler les Bonnes Pratiques de Fabrication. Pour cela différents objectifs ont été fixés:

- Examiner les structures réglementaires existantes contrôlant la fabrication des produits pharmaceutiques.
- Identifier le décalage entre la législation et les procédures en place.
- Développer des collaborations entre les pays, expliquer ou mettre au point des lignes directrices et procédures.

Ce travail a permis aux autorités participantes de comprendre le système européen de BPF et d'identifier les principales actions nécessaires afin de réaliser l'équivalence. Ceci fut également à l'origine de l'établissement d'un réseau de contact entre les différents participants. De plus les pays candidats ont pu participer en tant qu'observateurs aux réunions du groupe d'inspecteurs des BPF, groupe *ad-hoc* de l'EMEA<sup>122</sup>.

Il faut noter qu'il existe des différences entre les pays candidats au niveau de leurs avancées pour mettre en place ces Bonnes Pratiques de Fabrication. En effet, la progression ne dépend pas seulement de la bonne volonté et de la formation des pays candidats, mais surtout des ressources financières car il est très coûteux de valider tous les procédés, réorganiser et restructurer les sites de fabrications pour pouvoir mettre en place ces BPF.

## 2.6. Produits vétérinaires :

La quasi-totalité de la législation européenne a déjà été implantée dans les pays candidats, cependant il y existe des niveaux très différents dans la mise en pratique et la compréhension de ces règles. Les questions les plus préoccupantes étant les substances interdites, la pharmacovigilance vétérinaire et les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM).

Les pays candidats ont besoin d'une formation spécifique sur la législation européenne en matière de produits vétérinaires, et sur la mise en place et la surveillance des limites maximales de résidus (MRLs).

Lors de PERF I, les questions de Qualité et les questions relatives à l'acquis communautaire ont été abordées en même temps que pour les médicaments à usage humain.

En matière de sécurité, L'EMEA a organisé un atelier de travail spécifique sur les méthodes analytiques pour le contrôle des résidus de médicaments dans les produits animaux.

Plus d'efforts dans ce domaine sont nécessaires, c'est pourquoi ce sujet sera reconduit lors du deuxième forum.

## 2.7. Télématiques :

Il s'agit de l'utilisation d'ordinateurs pour envoyer, recevoir, stocker, distribuer des informations ou des outils de formations via un système de télécommunication.

Ce groupe a pour but de promouvoir la compatibilité entre les systèmes. Après avoir réalisé un inventaire des niveaux des technologies d'information des pays participants, des cours ont été organisées pour promouvoir l'utilisation de ces outils électroniques et former des instructeurs. Pendant la conférence de février 2000 à Budapest, des démonstrations de l'outil principal EudraNet ont été réalisées.

## 2.8. Conclusion :

Ce premier forum fut perçu par les participants comme un moyen efficace de se familiariser avec les législations et pratiques réglementaires européennes. Dans chaque domaine d'action prioritaire présenté, il permit de faire un point sur les exigences européennes, les législations déjà intégrées dans les pays candidats et celles nécessitant encore des efforts pour être transposées. Cependant l'action entamée n'est pas encore achevée et les pays candidats ont souhaité que leurs experts soient impliqués plus activement dans les activités des Agences communautaires, afin d'acquérir une expérience pratique de la réglementation européenne. Ceci explique l'ouverture d'un deuxième forum, PERF II.

### **3. PERF II :**

PERF II représente la première phase d'un programme de trois ans. L'EMEA et la DG Entreprise ont proposé un plan de financement en trois parties au Comité PHARE:

- 2.7 millions € pour les 14 premiers mois.
- 2.6 millions € pour les 12 mois suivants.
- 2.7 millions € pour les 12 derniers mois.

Au total le budget s'élève donc à 8 millions d'Euros<sup>124</sup>.

Le financement ayant été accepté pour cette première phase, PERF II a été lancé en juin 2001 et est programmé jusqu'en août 2002. 67 réunions sont prévues, dont trois réunions du Comité de direction et une conférence en avril 2002 à Tallinn en Estonie (Cf. annexe 4 : programme PERF II).

PERF II devrait se focaliser sur des aspects plus pratiques, afin de fournir un support technique aux pays candidats pour intégrer la législation européenne. Pour cela, les échanges d'expériences seront encouragés. De plus la participation aux groupes de travail de l'Union européenne, ainsi que la possibilité pour le personnel des Agences des pays candidats d'assister aux séances de formation des évaluateurs européens sont prévues<sup>125</sup>.

Il faut noter également que les membres de PERF ont considéré la volonté de participation des industriels et ont établi que chaque groupe de travail devrait décider de l'implication de l'industrie au cas par cas pour chacun de leurs meetings.

La proposition de programme a été adoptée lors de la réunion du comité directeur du 29 juin 2001<sup>124,125</sup>. Trois domaines d'action prioritaire ont été identifiés. A cela s'ajoute un quatrième sujet d'étude plus large.

Le deuxième forum se focalisera donc sur les sujets suivants :

- Intégration de l'acquis communautaire.
- Bonnes Pratiques de Fabrication.
- Pharmacovigilance.
- Formation inter-Agence (évaluation du dossier, système qualité, produits vétérinaires et télématiques).

### 3.1. Intégration de l'acquis communautaire :

Ce sujet fut déjà l'objet de groupes de travail lors de PERF I, ayant permis surtout l'amélioration de la compréhension de l'acquis communautaire par les pays candidats. Cependant certains points spécifiques nécessitent encore des discussions et des solutions plus pratiques sont attendues. Ceci justifie donc cette deuxième phase qui inclura des sessions beaucoup plus pratiques composées notamment d'études de cas.

Trois principaux objectifs ont été présentés pour la période 2000-2003<sup>124</sup>:

- Le développement d'une approche pratique pour la mise à jour des "vieux" produits, ainsi que pour l'introduction progressive des nouvelles procédures d'AMM et d'importation parallèle.
- La formation de groupes de travail sur des cas d'études concernant la définition de "médicament", la question des produits frontières, les problèmes se rapportant à la mise sur le marché des produits génériques et la revue article par article des points clefs de la législation pharmaceutique.
- La discussion et l'enregistrement de positions communes sur l'interprétation de la législation sur les produits homéopathiques, plantes médicinales, la frontière entre les préparations magistrales à grande échelle et les productions industrielles, la législation sur la publicité et les vaccins.

Ces réunions devraient donc faciliter la mise en place de la législation pharmaceutique européenne dans les pays candidats.

### 3.2. Bonnes Pratiques de Fabrication :

Pour poursuivre le travail réalisé lors de PERF I, les objectifs suivants ont été proposés pour la deuxième phase<sup>124</sup>:

- La mise en place des législations relatives aux BPF consistantes avec l'acquis communautaire.
- L'intégration des lignes directrices européennes relatives aux BPF dans les législations nationales.
- Le renforcement des ressources et systèmes pour les inspections de BPF.
- Une meilleure compréhension et application des exigences BPF par les industriels.
- Des collaborations et communications améliorées entre les inspecteurs des pays candidats et des pays européens.

Pour cela, PERF II multipliera les séances de formation et les collaborations au sein d'inspections communes, dans les pays candidats mais aussi dans les Etats membres européens.

### 3.3. Pharmacovigilance :

Afin de poursuivre l'action entamée lors du premier forum, cette deuxième étape a pour objectif principal de renforcer les systèmes de communication entre les pays candidats, les Etats membres de l'UE et l'EMEA. Pour cela l'établissement d'exigences techniques précises et de procédures de communication est nécessaire. Le groupe de travail a ainsi émis les propositions suivantes pour la suite du programme:

#### 3.3.1. Législation :

Le but est de réaliser l'intégration complète de l'acquis communautaire en matière de pharmacovigilance, y compris la transposition de la Directive 95/46/CEE sur la protection des personnes à l'égard du traitement des données à caractère personnel et la libre circulation de ces données<sup>126</sup>.

#### 3.3.2. Systèmes nationaux de pharmacovigilance :

Au niveau national, il est nécessaire de développer des procédures opérationnelles standards basées sur les pratiques européennes pour les activités de pharmacovigilance. La promotion des systèmes auprès des professionnels de santé et des patients dans les pays candidats ainsi que l'utilisation des systèmes électroniques seront encouragées.

#### 3.3.3. Systèmes d'information de l'UE et communication entre les pays candidats et l'UE :

L'utilisation par les pays candidats des réseaux de communication électroniques tels que EudraNet est souhaitée. Il s'agit d'un réseau intranet permettant un échange d'information et de données de pharmacovigilance rapide et sécurisé entre la Commission européenne, l'EMEA et les agences nationales<sup>121</sup>. Ceci permettra d'établir une communication efficace et sécurisée entre les différents partenaires réglementaires mais aussi avec l'industrie pharmaceutique.

Les pays candidats seront impliqués dans le système européen d'alerte rapide et dans le système d'information non urgente. Ils seront aussi invités à prendre part à d'autres projets Eudra et formés à cette fin.

#### 3.3.4. Coopération entre les pays candidats et l'UE pour l'identification et l'évaluation des problèmes de sécurité et la mise en place des mesures appropriées :

Les pays candidats devront être impliqués dans la surveillance post-marketing et le plan européen de gestion de crise pour les médicaments ayant suivis la Procédure Centralisée. Ceci sera étendu par la suite à la Procédure de Reconnaissance Mutuelle. D'autre part la possibilité d'assister aux réunions du groupe pharmacovigilance du CSP sera offerte aux pays candidats.

La formation des pays candidats aux systèmes d'alerte et aux outils de communication électroniques sera donc la base en matière de pharmacovigilance.

### 3.4. Formation inter-agences :

Cette dernière partie comprend en fait quatre sujets:

- Les systèmes qualité des autorités compétentes.
- Les produits vétérinaires.
- L'évaluation du dossier.
- Les télématiques.

#### 3.4.1. Les systèmes qualité des autorités compétentes :

Pour assurer le bon fonctionnement des systèmes réglementaires européens, il est nécessaire d'assurer une cohérence entre les méthodes et les critères d'évaluation des différentes agences nationales. Ainsi l'identification des besoins, la considération des indicateurs de performance et la comparaison des procédures en terme de coût/efficacité permettra le développement de système de qualité et de contrôle des procédures répondant aux Bonnes Pratiques Réglementaires.

Certains pays ont déjà mis en place de tels systèmes de qualité tandis que d'autres comptent bénéficier des expériences des autres Agences. La mise en commun de ces expériences s'impose donc pour établir des lignes directrices communes.

Le travail devra s'effectuer en trois temps avec, pour commencer, l'identification des systèmes en place dans les différentes autorités compétentes. Ensuite les objectifs et la méthodologie seront harmonisés. Finalement ces systèmes de qualité seront mis en place.

#### 3.4.2. Les produits vétérinaires :

Les sujets de l'acquis communautaire, la qualité et la sécurité des résidus ayant été étudiés lors de PERI I, les objectifs pour le deuxième forum sont les suivants<sup>124</sup>:

- Une équipe spéciale sera établie pour définir le programme.
- Deux sessions de travail seront organisées conjointement avec les meetings du CVMP et du VMRFG sur les Procédures Centralisée et de Reconnaissance Mutuelle.
- Une réunion portera sur la pharmacovigilance afin de familiariser les pays candidats avec les pratiques et exigences européennes.
- Les exigences pour les tests d'efficacité en Europe seront présentées lors d'une réunion.
- Les sujets d'immunologie, résistance aux antibiotiques et écotoxicité seront aussi abordés.

### 3.4.3. L'évaluation du dossier :

L'objectif de ce groupe de travail est d'aligner les niveaux et pratiques d'évaluation du dossier entre l'UE et les pays candidats. Après une première étape théorique, les pays candidats ont demandé une formation pratique pour l'évaluation des dossiers, ce qui sera le but de ce deuxième forum.

Pour cela, des délégués des pays candidats pourront participer aux séances de formation suivies par les évaluateurs européens<sup>124</sup>. Une session portera plus particulièrement sur le CTD, qui est un format de dossier harmonisé commun aux trois régions du monde: Japon, USA et UE. Par ailleurs un système de communication électronique sûr et efficace liant les futurs membres de l'UE sera nécessaire pour établir une évaluation rationnelle et efficace.

### 3.4.4. Les télématiques :

La nécessité d'un réseau de télématiques solide et fiable permettant une communication rapide et sécurisée entre les Etats membres a été de nouveau soulignée, en particulier dans le domaine de la pharmacovigilance. Ainsi, lors de ce deuxième forum, l'objectif sera double<sup>124</sup>:

- Mettre en place dans les pays candidats des technologies d'information compatibles avec celles des Etats membres actuels.
- Permettre aux pays candidats de communiquer entre eux et avec les pays de l'UE grâce à un même système électronique sécurisé et fiable.

Des réunions seront donc organisées pour que le personnel IT des pays candidats tiennent à jour leurs connaissances sur le développement des télématiques européens. Une assistance financière et pratique sera apportée aux pays candidats pour obtenir une connexion à EudraNet dès que possible.

Voici donc le programme présenté pour PERF II. Cette deuxième partie devrait ainsi être à l'origine de progrès importants dans les pratiques réglementaires des pays candidats.

#### **4. Conclusion :**

Après un début assez lent dû à une charge importante de travail administratif, l'organisation du forum est maintenant bien en place et son efficacité prouvée.

Le principe de ce forum étant l'échange des expériences, une confiance mutuelle entre les pays candidats et les pays membres de l'UE a pu être établie. En effet, les pays candidats se sont beaucoup impliqués de même que les Etats membres actuels qui ont apporté un support significatif.

Cette coopération a permis de rapprocher les compréhensions respectives des différents pays sur les points clefs de la législation pharmaceutique et d'avancer dans l'harmonisation des pratiques réglementaires.

Après une première phase plutôt théorique, ayant permis aux pays candidats de se familiariser avec la législation européenne, le forum a été relancé au sein de PERF II qui se focalise sur des aspects plus pratiques. Les résultats et progrès réalisés seront présentés lors de la seconde conférence en avril 2002 à Tallinn, qui est bien sûr très attendue.

Ce forum s'est donc révélé comme une formule idéale : il a de nouveau prouvé que le dialogue est indispensable pour aboutir à un résultat constructif, efficace et pour impliquer réellement chaque partenaire.

Sur l'initiative des autorités réglementaires de certains pays candidats, un autre outil a été développé en vue de l'élargissement: la collaboration CADREAC. Ses objectifs et réalisations seront présentés dans le chapitre suivant.

## **C. CADREAC: Adaptation aux systèmes d'enregistrement européens et mise en place de processus transitionnels :**

### **1. Présentation de la Collaboration :**

#### **1.1.Définition :**

CADREAC: Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries

Cet accord de collaboration entre les autorités réglementaires des pays associés à l'Union européenne a été conclu suite à la première réunion des autorités réglementaires des Pays d'Europe Centrale et Orientale en juin 1997.

L'idée d'une collaboration entre ces pays et l'UE en vue de leur préparation à l'accession à l'UE s'est développée dès 1994. En 1996, cinq directeurs d'Agences des PECO ont rencontré des représentants de l'EMEA. Puis en juin 1997 à Sofia eut lieu la première réunion des Autorités Réglementaires des PECO, pendant laquelle le projet de cet accord a été discuté.

L'accord CADREAC débute donc officiellement en septembre 1997 avec la signature de neuf pays : la Bulgarie, l'Estonie, la Hongrie, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, la Slovaquie, la République tchèque et la Roumanie<sup>127</sup>. En 1998, la Slovénie a rejoint le groupe puis ce fut le tour de Chypre en 1999 et enfin de la Turquie en 2001.

Cet accord compte donc à ce jour douze pays au total, auxquels s'ajoutent quatre observateurs.

Le texte a été révisé pour la dernière fois lors du troisième meeting annuel de mars 2000 à Budapest.

L'accord a été initié afin de renforcer la collaboration avec l'Union européenne et d'instituer une entre-aide entre les pays associés en vue de l'accession.

Cette collaboration a pour objectif de faciliter la transition des pays associés vers des pratiques réglementaires répondant au niveau d'exigence de l'Union européenne. Ses priorités, telles que présentées dans l'Article 1, sont au nombre de six<sup>127</sup>:

- Faciliter l'intégration des standards réglementaires de l'UE.
- Elargir les possibilités d'implication dans les activités professionnelles au sein de l'UE avant l'adhésion officielle.
- Introduire des procédures de reconnaissance mutuelle et les bonnes pratiques.
- Etablir des stratégies communes d'accession.
- Faciliter la préparation des réunions entre les autorités réglementaires.
- Coordonner la participation des pays dans le réseau européen d'informations réglementaires sur les médicaments.

L'objectif principal est donc de faciliter et coordonner la préparation des pays candidats pour leur adhésion dans le réseau réglementaire pharmaceutique européen.

## 1.2. Fonctionnement de CADREAC :

Le principe de cette collaboration est une égale participation des pays membres quelle que soit leur taille ou leur importance: chaque pays possède une voie pour chacun des votes<sup>127</sup>. Cette participation est d'ailleurs volontaire.

Les responsables des autorités réglementaires de chaque pays sont réunies au sein d'une Assemblée pour laquelle un président est élu à chaque fois qu'elle se réunit (pour la durée de l'Assemblée, au maximum un jour). Les décisions y sont prises sur la base d'un consensus, ce qui n'empêche pas un participant d'appliquer une mesure dans son pays même en l'absence de consensus. Il n'y a donc pas de président permanent. Le pays organisateur du meeting annuel assure la fonction de secrétariat jusqu'au meeting suivant. Cette fonction est détaillée dans un document adopté le 2 avril 2001<sup>128</sup>.

Il faut noter que l'Assemblée doit se réunir au moins une fois par an. Ainsi les meetings ayant déjà eu lieu sont les suivants :

- 1<sup>er</sup> meeting annuel CADREAC : 8-9 mars 1998, Tallinn, Estonie
- 2<sup>ème</sup> meeting annuel CADREAC : 28-29 mars 1999, Casta Papiernicka, République slovaque
- Meeting CADREAC : 9 juillet 1999, Bruxelles, Belgique
- 3<sup>ème</sup> meeting annuel CADREAC : 26-27 mars 2000, Budapest, Hongrie
- 4<sup>ème</sup> meeting annuel CADREAC : 1-2 avril 2001, Prague, République tchèque
- 5<sup>ème</sup> meeting annuel CADREAC : 19 mars 2002, Riga, Lettonie

Pour les participations dans des comités ou groupes de travail de l'UE, un pays représentant est élu parmi une liste de trois pays volontaires pouvant déléguer une personne compétente. La personne désignée représente alors la Collaboration et doit informer par écrit les autres autorités compétentes du résultats de sa représentation (Article 5).

Il existe également des groupes de travail CADREAC qui sont des groupes de personnes qualifiées et expérimentées qui travaillent sur un domaine particulier en vue d'échanger leurs points de vue et connaissances. Ils préparent des commentaires sur des lignes directrices et autres documents techniques préparés par l'EMEA ou la Commission puis en font part aux membres CADREAC pour faciliter la mise en place de ces lignes directrices. Pour cela chaque autorité nomme un expert national (WPEx). L'observateur du groupe de travail (WPO) a pour rôle d'organiser la communication entre les experts et de diriger le groupe de travail. Il est le représentant CADREAC pour ce groupe lors des meetings avec l'UE<sup>129</sup>.

### 1.3. Réalisations de CADREAC :

Le travail des collaborateurs a abouti à différentes avancées, la plus importante étant l'élaboration de procédures de reconnaissance mutuelle des procédures d'enregistrement européennes. Ces procédures sont basées sur la reconnaissance de l'évaluation réalisée par l'EMEA ou les Agences des Etats membres afin d'octroyer une AMM.

La première procédure mise en place fut la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée publiée par l'EMEA le 17 décembre 1998 et officiellement entrée en vigueur le 1er janvier 1999<sup>60</sup>. Puis une procédure similaire a été proposée pour la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (2 Avril 2001)<sup>61</sup>. Enfin une possibilité de reconnaissance rétrospective de la Procédure Centralisée est également offerte depuis le 2 avril 2001<sup>130</sup>.

Les textes correspondant ont été amendés progressivement afin de préciser ou améliorer le déroulement de ces procédures.

Notons que seule les procédures concernant les produits enregistrés selon la Procédure Centralisée peuvent être utilisées en Turquie depuis le 1er janvier 2002. Le champ d'application est limité aux produits biotechnologiques et n'inclut pas les produits immunologiques et dérivés du sang.

Par ailleurs cette Collaboration a permis la participation en tant qu'observateurs des autorités réglementaires des pays associés à différents comités et groupes de travail de l'EMEA ou de la Commission européenne. Ainsi des observateurs sont présents notamment dans le groupe de travail de pharmacovigilance, les groupes de travail sécurité, efficacité et qualité du CSP et dans le MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group). Ceci permet une réelle implication des pays associés au sein des institutions réglementaires européennes.

Les représentants de la collaboration sont élus pour une période d'un an.

Depuis avril 2001, il existe un code décrivant les responsabilités et rôles de ces observateurs qui représentent CADREAC dans l'UE, dirigent les groupes de travail CADREAC et coordonnent le travail des experts nationaux<sup>131</sup>.

Il faut noter que quatre pays sont actuellement observateurs à CADREAC : il s'agit de la Belarussie et la Croatie depuis le 1er avril 2001, la Bosnie-Herzégovine et la République de Moldavie depuis le 3 mai 2001. Ils peuvent assister aux meetings CADREAC à l'invitation du pays organisateur.

Pour illustrer les activités des pays associés au sein de CADREAC, voici un compte rendu du meeting annuel qui a eu lieu à Prague le 2 avril 2001<sup>132</sup>:

- La Turquie a rejoint le groupe des pays signataires.
- Deux nouvelles procédures ont été adoptées : la procédure simplifiée de reconnaissance de la procédure décentralisée<sup>61</sup> et la procédure rétrospective de reconnaissance de la Procédure Centralisée<sup>130</sup>.
- La procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée a été révisée pour la quatrième fois<sup>60</sup>.
- Le code des observateurs de CADREAC a été adopté<sup>131</sup>.
- Les fonctions du secrétariat CADREAC ont été définies<sup>28</sup>.
- Une position commune à propos de la mise à jour des dossiers a été discutée.
- L'ouverture du site Internet [www.cadreac.org](http://www.cadreac.org) a été annoncée.

- La volonté de participation aux projets télématiques de l'Union européenne a été soulignée.
- Les pays signataires ont donné leur accord pour recevoir les nouvelles demandes d'AMM selon le format du CTD.
- Des discussions ont été menées sur différents thèmes :
  - TSE/BSE
  - Classification des produits frontières
  - Coordination des inspections BPF à l'intérieur des pays CADEAC
  - Coopération pour atteindre le même niveau lors des inspections de BPC
  - Coordination des activités de pharmacovigilance
  - Coopération avec la Commission européenne, l'EMEA et les Agences des pays de l'Union européenne au sujet de la mise en place de la nouvelle législation pharmaceutique européenne
  - Possibilité de commenter les procédures et lignes directrices de ICH via l'OMS
  - Accessibilité des informations et confidentialité des données

#### 1.4. Conclusion :

On peut constater que ces meetings sont des lieux d'échanges très constructifs permettant d'aboutir à des positions communes des pays sur des sujets relatifs à la préparation à leur accession.

La dynamique de cette Collaboration a permis de mettre en place de nouvelles procédures de reconnaissance des procédures européennes, outils très utiles pour l'harmonisation des dossiers d'AMM et la formation des pays candidats à la Procédure Centralisée et la Procédure de Reconnaissance Mutuelle. Ces procédures sont présentées dans le prochain chapitre.

## **2. CADREAC : procédures de reconnaissance: théorie et pratique :**

### **2.1 Introduction :**

Il existe en Europe trois procédures pouvant être utilisées pour obtenir une AMM : la Procédure Nationale, la Procédure de Reconnaissance Mutuelle et la Procédure Centralisée.

#### **- Procédure Nationale :**

Elle ne peut être envisagée que si la demande est réalisée dans un seul pays de l'UE. Si la demande s'applique à plusieurs pays, la procédure suivie doit obligatoirement être une des deux suivantes.

#### **- Procédure de Reconnaissance Mutuelle :**

Elle fut mise en place en 1995 suite à l'adoption de la Directive 93/39/CE<sup>133</sup> et peut être utilisée pour tous les produits sauf ceux issus de procédés biotechnologiques tels que décrits dans la partie A de l'Annexe du Règlement 2309/93<sup>134</sup>.

Elle est basée sur la reconnaissance mutuelle par tous les états impliqués de l'évaluation réalisée par un Etat Membre. Ce dernier est appelé Etat membre de référence (ou Reference Member State : RMS), les autres étant les Etats membres concernés (ou Concerned Member States : CMS).

Le RMS a 210 jours pour effectuer l'évaluation du dossier et accorder une AMM nationale. Il délivre alors un rapport d'évaluation aux autres pays concernés puis la période de reconnaissance mutuelle dure 90 jours. Au terme de cette période, si les CMS ne sont pas arrivés à un accord, un arbitrage communautaire aura lieu systématiquement à moins que le dossier ait été retiré des pays réfractaires avant la date butoire.

Cette procédure doit aboutir à un RCP identique dans tous les pays où l'AMM est accordée.

Il est possible d'utiliser cette procédure plusieurs fois de suite pour incorporer des CMS supplémentaires.

Il faut noter que le principe de reconnaissance mutuelle est peu respecté, les différentes agences nationales se livrant souvent à une réévaluation du dossier. C'est pourquoi l'appellation "Procédure décentralisée" est souvent préférée à "Procédure de Reconnaissance Mutuelle".

- Procédure Centralisée :

Elle est définie dans le Règlement 2309/93.

Il s'agit d'une procédure européenne aboutissant à une seule AMM communautaire valable dans tous les pays de l'UE.

L'évaluation est réalisée par le CSP, Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'EMEA, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments. L'opinion du CSP doit être rendue en 210 jours, sans compter les arrêts d'horloge qui peuvent durer au maximum six mois.

Une fois l'opinion positive rendue, la Commission européenne rend sa décision après environ trois mois.

Jusqu'à maintenant, cette procédure devait être utilisée obligatoirement pour les produits de biotechnologie listés dans la partie A de l'Annexe et était facultative pour les produits de la partie B de l'Annexe.

Afin de se familiariser avec ces procédures européennes et de permettre un accès aux médicaments plus rapide dans leurs pays, les pays associés CADREAC ont décidé de mettre en place des procédures de reconnaissance mutuelle de ces procédures européennes.

L'utilisation des procédures simplifiées constitue un outil primordial pour les états en vue de leur intégration au système européen d'autorisation de mise sur le marché. En effet, basées sur la reconnaissance par les pays associés CADREAC des évaluations des dossiers d'AMM réalisées par l'EMEA et les pays de l'Union européenne, elles constituent un premier pas vers l'harmonisation des dossiers.

Différents principes sont à l'origine de la mise en place de ces procédures.

Le premier est certainement la reconnaissance de la qualité de l'expertise de l'EMEA par les pays associés. De plus ces pays font confiance au contrôle permanent des produits assuré par l'EMEA via les systèmes de pharmacovigilance, réévaluation des AMM, contrôle des sites de production...

D'autre part, cette reconnaissance est validée par le fait que les différences ethniques et les différences de pratiques médicales entre les pays associés CADREAC et l'UE ne sont pas significatives.

Par ailleurs ces procédures permettront aux autorités des pays candidats d'économiser en ressources et moyens en vue de la délivrance d'AMM et d'établir des standards communs et des interfaces de communication pouvant faciliter leur future intégration à l'UE.

Enfin il ne faut pas oublier que la mise en place de ces procédures est également motivée par la volonté de mettre sur le marché des pays candidats les produits innovants sans délai inutile.

Pour chaque procédure de reconnaissance simplifiée, le principe suivant est respecté<sup>43</sup>:

- Un produit identique :
  - Même dossier.
  - Même RCP.
  - Même site de fabrication et même site de libération des lots.
- Une maintenance identique :
  - Mêmes variations.
  - Mêmes mesures urgentes et pharmacovigilance.
  - Même renouvellement.

Il existe à ce jour trois procédures de reconnaissance simplifiées :

- La procédure de reconnaissance de la Procédure Centralisée.
- La procédure rétrospective de reconnaissance de la Procédure Centralisée.
- La procédure de reconnaissance de la procédure décentralisée.

Ces procédures ont vu le jour progressivement depuis l'année 1998 et ont subi des révisions successives.

La première étape fut l'élaboration par les pays associés CADREAC de la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée dont le texte a été publié en 1998<sup>40</sup>.

*« Procedure on the granting authorisations by central and eastern european countries for medicinal products for human use authorised in the european union following the centralised procedure and the variation and the renewal of such marketing authorisations. »*

Elle a été amendée pour la dernière fois en décembre 2001; la dernière version est EMEA/42968/98, Rev.5. (Cf. Annexe 5)

La procédure simplifiée de reconnaissance pour les produits approuvés selon la procédure décentralisée ainsi que la procédure rétrospective de reconnaissance pour les produits approuvés selon la Procédure Centralisée, ont quant à elles été approuvées officiellement lors du 4<sup>ème</sup> meeting annuel de CADREAC (Prague, 1-2 Avril 2001). Les textes officiels ont été publiés le 2 et 3 mai 2001. Notons que la procédure simplifiée de reconnaissance pour les produits approuvés selon la procédure décentralisée était déjà utilisée par deux pays: la Slovaquie (depuis le 10 avril 2000) et la République tchèque (depuis le 1<sup>er</sup> mars 2000).

*Common CADREAC Procedure for Retrospective Inclusion of Centrally Authorised Medicinal Products for Human Use in the Common CADREAC Simplified System<sup>130</sup>* (Cf. Annexe 6)

*Procedure on the granting of marketing authorisations by CADREAC drug regulatory authorities for human medicinal products already authorised in EU Member states following the decentralised procedure<sup>61</sup>* (Cf. Annexe 7)

## 2.2. La procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée :

Base légale : EMEA/42968/98, Rev.5.

Publiée le 21 décembre 2001.

Cette procédure est basée sur les principes précédemment exposés : même dossier, même maintenance.

Ainsi le dossier doit être identique à celui soumis à l'EMEA (excepté le nom marque, le titulaire de l'AMM et la taille de conditionnement éventuellement), être l'objet des mêmes variations, renouvellements et pratiques de pharmacovigilance.

### 2.2.1. Description de la procédure :

Voici les différentes étapes de la procédure, telles qu'elles sont présentées dans le document officiel.

#### a. Initiation :

Le titulaire lance la procédure et notifie à l'EMEA qu'une demande va être soumise dans un ou plusieurs pays CADREAC en indiquant :

- Les pays concernés.
- Le nom du produit dans l'UE, la forme pharmaceutique, et la concentration autorisée en UE.
- La Dénomination Commune Internationale (DCI) du produit.
- Le numéro d'AMM communautaire.
- Le titulaire de l'AMM en UE.
- Le titulaire proposé dans les pays concernés.
- Le nom de produit proposé dans les pays concernés.

Par ailleurs le titulaire de l'AMM en UE utilise le document en annexe 3 pour déclarer que l'EMEA et la Commission européenne peuvent mettre à disposition des autorités compétentes des pays associés concernés toute information concernant la qualité, sécurité et efficacité des produits en question. Par la suite l'EMEA inclut les informations dans la base de données appropriée.

b. Soumission de la demande :

Le demandeur soumet sa demande dans les pays choisis. Le futur titulaire certifie que la demande est identique avec celle acceptée par l'UE, à certaines exceptions près: le titulaire proposé peut être différent de celui en UE, de même que les tailles de conditionnement et le nom du produit. Exceptionnellement le fabricant libérant les lots ou reconditionnant le produit pour les pays CADREAC concernés peut également différer, dans la mesure où des conditions acceptables de BPF sont prouvées, et cela uniquement pour certains pays.

Les exigences spécifiques à chaque pays sont décrites en annexe 1.

Les principaux documents devant être fournis sont les suivants :

- Le formulaire de demande.
- Les parties I et II du dossier et une liste détaillée du contenu des parties III et IV.
- Le certificat de BPF si le fabricant est différent de celui approuvé pour l'UE.
- Les RCP, notice et étiquetage proposés dans les langues nationales.
- Le rapport final d'évaluation du CSP et toutes les annexes.
- La décision finale de la Commission et toutes les annexes.
- La déclaration du demandeur :
  - ✓ que le dossier soumis est identique à celui approuvé par la Commission européenne.
  - ✓ que les variations seront effectuées sans délai.
  - ✓ que les USR seront immédiatement notifiées aux autorités compétentes et mises en place dans les pays concernés.
  - ✓ que les pays associés concernés seront immédiatement notifiés en cas de suspension ou retrait d'AMM en UE.
- La copie de la déclaration par le titulaire pour l'UE que:
  - ✓ la demande est soumise dans un ou plusieurs pays associés avec pour chaque pays le nom du produit proposé, le numéro d'AMM communautaire, le titulaire en UE et les titulaires proposés dans les différents pays.
  - ✓ il est d'accord pour que l'EMEA mette à disposition des autorités des pays associés les informations nécessaires sur la qualité, la sécurité, et l'efficacité du produit.
- La liste des engagements post-autorisation.
- Le dernier rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR) disponible le cas échéant.
- Les informations concernant les variations déjà approuvées.
- Les échantillons selon les exigences des pays.

c. Résultat de la procédure :

La durée de la procédure dépend des pays. Elle est comprise entre 3 mois et 7 mois.

*Figure 10: Temps théorique de la procédure pour chaque pays*

Pays	BG	CY	CZ	EE	HU	LV	LT	PL	RO	SI	SK	TR
Temps théorique de la procédure	3 mois	6 mois	3 mois	2 mois	3 mois	3 mois	3 mois	6 mois	3 mois	4 mois	4 mois	7 mois

Les autorités compétentes informent l'EMEA et le demandeur du résultat grâce au formulaire contenu dans l'annexe 5.

En cas de résultat favorable, les informations suivantes sont fournies :

- L'identification du produit en UE (nom, titulaire, numéro d'AMM communautaire, INN).
- Le nom du produit dans les pays concernés.
- Le numéro d'AMM nationale.
- Le nom du titulaire dans les pays concernés.
- La date de délivrance des AMM nationales.
- Les formes, concentrations et taille de conditionnement autorisées.
- Les éventuelles différences de RCP, notice et étiquetage approuvées dans les pays associés concernés et dans l'UE.
- Le fabricant libérant les lots ou reconditionnant le produit pour le pays CADREAC, s'il est différent de celui en UE.

En cas de désaccord avec la décision de la Commission, les conclusions scientifiques doivent lui être communiquées.

Dans ce cas, les autorités compétentes concernées doivent également informer les autres pays associés.

d. Suivi de la procédure :

L'EMEA inclut dès réception l'information sur le résultat de la procédure dans une base de données. Le CSP est informé sur la finalisation de toute procedure.

e. Activité post-autorisation :

i. Modification de l'AMM

Le titulaire de l'AMM soumet sa demande de variation dans les pays concernés accompagnée des renseignements mentionnés en annexe 1 dans les trois mois après acceptation de la variation par l'UE.

A la fin de la procédure l'autorité compétente du pays concerné informe l'EMEA uniquement en cas de :

- Refus de la variation; dans ce cas les conclusions scientifiques seront communiquées.
- Modification de la décision de la Commission concernant cette variation; dans ce cas les conclusions scientifiques seront communiquées.
- Changement de données telles que le nom du produit, du titulaire, des tailles de conditionnement...

L'EMEA informe le CSP du résultat de la demande de variation.

Les autorités compétentes des pays concernés informent également les autres pays CADREAC en cas de désaccord ou modification de la décision de la Commission.

Le titulaire de l'AMM sera notifié du résultat dans tous les cas.

Chaque année les pays associés devront envoyer à l'EMEA un récapitulatif de toutes les procédures de variation finalisées. L'EMEA inclura cette information dans une base de données.

ii. Renouvellement des AMM :

Le titulaire de l'AMM soumet sa demande de renouvellement dans les pays concernés accompagnée des renseignements mentionnés en annexe 1.

Les autorités compétentes des pays concernés informent l'EMEA, avec une copie pour le titulaire, du résultat de la demande.

L'EMEA informe le CSP du résultat de la demande de variation.

Les autorités compétentes des pays concernés informent également les autres pays CADREAC en cas de désaccord ou modification de la décision de la Commission.

### iii. Gestion des informations de pharmacovigilance :

Des mécanismes appropriés sont mis en place afin de permettre une communication efficace des informations de pharmacovigilance.

Ainsi, en cas de problème urgent de pharmacovigilance qui modifie le rapport bénéfice/risque du produit, l'autorité compétente du pays concerné informera l'EMEA immédiatement.

De même, l'EMEA informe les pays associés concernés de toute information urgente de pharmacovigilance ou de sécurité ayant un impact sur le rapport bénéfice/risque du produit et nécessitant un changement de l'AMM immédiatement après que la question ait été discutée au niveau du CSP.

En cas d'USR, l'EMEA informe les pays CADREAC concernés une fois que la procédure est finalisée.

Il faut noter que les demandes d'AMM utilisant cette procédure simplifiée peuvent être soumises avant ou après la décision finale de la Commission, selon les exigences des pays CADREAC concernés.

Les demandes de variations devront être obligatoirement présentées dans les trois mois suivant leur acceptation dans l'UE.

Le renouvellement sera demandé selon les périodes définies par les autorités nationales. Ceci pose d'ailleurs des problèmes pour le renouvellement des produits pour lesquels une extension de gamme a été réalisée: en UE le renouvellement est effectué à la même date pour toutes les dosages selon une périodicité de 5 ans, même si les dates d'AMM des différentes dosages diffèrent. En effet, ce renouvellement est basé sur le PSUR qui concerne tous les dosages. Or dans les pays candidats, le renouvellement s'effectue indépendamment pour tous les dosages en fonction de leurs dates. Pourtant ce renouvellement sera basé sur le dossier de renouvellement européen. Ainsi, pour les dosages ayant été approuvés plus tard, le dossier soumis dans les pays CADREAC sera identique à celui fourni lors du premier renouvellement, sans mise à jour. Cette non-harmonisation des dates semble illogique. Pourtant, à ce jour, aucune disposition n'a été prévue pour organiser un renouvellement commun, et les agences s'opposent souvent à un renouvellement précoce.

## 2.2.2. Bilan de la procédure:

Les chiffres de la base de données de l'EMEA résumés dans le tableau Figure 11 témoignent du nombre de demandes d'AMM dans chacun des pays au 31 novembre 2000. Ces 359 demandes concernent 57 produits pour lesquels il peut y avoir de 1 à 11 demandes<sup>43</sup>.

Après 23 mois de vie de cette procédure, l'utilisation semble être assez uniforme parmi les pays candidats, avec la République tchèque et la Slovénie en tête pour ce nombre de demandes.

*Figure 11: Nombre de demandes d'AMM selon la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée au 31 novembre 2000.*

<b>Pays</b>	<b>Nombre de Demandes</b>
Bulgarie	38
Estonie	28
Hongrie	35
Lettonie	34
Lituanie	31
Pologne	38
République tchèque	41
Roumanie	35
Slovaquie	36
Slovénie	43
<b>Total</b>	<b>359</b>

Les enquêtes réalisées par l'EFPIA donnent un aperçu de l'utilisation et des performances de cette procédure. Deux études ont été réalisées: la première couvre l'année 1999, soit la première année de vie de la procédure<sup>135</sup>, et la seconde concerne la période 1<sup>er</sup> janvier 1999 - juin 2001, soit les 30 premiers mois d'utilisation de la procédure<sup>136</sup>.

La comparaison des résultats des deux enquêtes permet d'évaluer l'évolution des performances.

Notons que ces enquêtes ne sont pas exhaustives, ne couvrant pas toutes les demandes dans tous les pays. En effet, seules les laboratoires pharmaceutiques volontaires y ont participé.

Sachant que fin mars 2001, il y avait 495 demandes d'AMM au total concernant 75 produits, et 278 procédures étaient finalisées, alors que la seconde enquête EFPIA concerne 260 demandes dont 222 finalisées pour 40 produits jusqu'au juin 2001, on peut estimer que cette enquête couvre environ la moitié des demandes enregistrées dans tous ces pays. Le nombre de demandes étant élevé, cette enquête devrait être représentative.

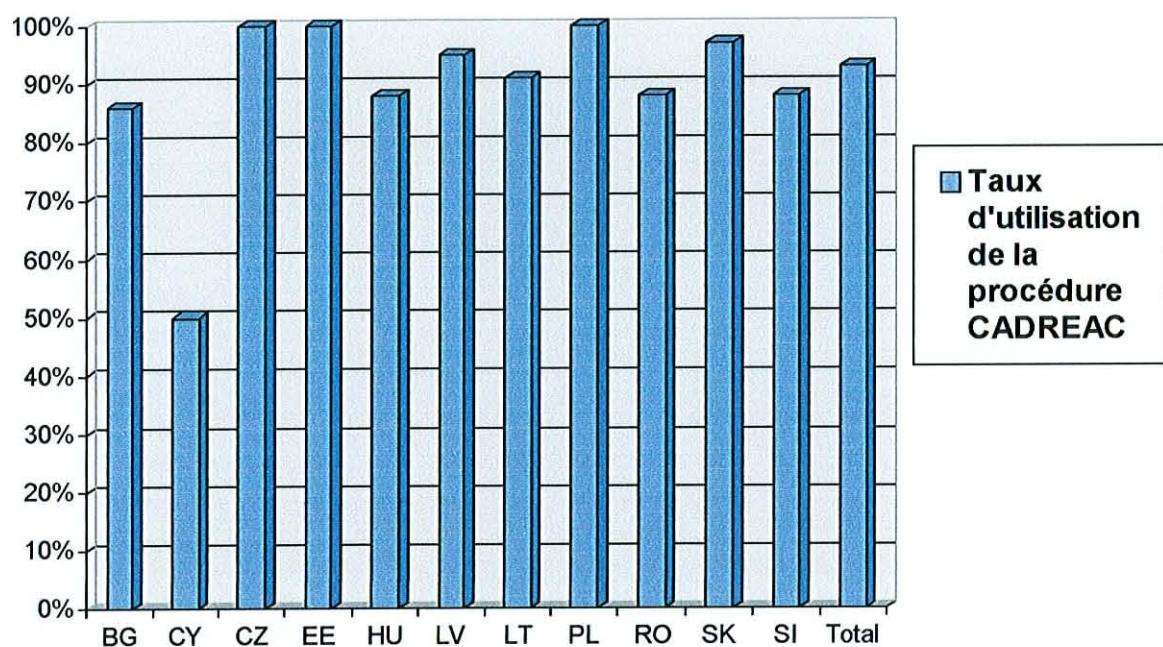
L'enquête de 1999 concernait 42 produits, pour lesquels il y eut 48 demandes nationales et 158 demandes selon la procédure CADREAC.

10 laboratoires ont répondu à la seconde enquête, ce qui permet d'étudier 40 produits pour lesquels il y eut 21 demandes nationales et 260 demandes selon la procédure CADREAC<sup>137</sup>.

Ainsi, le taux d'utilisation de la procédure CADREAC est passé de 77 % à 93% entre les deux enquêtes. Il semble donc que l'utilisation de la nouvelle procédure soit devenue plus systématique en 2000 et 2001.

La figure 12 représente la répartition de l'utilisation selon les pays d'après l'enquête 2001.

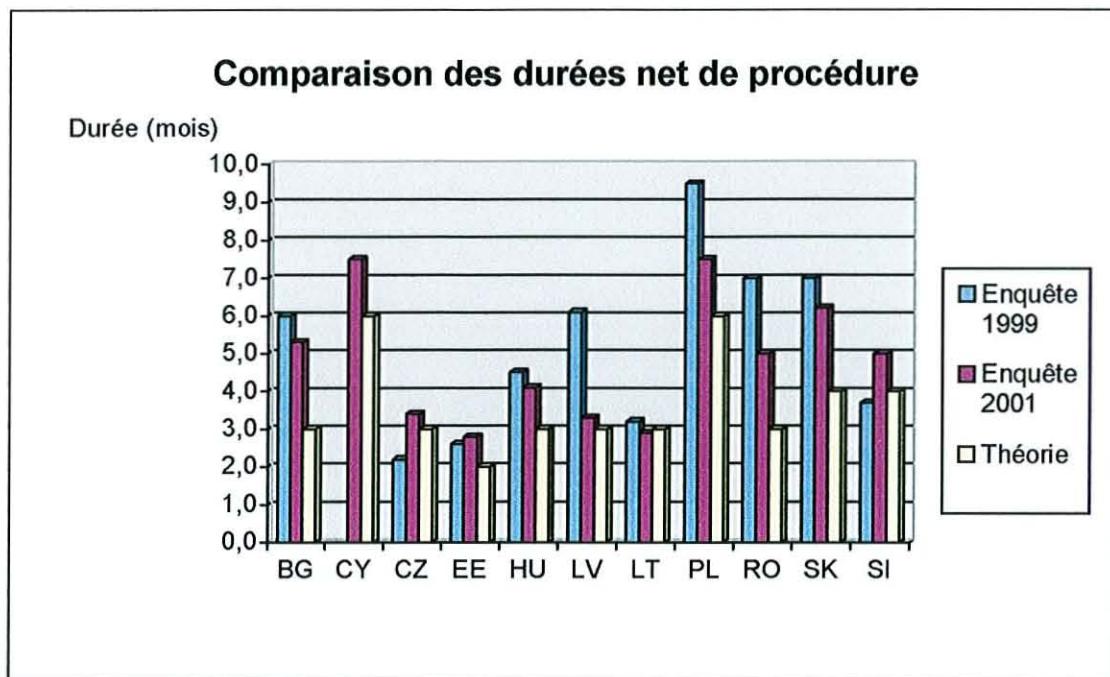
*Figure 12: Taux d'utilisation de la procédure CADREAC en juin 2001*



La procédure CADREAC est donc toujours utilisée dans plus de 85 % des cas, sauf à Chypre; cependant les résultats pour ce pays doivent être considérés comme des exceptions, puisque Chypre est arrivé tardivement dans la collaboration CADREAC et l'expérience dans ce pays est encore limitée. D'ailleurs l'enquête ne concerne que 8 demandes d'AMM à Chypre, dont 4 selon la procédure CADREAC.

L'enquête a permis d'évaluer les performances en matière de temps d'enregistrement. La figure 13 illustre le temps net moyen des procédures CADREAC, pays par pays, d'après les enquêtes 1999 et 2001, en comparaison avec le temps théorique.

*Figure 13: Comparaison des durées net de la procédure CADREAC:  
Enquête 1999 / enquête 2001 / théorie*



De manière générale, les durées de procédure se sont raccourcies au fil des années, sauf pour la République tchèque et la Slovénie. Cependant pour ces pays le temps moyen reste très proche du temps théorique.

Pour tous ces pays exceptés Chypre, pour lequel la procédure n'existe pas encore en 1999, le temps moyen de la procédure est passé de 5.2 à 4.6 mois, ce qui montre une évolution positive en 2000 et 2001.

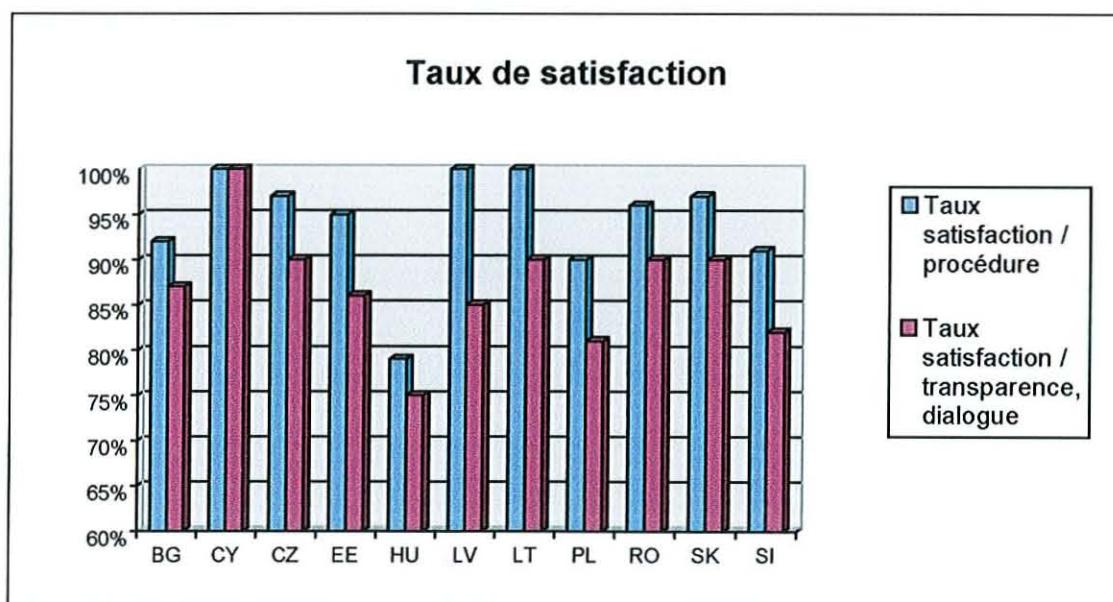
De plus, 6 pays sur 11 respectent le temps théorique à un mois près, les meilleures performances étant réalisées par l'Estonie, la Lituanie, la République tchèque et la Lettonie.

Les résultats de ces enquêtes sont donc très positifs, puisqu'ils montrent que la mise en place de cette procédure simplifiée CADREAC a permis de réduire considérablement le temps d'enregistrement des produits ayant suivi la Procédure Centralisée, avec un temps moyen de 4.9 mois (du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 30 juin 2001, pour les 11 pays associés), alors que les temps théoriques des procédures nationales varient de 6 mois à 3 ans. Cependant il ne faut pas oublier que ces procédures ne peuvent être initiées qu'une fois la Procédure Centralisée achevée; ainsi il faut ajouter aux chiffres de la procédure CADREAC le temps net d'enregistrement en Europe, soit 210 jours + 80 jours.

En ce qui concerne les variations, le temps moyen net de la procédure est 101 jours, soit plus de 3 mois. Ce temps moyen atteint presque 6 mois en Pologne et Slovaquie. Or il est défini en théorie à 1 mois dans 5 pays (Bulgarie, Chypre, Lituanie, République tchèque et Roumanie), 2 mois en République slovaque et 4 mois en Slovénie (pas de données pour les autres pays). Ainsi il semble que des progrès devront encore être effectués dans tous les pays pour diminuer la durée de ces procédures de variations.

Le taux de satisfaction de la procédure a augmenté, passant de 83 % lors de la première enquête à 94 % lors de la seconde, dont plus d'un tiers de "très satisfaits". La satisfaction vis à vis de la transparence et du dialogue avec les autorités est légèrement inférieure, s'élevant à 86 %. Il s'agit d'ailleurs d'un domaine que les demandeurs souhaiteraient voir amélioré. Cependant la communication avec certaines agences reste difficile car elles sont surchargées; c'est le cas pour l'Agence hongroise pour lequel le taux de satisfaction est d'ailleurs le plus bas, même s'il reste élevé (79 % de satisfaits pour la procédure et 75 % de satisfaits pour la transparence et le dialogue). Les industriels déplorent également la demande de documents supplémentaires non stipulés dans la procédure par certaines agences.

*Figure 14: Taux de satisfaction vis à vis de la procédure et de la transparence et du dialogue, d'après l'enquête EFPIA 2001.*



Les résultats de ces enquêtes sont donc très encourageants, puisqu'ils mettent en évidence une très large utilisation de cette procédure, et les progrès concernant la durée d'enregistrement. Par contre ils mettent en exergue la nécessité d'améliorer les performances pour les procédures de variations, ainsi que le manque de dialogue et transparence dans certains cas.

Enfin la satisfaction des industriels est très élevée, ce qui a sans doute encouragé les autorités à établir une procédure similaire pour la Procédure de Reconnaissance Mutuelle.

### 2.3. La procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle :

Les principes sont globalement les mêmes que pour la Procédure Centralisée :

- La procédure est optionnelle.
- Des documents supplémentaires peuvent être demandés dans le but d'effectuer une évaluation nationale.
- Le RCP harmonisé résultant de la PRM sera accepté.
- Les seules différences autorisées sont le titulaire, le nom du produit, le statut légal, et toutes les tailles de conditionnement ne sont pas obligatoirement autorisées.

Cette procédure fut utilisée dès le début 2000 par deux pays pilotes: République tchèque et Slovaquie.

#### 2.3.1. Gros plan sur les procédures utilisées dans les deux pays pilotes: République tchèque et Slovaquie:

Ces deux pays ont mis en place à partir de 2000 une procédure de reconnaissance de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle. Cependant cette procédure différait légèrement entre ces deux états qui avaient chacun établi une réglementation nationale indépendante.

- En République tchèque, la procédure était utilisée depuis le 1er mars 2000 et suivait la ligne directrice REG-47<sup>138</sup>, qui a été remplacé par la ligne directrice REG-61 en 2001<sup>139</sup>, suite à l'adoption de la procédure CADREAC de reconnaissance de la PRM.

L'objectif initial était triple : harmoniser les dossiers des médicaments mis sur le marché tchèque avec ceux d'Union européenne, acquérir de l'expérience pour les procédures d'enregistrement européennes de reconnaissance mutuelle, économiser des ressources et du temps au sein de l'Agence tchèque (SUKL). En effet les demandes devaient être gérées de façon habituelle mais un gain de temps au niveau de l'évaluation du produit était espéré.

Cette procédure s'appliquait uniquement aux produits enregistrés avec un dossier complet et aux extensions de gammes consécutives (nouvelles concentrations ou nouvelles formes) mais en aucun cas aux génériques.

- En Slovaquie, la procédure a été mise en place le 10 avril 2000<sup>140, 141</sup>.

Les objectifs étant :

- L'harmonisation des produits autorisés selon la PRM, pré requis pour l'harmonisation de leurs propres génériques.
- La possibilité d'implémenter rapidement les variations et de bénéficier du suivi (contrôle, surveillance) post-marketing effectué par les Etats membres.
- Le gain de temps lors de l'évaluation du dossier.

La procédure s'appliquait aux demandes suivant la PRM en EU. Dans le cas de demande non supportée par un dossier complet, une consultation de pré-soumission avec le SUKL était nécessaire.

Ainsi le champ d'application choisi par les deux pays pilotes était différent, seule la République slovaque permettait l'utilisation de cette procédure pour les produits génériques.

Dans les deux pays, contrairement à la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée, le dossier complet et identique devait être soumis, y compris les parties III et IV.

La maintenance du dossier devait être assurée, grâce à la soumission des variations au maximum deux mois après qu'elles aient été enregistrées en UE.

Le moment de la soumission de la demande différait entre les deux procédures:

- Pour la République tchèque, la demande devait être soumise après le jour 90 de PRM, après que le demandeur ait réuni tous les documents nécessaires, notamment le rapport d'évaluation du RMS. Cinq mois étaient prévus pour que le SUKL traite la demande.
- Pour la Slovaquie, la demande pouvait être soumise à n'importe quel moment mais la procédure ne pouvait commencer en principe que lorsque la première vague de MRP était finalisée et que le rapport d'évaluation mis à jour était disponible. Cependant la durée théorique de la procédure n'était pas détaillée dans le document correspondant.

### En pratique :

Le tableau figure 15 reflète le bilan de cette procédure pour la République tchèque à partir du 1<sup>er</sup> mars 2000 et pour la Slovaquie à partir du 10 avril 2000, et ceci jusqu'à la mise en place de la procédure commune CADREAC (avril 2001)<sup>142</sup>.

*Figure 15: Bilan de la procédure simplifiée de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle dans les Républiques tchèque et slovaque*

	<b>République tchèque</b>	<b>Slovaquie</b>
Nb de demandes	26	21
Nb de produits concernés	15	14
Nb de demandeurs	9	11
RMS	Suède, Allemagne, Pays-Bas, France, Royaume-Uni	France, Pays-Bas, Suède, Danemark, Royaume-Uni
Nb de demandes finalisées	13, pour 6 produits	11, pour 8 produits
Temps d'approbation	2,5 à 8 mois, soit 5 mois en moyenne	2,5 à 8 mois, soit 3 mois en moyenne
Rapports d'évaluation non fournis par le demandeur	2 Demande par le SUKL à l'Etat membre de référence (Allemagne) et obtenu sans problème	3 Demande par le SUKL aux Etats membres de référence (France et Royaume-Uni) et reçus sans problème

Ce bilan reflète donc l'expérience de la Slovaquie et la République tchèque avec les procédures de reconnaissance de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle. En un an, une dizaine de laboratoires pharmaceutiques ont utilisé ces procédures simplifiées, et 11 à 13 demandes ont été finalisées dans chaque pays. D'après les autorités d'enregistrement, les temps d'approbation ont varié de 2,5 à 8 mois avec un temps moyen de 3 mois en Slovaquie et 5 mois en République tchèque, ce qui semble être très encourageant. Dans quelques cas, les rapports d'évaluation du RMS n'ont pas été soumis par le demandeur, mais l'intervention des agences nationales a permis leur obtention sans délai supplémentaire<sup>143</sup>.

Ce bilan chiffré ainsi que les commentaires des responsables des Agences slovaques et tchèques, dont Ludevit Martinec et Dagmar Stara pour la Slovaquie nous permettent de mettre en évidence les bénéfices et difficultés rencontrés lors de ces expériences pilotes.

Le premier succès à citer est certainement l'harmonisation précoce des dossiers avec ceux de l'UE, ce qui évite un travail de mise à jour ultérieur<sup>141</sup>.

Ludevit Martinec, directeur de l'Agence slovaque, insiste également sur l'expérience acquise pour l'intégration pratique de l'acquis communautaire et la compréhension des exigences et du calendrier de la PRM. Par ailleurs les experts apprécient de pouvoir consulter les rapports d'évaluation ce qui leur permet d'améliorer leur niveau d'évaluation.

En outre, cette procédure simplifiée permet un gain de ressources et de temps pour les Agences nationales.

Pour les laboratoires pharmaceutiques, les temps d'approbation peuvent être potentiellement inférieurs et la maintenance post-marketing ainsi que la pharmacovigilance sont facilitées.

Cependant Ludevit Martinec souligne le besoin des demandeurs d'être mieux informés que dans le cas de la Procédure Centralisée car ils rencontrent plus de problèmes pour soumettre tous les documents requis (rapport d'évaluation mis à jour, historique/déroulement de la procédure, réponses aux questions du RMS et du CMS). Il constata un retard pour soumettre tous ces documents impliquant une prolongation de la procédure.

Il existe aussi une difficulté potentielle lors de l'échange d'information avec l'UE puisqu'il n'y a pas d'obligation légale d'échange d'information entre les pays CADREAC et les autorités des pays membres de l'UE. Il semble que la transparence de la procédure devrait être améliorée en UE afin de faciliter la reconnaissance de l'évaluation par les pays associés. Enfin, des difficultés peuvent être rencontrées vis à vis des demandeurs soumettant des dossiers selon les procédures nationales, puisque la priorité est donnée à la procédure simplifiée.

Ces expériences étant très encourageantes, la collaboration CADREAC a émis la volonté d'instaurer une telle procédure dans tous les pays. Elle se basa sur les procédures déjà mises en place dans ces deux pays pour définir cette nouvelle procédure, et ajouta la possibilité de choisir entre deux variants pour le moment du lancement de la procédure.

### 2.3.2. Description de la Procédure simplifiée de reconnaissance de la procédure décentralisée dans les pays associés CADREAC :

#### **Base légale:**

*« Procedure on the granting of marketing Authorisations by CADREAC drug regulatory authorities for human use medicinal products already authorised in EU Member States following the decentralised procedure. »*

Ce texte, adopté le 2 Avril 2001, a été publié le 3 Mai 2001<sup>61</sup>.

#### **Fonctionnement :**

Cette procédure, qui n'est pas obligatoire, s'inscrit dans le cadre de la volonté d'harmonisation des produits entre pays de l'UE et pays CADREAC<sup>141</sup>. Elle est basée sur les mêmes principes que ceux de la procédure de reconnaissance de la Procédure Centralisée, c'est à dire :

- Des différences de pratiques médicales et des différences ethniques négligeables.
- La reconnaissance de la qualité de l'évaluation des Etats membres de l'UE.
- La mise à disposition par le RMS de son rapport d'évaluation et de toutes les informations nécessaires concernant la période après approbation, telles que les informations de pharmacovigilance.

Elle se fonde sur la soumission d'un dossier identique à celui accepté via la procédure décentralisée en UE et sur une maintenance (renouvellement, variations, pharmacovigilance) identique à la celle en UE.

Les seules différences acceptées étant le nom de produit, le nom du titulaire et les tailles de conditionnement.

Ils existent trois options concernant les produits auxquels peut s'appliquer cette procédure ; ceci varie selon le pays tel que décrit en annexe 3. Ces options sont les suivantes :

- Uniquement les produits soumis pour la procédure décentralisée avec un dossier complet et soumis pour cette procédure avec le même dossier complet ainsi que leurs extensions de gamme.
- Les produits précédemment cités plus les extensions de gamme de produit basées sur un dossier complet en procédure décentralisée mais pour lequel le produit d'origine n'est pas harmonisé dans les pays CADREAC concernés. Dans ce cas la procédure simplifiée s'appliquant aux extensions de gamme ne peut être utilisée qu'après harmonisation du produit d'origine grâce à des variations.
- Tous les produits soumis à la procédure décentralisée, y compris les génériques (ceci n'est permis qu'en Hongrie, Lituanie et la République slovaque).

Par ailleurs, il existe deux possibilités pour démarrer la procédure :

- **Variant I** : La procédure ne peut être commencée qu'après la reconnaissance mutuelle (Jour 90)
- **Variant II** : La procédure peut commencer dès que l'Etat membre de référence a accordé son AMM (cette deuxième possibilité n'est offerte qu'en République slovaque et en Hongrie).

Dans ce dernier cas, si les demandes d'AMM dans les Etats membres concernés et des pays associés CADREAC concernés (CADREAC-CMS) s'effectuent en parallèle, les experts CADREAC concernés ou les observateurs CADREAC seront autorisés à participer à une "break-out session", ceci étant basé sur un accord écrit du demandeur dans le RMS (annexe 1).

Cette procédure a pu être utilisée dans tous les pays dès sa parution sauf en Lettonie et en Lituanie, pays dans lesquels les dates d'entrée en vigueur sont respectivement janvier 2003 et septembre 2001.

Les étapes sont les suivantes :

**a. Initiation :**

La procédure est initiée par le titulaire dans le RMS. Il notifie au RMS qu'une demande va être soumise dans un ou plusieurs CADREAC-CMS et déclare que les autorités compétentes du RMS doivent mettre à disposition des autorités CADREAC toute information sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

**b. Soumission**

Les autorités CADREAC décident quels variants peuvent être utilisés. La soumission doit respecter les exigences administratives de chaque pays (Cf. annexe 3).

***Pour le variant I :***

La soumission peut se faire dès que la PRM est achevée, une fois que le rapport d'évaluation mis à jour est disponible.

Les documents à soumettre sont les suivants :

- Le formulaire de demande.
- Le dossier identique à celui soumis dans les CMS européens.
- La liste consolidée des questions formulées par les CMS pendant la procédure et les réponses du demandeur.
- Le rapport d'évaluation mis à jour du RMS et le RCP harmonisé.
- La liste des variations acceptées.
- Le dernier rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR) en cas de soumission concernant une nouvelle substance active plus de 9 mois après l'autorisation dans le RMS.

- La liste des engagements post-autorisation.
- Les déclarations du titulaire dans le RMS et du titulaire du DMF (Drug Master File) si nécessaire.

L'évaluation reste spécifique à chaque pays. Le rapport final (annexe 2) doit être envoyé au RMS et copié au secrétariat CADREAC.

***Pour le variant II :***

La demande doit être soumise après que le RMS ait réalisé le rapport d'évaluation.

Les documents à fournir sont les suivants:

- Le formulaire de demande.
- Le dossier identique à celui soumis dans les CMS européens.
- Le rapport d'évaluation mis à jour du RMS et le RCP approuvé par le RMS.
- Les différentes déclarations du demandeur.

Le demandeur doit informer les autorités CADREAC concernées de l'évolution de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle. Le rapport sur le résultat final doit être envoyé au RMS et copié au secrétariat CADREAC.

Les durées théoriques des procédures sont définies pour chaque pays dans l'annexe 3; elles sont résumées dans le tableau Figure 16.

*Figure 16: Temps théorique de la procédure dans chaque pays.*

Pays	BU	CY	EE	HU	LVT	LT	PL	RO	SK	CZ	SI
Temps théorique de la procédure	7 mois	5 mois	5 mois	12 mois	7 mois	4 ~ 6 mois	7 mois	6 mois	V.I: 5 mois V.II: 3 mois	5 mois	7 mois

V.I = Variant I

V.II = Variant II

### c. Maintenance

En ce qui concerne les variations, le titulaire doit soumettre et mettre en oeuvre les mêmes variations que dans les Etats membres européens. Le renouvellement doit se faire selon la législation nationale.

Les documents à soumettre pour les variations sont :

- La lettre d'acceptation de la variation envoyée par le RMS au titulaire et aux CMS européens.
- Le rapport d'évaluation mis à jour du RMS.
- Les documents justificatifs correspondants.
- Le RCP mis à jour en anglais et le RCP, notice et étiquetage dans le langage national avec les changements proposés mis en évidence le cas échéant.

Il faut noter qu'aucun temps d'approbation n'est défini pour les variations, contrairement à la procédure de reconnaissance de la Procédure Centralisée.

#### 2.3.4. Bilan

L'expérience à ce jour est trop réduite pour pouvoir tirer des conclusions sur le fonctionnement de cette procédure.

Dans les 5 premiers mois d'existence de la procédure, 8 demandes ont été soumises en Hongrie et en Slovaquie, une seule a été finalisée en Slovaquie. Des difficultés ont quelquefois été rencontrées pour obtenir un rapport d'évaluation mis à jour par le RMS<sup>142</sup>. Les données concernant les autres pays n'ont pu être rassemblées.

Cependant les principes généraux exposés précédemment peuvent être repris.

Même si les principes de base sont les mêmes que pour la première procédure CADREAC, ces procédures sont tout de même très différentes. En effet, dans le cas de la procédure de reconnaissance de la procédure décentralisée, le fonctionnement et les exigences sont spécifiques à chaque pays: il existe deux variants, le champ d'application et les exigences en matière d'échantillons sont variables en fonction des pays. Il est regrettable que la majorité des pays ne permette pas l'utilisation de cette procédure pour les génériques, ce qui recule le processus d'harmonisation avec l'UE pour les dossiers de ces produits.

Les temps théoriques d'approbation sont compris entre 3 mois en Slovaquie pour le variant II et 12 mois en Hongrie. Dans la majorité des cas, ce temps théorique n'est pas très attrayant pour les demandeurs par rapport au temps théorique pour les procédures nationales simples. En effet, dans le cas d'un médicament qui n'est pas encore autorisé en UE, il faut rajouter au temps théorique la durée d'enregistrement selon la PRM en UE, soit environ 13 mois.

#### Evaluation de la durée de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle

- Temps d'approbation dans le RMS	210 j
- Temps pour répondre aux commentaires	30 j
- Temps de mise à jour de la demande	7 j
- Temps de mise à jour du rapport d'évaluation	14 j
- Temps pour soumettre la demande dans le CMS	7 j
- Délai causé par le calendrier du MRFG	28 j
- Procédure de reconnaissance mutuelle	90 j

**TOTAL : 13 mois**

De plus les exigences en matière d'échantillons ne sont pas allégées. Par ailleurs le manque de transparence de la procédure pose des problèmes aux pays CADREAC : aucun rapport type "EPAR" n'est disponible. A cela s'ajoute le nombre de partenaires élevé. Ainsi la confiance en l'évaluation des Etats membres n'est pas aussi facile que pour la PC. C'est pourquoi il est difficile pour les pays candidats de reconnaître totalement l'AMM européenne sans procéder à leur propre étude du dossier. Ce problème de réévaluation se pose déjà avec les 15 pays européens, donc il est logique que les futurs adhérents aient le même souci, d'autant qu'ils ont encore moins l'habitude de travailler avec les autres agences.

Cependant cette procédure permet une harmonisation des dossiers avec ceux des produits autorisés en UE, ce qui est très précieux autant pour les titulaires que pour les autorités compétentes. De plus elle offre une période de transition pour que les évaluateurs des pays candidats puissent se familiariser avec cette procédure de reconnaissance mutuelle. La coopération entre les Agences des pays européens et candidats est également très bénéfique puisque dès l'accession des pays candidats, ces derniers pourront participer à la PRM, aussi bien en tant que CMS ou RMS, selon le choix du demandeur. Enfin elle peut permettre un gain de ressource et de temps pour les Agences des pays CADREAC qui peuvent se baser sur l'évaluation des Etats membres.

## 2.4. Procédure rétrospective :

Le document explicatif a été adopté le 2 avril 2001 au meeting CADREAC de Prague et publié le 2 mai 2001. Il a été révisé en décembre 2001 pour y inclure la Turquie<sup>130</sup>.

Le but de cette procédure est de faire entrer rétrospectivement les produits enregistrés en UE selon la Procédure Centralisée dans le système commun simplifié CADREAC.

Cette procédure est basée sur la volonté d'harmonisation des produits ayant suivi la Procédure Centralisée en UE et autorisés selon les procédures nationales dans les pays CADREAC, la procédure de reconnaissance de la procédure simplifiée n'étant entrée en vigueur qu'à partir du 1er janvier 1999.

### 2.4.1. Description de la procédure :

#### a. Initiation de la procédure :

Il est conseillé d'utiliser cette procédure au moment du renouvellement de l'AMM. Pour ce faire, le titulaire dans le pays CADREAC évalue le niveau d'harmonisation du produit et identifie toutes les variations nécessaires pour permettre une harmonisation complète.

Puis le titulaire en UE notifie à l'EMEA son intention d'inclure rétrospectivement le produit dans le système simplifié commun et déclare que l'EMEA et la Commission européenne doivent mettre à disposition des autorités des pays CADREAC toutes les informations concernant le produit.

L'EMEA envoie un compte rendu de toutes les variations acceptées aux autorités CADREAC concernées.

#### b. Soumission :

Le titulaire dans le pays CADREAC concerné informe l'autorité compétente de son intention d'inclure rétrospectivement le produit dans le système simplifié commun et du niveau d'harmonisation du produit. Il fait les demandes pour toutes les variations nécessaires puis soumet tous les documents exigés par la procédure commune CADREAC pour l'AMM ainsi que les variations qui n'ont pas encore été soumises lors de la procédure nationale.

Certains documents seront demandés dans tous les cas:

- La décision de la Commission avec toutes les annexes.
- La copie de l'accord de partage d'information.
- La déclaration du demandeur qu'il gardera le produit harmonisé avec dans le pays où est faite la demande et en UE, et que si le produit est suspendu ou retiré en UE, les autorités concernées des pays CADREAC seront notifiées immédiatement.

c. Résultat de la procédure :

Si après avoir effectué toutes les variations l'autorité du pays CADREAC concerné admet que le produit est bien harmonisé, elle informe l'EMEA que le produit en question peut être inclus dans le système simplifié commun.

L'EMEA inclut alors le produit dans sa base de données.

Dès lors le produit suit complètement le système simplifié commun.

Cette procédure peut être utilisée depuis le 15 avril 2001. Elle est obligatoire lors du renouvellement quinquennal en Hongrie et en Pologne.

Elle semble être un outil assez simple et efficace afin de réaliser progressivement l'harmonisation totale des produits ayant suivi la Procédure Centralisée.

2.5. Conclusion :

Même si l'expérience reste limitée pour les deux dernières procédures entrées en vigueur, il semble que ce système de procédures simplifiées ait très bien été accueilli par les industriels. Ceux-ci ont montré une très grande satisfaction vis à vis de la procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée qui est très largement utilisée à travers tous les pays.

Cependant il paraît difficile d'élargir les conclusions à la procédure décentralisée; en effet le gain de temps est moins attrayant pour les industriels, et le manque de transparence peut ralentir le processus de reconnaissance de l'évaluation européenne.

De façon générale, les objectifs d'harmonisation des dossiers, simplification des démarches et familiarisation avec les procédures européennes sont atteints grâce à ces nouveaux outils. D'un autre côté, différents aspects pratiques peuvent être améliorés, tels que la baisse des exigences supplémentaires des Agences.

On peut s'interroger sur l'étape suivant cette période de transition: grâce à ces nouvelles procédures, les Agences des pays candidats ont pu étudier et expérimenter les procédures européennes, reconnaissant l'évaluation des Etats membres européens. Cependant les actuels pays de l'UE sont-ils prêts à reconnaître les évaluations des pays qui devraient pouvoir devenir Etats membre de référence dès leur adhésion ?

Ainsi l'intégration doit être réalisée également par un travail de formation des agences en partenariat avec les Etats membres européens afin de niveler les pratiques en matière d'autorisation de mise sur le marché et d'instaurer la confiance nécessaire à la pratique du principe de reconnaissance mutuelle. Ceci met en exergue l'intérêt des échanges notamment au sein du forum PERF.

## **D. Préparation à l'élargissement au sein des industries pharmaceutiques**

L'harmonisation en vue de l'élargissement ne concerne pas seulement la législation et les bonnes pratiques, mais aussi les dossiers d'AMM des produits autorisés dans les pays candidats. Ceci doit être préparé par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Or le niveau d'harmonisation devant être atteint dépend du type d'autorisation – communautaire ou nationale - obtenue pour le médicament en UE.

Ainsi il n'y a pas d'obligation légale d'harmoniser les dossiers d'AMM sauf pour ce qui fait parti de l'acquis communautaire c'est à dire pour les produits autorisés selon la Procédure Centralisée (décision communautaire) et les médicaments ayant suivi une Procédure de Reconnaissance Mutuelle ou Nationale mais étant liés à un arbitrage qui concerne tous les Etats Membres. En effet les décisions de la Commission lient les Etats membres et les titulaires concernés<sup>144</sup>.

Cependant tous les produits doivent répondre aux critères européens de sécurité, qualité, efficacité tels que décrits dans les différentes directives. Ainsi il est nécessaire de mettre à jour tous les dossiers en fonction des exigences européennes.

A l'heure actuelle, la position de la Commission européenne est la suivante: les produits sur les marchés des pays candidats ayant été approuvés selon des exigences inférieures aux standards européens n'auront pas une autorisation valide pour l'UE. En l'absence de mesures appropriées, cela signifie que de tels produits devront être retirés du marché de ces pays au moment de leur accession à l'UE<sup>145</sup>.

Ainsi deux tâches doivent être effectuées: l'harmonisation des dossiers lorsque cela est obligatoire et la mise à jour selon les exigences européennes pour les autres produits. Ceci doit être préparé par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché qui veulent bien sûr maintenir leurs produits sur le marché des pays candidats à l'heure de l'accession.

## **1. L'harmonisation des dossiers:**

Même si l'harmonisation n'est obligatoire qu'en cas de Procédure Centralisée et arbitrage liant tous les Etats membres, il est recommandé d'y travailler le plus tôt possible pour tous les dossiers.

La période critique de l'accession sera plus facilement gérée si un niveau élevé d'harmonisation est atteint rapidement.

En l'absence d'harmonisation, le principe de libre circulation des marchandises décrit dans les articles 28 à 30 du Traité instituant la Communauté européenne aboutirait à la présence sur le marché européen de médicaments identiques mais décrits de façons différentes selon les pays.

Ainsi si aucun nivellement n'est réalisé, le risque de confusion pour le public et les professionnels de santé sera important puisqu'un même produit pourra être sur le marché de l'UE sous des noms différents, avec des indications différentes, des notices différentes. Par ailleurs les laboratoires pharmaceutiques risqueraient de rencontrer des difficultés dans les activités de pharmacovigilance et de maintenance des produits et publicité<sup>141</sup>.

Les autorités sont elles aussi favorables à une harmonisation précoce, car si tout est préparé en dernière minute, la charge de travail sera trop importante étant donnée l'insuffisance de leurs ressources en temps et en personnel ; ceci leur permettra aussi de se former progressivement aux procédures européennes.

Les outils d'harmonisation pouvant être utilisés diffèrent en fonction du moment de cette harmonisation:

### **1.1. Avant l'élargissement :**

Différentes possibilités sont offertes<sup>146</sup>:

- Pour les produits autorisés en UE selon la Procédure Centralisée, deux procédures peuvent être utilisées: la procédure CADREAC de reconnaissance de la PC<sup>60</sup> pour les nouveaux dossiers et la procédure CADREAC rétrospective de reconnaissance de la PC pour les produits déjà autorisés<sup>130</sup>.
- Pour les médicaments autorisés en UE selon la Procédure de Reconnaissance Mutuelle, la mise à jour des dossiers peut être réalisée grâce à des variations ou lors du renouvellement. La nouvelle procédure CADREAC de reconnaissance de la procédure décentralisée peut également être utilisée s'il s'agit d'un nouveau dossier<sup>61</sup>.
- Pour les AMM nationales la mise à jour des dossiers peut être réalisée grâce à des variations ou lors du renouvellement.

## 1.2. Après l'élargissement :

Au moment de l'adhésion, les dossiers des produits autorisés selon la Procédure Centralisée seront automatiquement harmonisés puisque que les AMM nationales seront remplacées par les autorisations émanant d'une décision communautaire. Cependant, ces décisions communautaires relatives aux produits autorisés selon la Procédure Centralisée devront être amendées pour inclure les données relatives aux nouveaux Etats membres. Pour cela le titulaire de l'AMM sera chargé de fournir les traductions dans les langues nationales de l'information sur le produit.

Notons que les autorisations nationales des produits génériques de produits centralisés seront considérées comme illégales à partir de l'accession car les génériques de produits centralisés doivent obligatoirement avoir suivi une PC.

Pour les autres dossiers, les outils d'harmonisation seront les modifications réalisées lors du renouvellement ou les variations.

Par ailleurs, dans le cas de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle, les nouveaux pays membres pourront être inclus dans la procédure à l'occasion d'une "nouvelle vague"<sup>141</sup>. Cette procédure devrait être facilitée pour les produits autorisés selon la procédure simplifiée de reconnaissance de la PRM. Une fois la procédure terminée, les autorisations nationales existantes devront être révoquées.

Si cette procédure n'est pas suivie, les autorisations nationales pourront légalement être maintenues, même si elles ne sont pas tout à fait conforme au résultat de la PRM. Cependant, si de trop grosses différences existent, une procédure d'arbitrage pourra être initiée pour permettre l'harmonisation dans toute l'UE élargie.

Ainsi des arbitrages pourront être demandés en cas de "décisions divergentes" ou "intérêt communautaire" (Art. 11 et 12 de la Directive 75/319/CE)<sup>147</sup>.

Notons que pour les arbitrages ayant été finalisés avant l'accession, deux situations existent<sup>153</sup>:

- Pour les arbitrages initiés au cours d'une PRM (Art. 10 de la Directive 75/319/CE), les décisions communautaires sont directement adressées aux Etats membres concernés et ne sont donc pas liantes pour les nouveaux Etats membres. Cependant ces derniers doivent en tenir compte, sinon une nouvelle procédure d'arbitrage impliquant les nouveaux pays européens pourrait être alors demandée.
- Pour les arbitrages selon les articles 11 et 12, tous les pays de l'UE sont concernés (sauf cas particuliers où les Etats membres concernés ont été cités explicitement dans la décision communautaire): ils s'appliquent donc aussi aux nouveaux Etats membres.

Grâce à la collaboration CADREAC, il existe donc des outils d'harmonisation simples et efficaces. Le travail est beaucoup plus facile pour les nouvelles autorisations, et peut-être une procédure rétrospective pour les produits autorisés selon la PRM serait-elle très utile dans l'optique de l'harmonisation. La tâche ne peut se faire que progressivement vu le nombre élevé de médicaments autorisés, d'où l'intérêt de commencer au plus vite pour toutes les parties concernées.

## **2. Mise à jour des dossiers :**

Selon la position de la Commission, la mise à jour des dossiers en fonction des critères européens de sécurité, qualité et efficacité est une condition nécessaire au maintien sur le marché des produits approuvés selon les exigences nationales.

Cependant cet exercice de mise à jour représente une tâche considérable aussi bien pour les autorités que pour les industriels. Il est très peu probable que tous les dossiers puissent être revus avant la date de l'accession des premiers pays candidats. Ainsi des mesures transitoires semblent indispensables.

La Pologne et la Slovénie ont déjà affirmé qu'ils risquaient de ne pas être en mesure de finir le travail avant la date prévue. Ainsi La Pologne aurait plus de 3000 produits enregistrés avant 1993 à mettre à jour avant 2004 qui est la date cible d'accession pour la Pologne. C'est pourquoi elle a demandé en octobre 2001 une période de transition jusqu'en 2008 à la Commission Européenne<sup>148</sup>.

En décembre 2001, 5 pays avaient demandé une période de transition pour la mise à jour des dossiers: la Commission a donné un avis positif pour la Slovénie et Chypre, jusqu'en 2007 et 2005 respectivement<sup>149</sup>. Pour Malte, la Lituanie et la Pologne les discussions sont toujours en cours. Il faut noter que ces périodes ne peuvent en aucun cas dépasser 5 ans et ne sont accordées qu'après demande justifiée des pays candidats.

Comment organiser cette période de transition? Les produits pourraient rester sur le marché au niveau national mais leur exportation serait interdite dans le reste de l'UE. Ceci pose deux problèmes :

- Le possible non-respect du principe de libre circulation des marchandises: les articles 28 et 29 du Traité CE établissent le principe de libre circulation des marchandises, selon lequel les Etats membres ne peuvent pas maintenir ou imposer des entraves aux échanges dans des domaines qui n'ont pas fait l'objet d'harmonisation communautaire sauf dans des situations spécifiques. Ainsi pour des raisons de moralité publique, ordre public, sécurité publique et protection de la santé notamment, des interdictions ou restrictions d'importation, exportation ou transit peuvent être tolérées. Peut-on considérer que ces restrictions d'exportations seraient justifiées par des raisons de santé publique, entrant alors dans le cadre de l'article 39? Si tel est le cas, le problème suivant peut alors être avancé:

- La discrimination entre les pays candidats et les Etats Membre actuels : comment peut-on accepter des niveaux de sécurité, qualité, efficacité tolérables pour la population des pays candidats et non acceptables pour le reste de l'UE : les citoyens européens ne sont-ils pas égaux et ne méritent-ils pas le même niveau de protection, tel que défini dans le Traité instituant la Communauté Européenne « Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la Communauté »<sup>150</sup>.

Pour faciliter et accélérer cette mise à jour, une proposition a été émise par l'EFPIA et officiellement soumise à la Commission européenne le 22 juin 2001<sup>151</sup>.

Il s'agit d'un dossier condensé comprenant les données principales de qualité, sécurité et efficacité permettant de prouver la satisfaction aux critères européens. Il ne pourrait être utilisé que pour les produits ayant déjà une autorisation de mise sur le marché valide en Union européenne. Ce dossier serait soumis lors du renouvellement de l'AMM.

Les éléments clés à fournir seraient les suivants :

#### 1/ Qualité :

Un document signé devra être délivré par une Personne Qualifiée afin de certifier que:

- Le médicament est produit selon les règles européennes de Bonnes Pratiques de Fabrication (Directive 91/356/CE, BPF La réglementation des médicaments dans l'Union européenne, Vol. 4).
- Le produit est sur le marché d'Etats membres européens avec une formulation identique.
- Le produit est conforme aux normes européennes.

De plus, un dossier technique ayant été approuvé en UE doit être fourni. Si l'entreprise a déjà fourni une documentation selon les standards européens, il est possible d'y référer.

#### 2/ Sécurité et efficacité :

##### 2.1 Sécurité :

Le dernier rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR) ayant déjà été examiné et accepté en UE devra être fourni.

Il devra comprendre les nouvelles informations sur la sécurité et les nouvelles études publiées, les données sur l'exposition des patients, une évaluation générale et les conclusions sur la sécurité du produit, les actions menées par les autorités en UE pour des raisons de sécurité, les cas d'accidents de surdosage et les références aux données cliniques et pré-cliniques<sup>40</sup>.

##### 2.2 Efficacité :

Une déclaration d'un expert clinique devra être soumise. Elle doit contenir :

- Le statut d'enregistrement du produit en UE et dans le monde ainsi que les indications approuvées.
- Les derniers RCP dans les différents pays européens.
- L'utilisation du produit à travers le monde.
- Des références aux données cliniques fournies dans l'AMM originale.

De plus les données clefs cliniques et pré-cliniques ayant servi de base pour l'approbation en UE pourraient être demandées.

### 3/ Données supplémentaires :

Le demandeur pourrait déclarer qu'il répond aux standards européens de qualité, sécurité et efficacité et demander à l'autorité du pays concerné de confirmer qu'en accordant le renouvellement, cela certifie qu'il y a eu re-enregistrement en fonction de l'acquis communautaire et des critères européens d'accès.

Aucun échantillon ne devrait être fourni au moment de ce renouvellement.

Des principes ont été adoptés par le groupe de travail "acquis communautaire" du forum PERF II à ce sujet<sup>152</sup>. Ainsi, il semble que cette proposition ait été rejetée puisqu'il est stipulé dans le document publié le 25 février 2002 qu'il n'existe aucune exigence minimum en dessous des standards mis en place par la législation.

Le groupe souligna l'importance d'une classification correcte des produits (médicament, plante médicinale, produit homéopathique...) en vue de cette mise à jour puisque les exigences varient selon le type de produit. De même les situations diffèrent en cas de produit princeps ou générique.

Certains principes et recommandations ont été présentés par le groupe de travail.

- ♦ Pour les produits originaux, deux cas sont possibles:
  - Si le produit est le même qu'un produit autorisé en UE:
    - Dans le cas de la Procédure Centralisée, au moment de l'accès, l'AMM nationale sera remplacée par l'AMM communautaire. Il faudra veiller à identifier les différences en avance, afin d'éviter tout impact négatif sur la santé publique au moment de l'accès.
    - Pour la PRM, si la procédure simplifiée CADREAC a été utilisée, aucune mise à jour n'est nécessaire. Dans les autres situations (autorisation nationale simple), une évaluation sera nécessaire: elle pourra être basée sur un dossier du même produit autorisé dans un Etat membre européen, le titulaire ayant déclaré l'identité du dossier et des conditions d'autorisation du médicament dans les deux pays. Cependant la procédure présentée n'est pas définie précisément dans ce document du groupe de travail "Aquis".  
Enfin, s'il ne peut pas se baser sur un dossier européen, le titulaire devra procéder à la mise à jour de son dossier via des variations.
  - S'il n'existe pas de produit identique autorisé en UE, pour les produits autorisés depuis plus de dix ans, les exigences du dossier seront celles des médicaments à "usage bien établi", basées sur la littérature scientifique publiée. Dans les autres cas un dossier complet mis à jour devra être présenté. L'existence de produits de biotechnologie (partie A de l'annexe de la Directive 2309/93) autorisés dans les pays candidats mais non autorisés en UE pose

problème. Ces produits devront certainement être revus par le groupe de travail "biotechnologie" du CSP.

- Pour les produits génériques, si le dossier du produit princeps est conforme à l'acquis, seules les parties I et II devront être évaluées selon les standards européens, et l'essentielle similarité devra être confirmée. Si un dossier du produit princeps conforme à l'acquis n'est pas disponible, l'autorisation nationale ne devra plus être maintenue comme autorisation générique mais devra être soit retirée soit changée en autorisation indépendante.

Le problème suivant a été soulevé: que faire avec les génériques de produits centralisés autorisés dans les pays candidats avant l'accession alors que la période de protection des données de 10 ans n'est pas expirée?

Il a été de nouveau rappelé qu'en l'absence de période de transition, une autorisation nationale non conforme à l'acquis sera considérée comme illégale à la date de l'accession. Il en découle la nécessité d'identifier des solutions pragmatiques afin d'éviter le risque de ne plus avoir suffisamment de médicaments disponibles sur le marché des futurs adhérents au moment de l'accession.

### **3. Conclusion**

La mise à jour des dossiers constitue un travail considérable en soit, et les produits enregistrés sont nombreux. Les industriels recherchent la méthode la plus appropriée pour accomplir cette tâche, l'accession des premiers pays candidats étant prévue dès 2004.

Le document émanant du groupe de travail PERF II sur l'"acquis communautaire" constitue une première étape dans la préparation de l'harmonisation et la mise à jour des dossiers. Cependant, il ne s'agit là que d'une proposition, et en mars 2002, aucune recommandation précise émanant des autorités réglementaires européennes n'était encore parue. La deuxième conférence du PERF (Tallinn 3-5 avril 2002) est donc très attendue par les industriels.

En attendant les laboratoires pharmaceutiques entament ce travail selon leur propre organisation, en collaboration avec les autorités compétentes des pays candidats afin de répondre à leurs exigences particulières puisque aucune position commune n'existe à ce sujet.

Il semble donc que la préparation pratique à l'élargissement souffre d'un manque de soutien et de recommandations officielles suffisamment précoces de la part des autorités européennes. De fait, malgré la motivation des industriels qui soutiennent le processus d'élargissement, ce travail pourrait être ralenti.

## **CONCLUSION**

## CONCLUSION

« L'élargissement représente à la fois une chance historique et une obligation pour l'Union européenne, c'est pourquoi il figure au rang des toutes premières priorités. Mon but consiste à établir un bon équilibre entre deux objectifs dans le processus d'élargissement, à savoir la rapidité et la qualité. Le succès final de l'entreprise historique dans laquelle nous nous sommes lancés avec les pays candidats reposera sur l'intensité et la qualité de notre travail commun. »

C'est en ces termes que Günter Verheugen, membre de la Commission européenne responsable de l'élargissement, présente le futur élargissement de l'Union européenne. Cet événement représente en effet une avancée considérable dans l'histoire de l'Union européenne. Il devrait faciliter la pacification du continent européen et permettre la croissance de la puissance économique européenne.

Cette accession tant attendue par les pays candidats, et considérée par certains comme utopique il y a encore peu de temps, nécessite un effort considérable, étant conditionnée par le respect des critères d'adhésion de Copenhague et l'intégration de l'acquis communautaire. Ceci s'applique dans tous les domaines dont le secteur pharmaceutique.

Au niveau purement législatif, la plupart de pays candidats ont déjà amendé leurs lois relatives aux procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments pour s'aligner avec les textes européens. Cependant la Hongrie, la Roumanie et la Turquie semblent avoir du retard dans ce domaine.

Bien que la durée de validité du brevet soit harmonisée dans tous les pays, il reste encore des disparités dans la mise en place des outils de protection plus spécifiques, c'est à dire le Certificat Complémentaire de Protection et la protection des données, qui n'existaient en général pas dans ces pays.

L'intégration de l'acquis communautaire relatif au secteur pharmaceutique est donc en très bonne voie, certains pays étant déjà très avancés dans cette tâche: Chypre, l'Estonie, la Lituanie, la République tchèque et la Slovénie.

Cependant la mise en pratique de cette législation et l'apprentissage des procédures d'enregistrement européennes posent problème et nécessitent une formation spécifique des autorités compétentes des pays candidats. Ainsi divers outils ont été développés à ces fins.

L'organisation du forum PERF I a déjà permis des avancées quant à la compréhension théorique de la législation européenne et une formation plus pratique est attendue lors du deuxième forum.

Par ailleurs la création de la collaboration CADREAC a constitué un élément clef pour la préparation des pays candidats à l'élargissement. La mise en place des procédures simplifiées CADREAC a en effet permis une transition entre l'utilisation des procédures purement nationales et l'utilisation des procédures européennes qui seront obligatoires dès l'accession. Elle a facilité également l'harmonisation des dossiers des produits enregistrés selon ces procédures avec ceux des produits enregistrés en UE. Cette collaboration constitue un succès puisque les autorités compétentes se sont familiarisées avec les procédures d'enregistrement européennes et ont établi des contacts avec leurs futurs partenaires européens.

Cependant un vaste chapitre reste encore imprécis: les méthodes d'harmonisation et mise à jour des dossiers d'AMM des médicaments ne sont pas encore définies officiellement, alors que la quantité de travail à réaliser est considérable.

Les industriels s'interrogent aussi sur la réorganisation économique du marché pharmaceutique européen: les importantes différences de prix des médicaments entre les futurs et les actuels Etats membres favoriseront certainement la pratique d'importations parallèles en provenance des pays de l'Est. Ceci est redouté par les laboratoires pharmaceutiques qui s'inquiètent aussi de la future place de l'industrie des génériques dans ce nouvel environnement européen.

Mais les industriels sont bien sûr favorables à l'élargissement qui leur permettra de mettre leurs produits sur le marché des nouveaux états membres plus facilement grâce aux procédures européennes d'enregistrement.

Les patients pourront donc bénéficier d'un éventail thérapeutique plus large et auront accès aux nouveaux médicaments approuvés sans délai.

La préparation à l'élargissement constitue un travail considérable dans le domaine pharmaceutique. La dynamique des différents acteurs – autorités compétentes des pays candidats, des Etats membres, la Commission européenne, l'EMEA, les industriels – a déjà permis beaucoup de progrès même si quelques questions pratiques et organisationnelles sont encore sources d'interrogations et risquent de poser problème au moment de l'accession.

Les implications de l'élargissement dans ce seul secteur permettent de comprendre l'ampleur du travail préparatoire à réaliser de façon globale, pour tous les chapitres de l'acquis communautaire.

Les progrès réalisés dans tous les domaines sont la base des conclusions positives du sommet du Conseil européen de Laeken des 14 et 15 décembre 2001<sup>154</sup>: il a été annoncé que tous les pays candidats, exceptés la Roumanie, la Bulgarie et la Turquie devraient pouvoir accéder à l'Union européenne en 2004, si le rythme actuel des négociations et des réformes est maintenu.

Le futur marché pharmaceutique européen élargi est donc une proche réalité: dès 2004, un médicament pourra être enregistré simultanément dans les vingt cinq Etats membres européens.



## **ANNEXES**

## ANNEXES

- Annexe 1:** Répertoire de la législation communautaire en vigueur : Spécialités pharmaceutiques
- Annexe 2:** Les jalons de l'élargissement de l'Union européenne
- Annexe 3:** Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments.
- Annexe 4:** Programme PERF II
- Annexe 5:** Procédure CADREAC simplifiée pour les produits ayant été approuvés en Europe selon la Procédure Centralisée
- Annexe 6:** Procédure CADREAC simplifiée pour les produits ayant été approuvés en Europe selon la Procédure décentralisée
- Annexe 7:** Procédure pour l'introduction rétrospective des produits ayant été approuvés en Europe selon la Procédure Centralisée dans le système simplifié commun CADREAC

## **ANNEXE 1**

### **Répertoire de la législation communautaire en vigueur : Spécialités pharmaceutiques**

# Répertoire de la législation communautaire en vigueur

## *Répertoire analytique*

[13 - Politique industrielle et marché intérieur](#)  
[13.30 - Marché intérieur: Rapprochement des législations](#)

---

### 13.30.15 - Spécialités pharmaceutiques



#### Relations extérieures [33](#)

##### [294A0625\(01\)](#)

Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne

*JO L 158 25.06.1994 p.19*

*Modifié par [294A0625\(02\)](#) (JO L 158 25.06.1994 p.22)*

*Adopté par [394D0358](#) (JO L 158 25.06.1994 p.17)*

##### [294A0625\(02\)](#)

Protocole à la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne

*JO L 158 25.06.1994 p.22*

*Adopté par [394D0358](#) (JO L 158 25.06.1994 p.17)*

---

### Droit communautaire dérivé

#### [375D0320](#)

75/320/CEE: Décision du Conseil, du 20 mai 1975, portant création d'un comité pharmaceutique

*JO L 147 09.06.1975 p.23*

*Repris par [294A0103\(38\)](#) (JO L 001 03.01.1994 p.206)*

#### [378L0025](#)

Directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration

*JO L 011 14.01.1978 p.18*

*Modifié par [179H](#)*

*Modifié par [381L0464](#) (JO L 183 04.07.1981 p.33)*

*Modifié par [185I](#)*

*Repris par [294A0103\(52\)](#) (JO L 001 03.01.1994 p.263)*

**383H0571**

83/571/CEE: Recommandation du Conseil du 26 octobre 1983 concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

*JO L 332 28.11.1983 p.11*

**387H0176**

87/176/CEE: Recommandation du Conseil du 9 février 1987 concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

*JO L 073 16.03.1987 p.1*

**391L0356**

Directive 91/356/CEE de la Commission, du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

*JO L 193 17.07.1991 p.30*

*Repris par [294A0103\(52\)](#) (JO L 001 03.01.1994 p.263)*

**392R1768**

Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments

*JO L 182 02.07.1992 p.1*

*Modifié par [194N](#)*

**393R2309**

Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments

*JO L 214 24.08.1993 p.1*

*Mis en oeuvre par [395R1662](#) (JO L 158 08.07.1995 p.4)*

*Modifié par [398R0649](#) (JO L 088 24.03.1998 p.7)*

**395R0297**

Règlement (CE) n° 297/95 du Conseil, du 10 février 1995, concernant les redevances dues à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments

*JO L 035 15.02.1995 p.1*

*Modifié par [398R2743](#) (JO L 345 19.12.1998 p.3)*

**395R0540**

Règlement (CE) n° 540/95 de la Commission, du 10 mars 1995, établissant les modalités de communication des présomptions d'effets indésirables inattendus sans gravité, qu'ils surviennent dans la Communauté ou dans un pays tiers, concernant les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire autorisés conformément aux dispositions du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil

*JO L 055 11.03.1995 p.5*

**301L0082**

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

[JO L 311 28.11.2001 p.1](#)

**301L0083**

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

[JO L 311 28.11.2001 p.67](#)

---

*Tel que livré par CELEX le: 21/01/2002*

## **ANNEXE 2**

**Les jalons de l'élargissement de l'Union européenne**

## Annexes

### Les jalons de l'élargissement de l'UE

1957	La Belgique, la France, l'Allemagne, l'Italie, le Luxembourg et les Pays-Bas signent le traité de Rome et établissant la Communauté économique européenne (CEE)	1994	Le Conseil européen d'Essen définit la stratégie de pré-adhésion
1963	Accord d'association signé avec la Turquie	1995	<ul style="list-style-type: none"><li>Autriche, la Finlande et la Suède adhèrent à l'UE</li><li>Le Conseil européen de Cannes fixe le budget du programme Phare à € 6,9 milliards pour la période 1995-99</li><li>Le Conseil européen décide que les négociations d'adhésion commenceront six mois après la fin de la CIG</li></ul>
1973	Le Danemark, l'Irlande et le Royaume-Uni adhèrent à la CE	1997	<ul style="list-style-type: none"><li>La Commission européenne adopte l'Agenda 2000 ainsi que ses avis</li><li>Le Conseil européen de Luxembourg convient du lancement du processus d'élargissement, notamment des négociations d'adhésion et d'une stratégie de pré-adhésion renforcée</li></ul>
1981	La Grèce adhère à la CE	1998	<ul style="list-style-type: none"><li>Première conférence européenne</li><li>Le processus d'adhésion est lancé</li><li>Les partenariats pour l'adhésion sont adoptés</li><li>Les négociations d'adhésion sont ouvertes avec Chypre, la République tchèque, l'Estonie, la Hongrie, la Pologne et la Slovénie</li></ul>
1986	Le Portugal et l'Espagne adhèrent à la CE		
1988	Le premier Accord de commerce et de coopération est signé avec la Hongrie; des accords semblables ont été signés par la suite avec les autres pays d'Europe centrale		
1989	<ul style="list-style-type: none"><li>Chute du mur de Berlin</li><li>La Communauté européenne instaure le programme Phare</li><li>Avis sur la Turquie</li></ul>	Avril	Le processus d'examen analytique ('screening') commence avec les dix pays candidats d'Europe centrale et Chypre
1991	Les premiers Accords européens sont signés avec la Hongrie et la Pologne (ratifiés en 1994); des accords semblables ont été signés par la suite avec les autres pays d'Europe centrale	Octobre	Malte réitère sa candidature à l'adhésion
1993	<ul style="list-style-type: none"><li>Conseil européen de Copenhague définit les critères d'adhésion</li><li>La Commission européenne adopte ses avis concernant Chypre et Malte</li></ul>	Novembre	La Commission européenne adopte les premiers rapports réguliers
		Décembre	Le Conseil européen de Vienne approuve les rapports réguliers de la Commission européenne

<b>1999</b>		
Février	La Commission européenne présente la mise à jour de son avis sur Malte datant de 1993	Automne La Commission européenne adopte la troisième série de rapports réguliers ainsi qu'un partenariat pour l'adhésion pour la Turquie
Mars	Le Conseil européen de Berlin adopte les perspectives financières pour la période 2000-2006, notamment les fonds pré-adhésion et les dépenses liées aux adhésions	Décembre Le conseil européen de Nice examine les rapports réguliers de la Commission.
Juin	Conscil européen de Cologne	
Octobre	La Commission européenne adopte la deuxième série de rapports réguliers et révise les partenariats pour l'adhésion	
Décembre	Le Conseil européen d'Helsinki confirme le caractère global du processus d'adhésion, décide d'ouvrir des négociations avec six pays candidats supplémentaires et confirme que la Turquie est un pays candidat ayant vocation à rejoindre l'Union européenne.	
<b>2000</b>		
Février	Des négociations d'adhésion sont lancées de manière formelle avec la Bulgarie, la Lettonie, la Lituanie, Malte, la Roumanie et la République slovaque.	
Février-juin	Des processus d'examen analytique d'actualisation sont lancés pour l'ensemble des pays en négociation	
Mars	Une première liste des chapitres à négocier est établie avec les six pays candidats supplémentaires	

## **ANNEXE 3**

**Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992,  
concernant la création d'un certificat complémentaire de  
protection pour les médicaments.**

**31992R1768**

Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments

*Journal officiel n° L 182 du 02/07/1992 p. 0001 - 0005*

*Edition spéciale finnoise ...: Chapitre 13 Tome 23 p. 78*

*Edition spéciale suédoise ...: Chapitre 13 Tome 23 p. 78*

MORE INFO

TEXT:

RÈGLEMENT (CEE) No 1768/92 DU CONSEIL du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100 A,

vu la proposition de la Commission (1),

en coopération avec le Parlement européen (2),

vu l'avis du Comité économique et social (3),

considérant que la recherche dans le domaine pharmaceutique contribue de façon décisive à l'amélioration continue de la santé publique;

considérant que les médicaments et notamment ceux résultant d'une recherche longue et coûteuse ne continueront à être développés dans la Communauté et en Europe que s'ils bénéficient d'une réglementation favorable prévoyant une protection suffisante pour encourager une telle recherche;

considérant que, à l'heure actuelle, la période qui s'écoule entre le dépôt d'une demande de brevet pour un nouveau médicament et l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament réduit la protection effective conférée par le brevet à une durée insuffisante pour amortir les investissements effectués dans la recherche;

considérant que ces circonstances conduisent à une insuffisance de protection qui pénalise la recherche pharmaceutique;

considérant que la situation actuelle fait courir le risque d'un déplacement des centres de recherche situés dans les États membres vers des pays offrant d'ores et déjà une meilleure protection;

considérant qu'il convient de prévoir une solution uniforme au niveau communautaire et de prévenir ainsi une évolution hétérogène des législations nationales aboutissant à de nouvelles disparités qui seraient de nature à entraver la libre circulation des médicaments au sein de la Communauté et à affecter, de ce fait, directement l'établissement et le fonctionnement du marché intérieur;

considérant qu'il est donc nécessaire de créer un certificat complémentaire de protection pour les médicaments ayant donné lieu à une autorisation de mise sur le marché, qui puisse être obtenu par le titulaire d'un brevet national ou européen selon les mêmes conditions dans chaque État membre; que, en conséquence, le règlement est l'instrument juridique le plus approprié;

considérant que la durée de la protection conférée par le certificat doit être déterminée de telle sorte qu'elle permette une protection effective suffisante; que, à effet, le titulaire, à la fois d'un brevet et d'un certificat, doit pouvoir bénéficier au total de quinze années d'exclusivité au maximum à partir de la première autorisation de mise sur le marché, dans la Communauté, du médicament en question;

considérant néanmoins que tous les intérêts en jeu, y compris ceux de la santé publique, dans un secteur aussi complexe et sensible que le secteur

pharmaceutique doivent être pris en compte; que, à cet effet, le certificat ne saurait être délivré pour une durée supérieure à cinq ans; que la protection qu'il confère doit en outre être strictement limitée au produit couvert par l'autorisation de sa mise sur le marché en tant que médicament; considérant qu'un juste équilibre doit également prévaloir en ce qui concerne la détermination du régime transitoire; que ce régime doit permettre à l'industrie pharmaceutique communautaire de compenser en partie le retard pris sur ses principaux concurrents qui bénéficient, depuis plusieurs années, d'une législation leur assurant une protection plus adéquate, tout en veillant à ce qu'il ne compromette pas la réalisation d'autres objectifs légitimes liés aux politiques suivies en matière de santé tant au niveau national qu'au niveau communautaire; considérant qu'il y a lieu de déterminer le régime transitoire applicable aux demandes de certificat déposées et aux certificats délivrés, en vertu de la législation nationale, avant l'entrée en vigueur du présent règlement; considérant qu'il y a lieu d'accorder un régime spécifique dans les États membres dont la législation n'a introduit la brevetabilité des produits pharmaceutiques que très récemment; considérant qu'il convient de prévoir une limitation adéquate de la durée du certificat dans le cas particulier d'un brevet déjà prolongé en vertu d'une législation nationale spécifique,

#### A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

##### Article premier

Définitions Aux fins du présent règlement, on entend par:

- a) « médicament »: toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal;
- b) « produit »: le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament;
- c) « brevet de base »: un brevet qui protège un produit tel que défini au point b), en tant que tel, un procédé d'obtention d'un produit ou une application d'un produit et qui est désigné par son titulaire aux fins de la procédure d'obtention d'un certificat;
- d) « certificat »: le certificat complémentaire de protection.

##### Article 2

Champ d'application Tout produit protégé par un brevet sur le territoire d'un État membre et soumis, en tant que médicament, préalablement à sa mise sur le marché, à une procédure d'autorisation administrative en vertu de la directive 65/65/CEE (4) ou de la directive 81/851/CEE (5) peut, dans les conditions et selon les modalités prévues par le présent règlement, faire l'objet d'un certificat.

##### Article 3

Conditions d'obtention du certificat Le certificat est délivré, si, dans l'État membre où est présentée la demande visée à l'article 7 et à la date de cette demande:

- a) le produit est protégé par un brevet de base en vigueur;
- b) le produit, en tant que médicament, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité conformément à la directive 65/65/CEE ou à la directive 81/851/CEE suivant les cas;
- c) le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat;
- d) l'autorisation mentionnée au point b) est la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament.

##### Article 4

Objet de la protection Dans les limites de la protection conférée par le brevet de base, la protection conférée par le certificat s'étend au seul produit couvert par l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant, pour toute utilisation du produit, en tant que médicament, qui a été autorisée avant l'expiration du certificat.

## Article 5

Effets du certificat Sous réserve de l'article 4, le certificat confère les mêmes droits que ceux qui sont conférés par le brevet de base et est soumis aux mêmes limitations et aux mêmes obligations.

## Article 6

Droit au certificat Le droit au certificat appartient au titulaire du brevet de base ou à son ayant droit.

## Article 7

Demande de certificat 1. La demande de certificat doit être déposée dans un délai de six mois à compter de la date à laquelle le produit, en tant que médicament, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article 3 point b).

2. Nonobstant le paragraphe 1, lorsque l'autorisation de mise sur le marché intervient avant la délivrance du brevet de base, la demande de certificat doit être déposée dans un délai de six mois à compter de la date de délivrance du brevet.

## Article 8

Contenu de la demande de certificat 1. La demande de certificat doit contenir:

a) une requête de délivrance du certificat, mentionnant notamment:

i) le nom et l'adresse du demandeur;

ii) le nom et l'adresse du mandataire, le cas échéant;

iii) le numéro du brevet de base, ainsi que le titre de l'invention;

iv) le numéro et la date de la première autorisation de mise sur le marché du produit visée à l'article 3 point b) et, dans la mesure où celle-ci n'est pas la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, le numéro et la date de ladite autorisation;

b) une copie de l'autorisation de mise sur le marché, visée à l'article 3 point b), par laquelle se trouve identifié le produit et comprenant notamment le numéro et la date de l'autorisation, ainsi que le résumé des caractéristiques du produit conformément à l'article 4 bis de la directive 65/65/CEE ou à l'article 5 bis de la directive 81/851/CEE;

c) si l'autorisation visée au point b) n'est pas la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament, dans la Communauté, l'indication de l'identité du produit ainsi autorisé et de la disposition légale en vertu de laquelle cette procédure d'autorisation est intervenue, ainsi qu'une copie de la publication de cette autorisation au Journal officiel.

2. Les Etats membres peuvent prévoir que le dépôt de la demande de certificat donne lieu au paiement d'une taxe.

## Article 9

Dépôt de la demande de certificat 1. La demande de certificat doit être déposée auprès du service compétent de la propriété industrielle de l'Etat membre qui a délivré ou pour lequel a été délivré le brevet de base et dans lequel a été obtenue l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3 point b), à moins que l'Etat membre ne désigne une autre autorité à cet effet.

2. Mention de la demande de certificat est publiée par l'autorité visée au paragraphe 1. Cette mention doit comporter au moins les indications suivantes:

a) le nom et l'adresse du demandeur;

b) le numéro du brevet de base;

c) le titre de l'invention;

d) le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3 point b), ainsi que le produit qu'elle identifie;

e) le cas échéant, le numéro et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté.

## Article 10

Délivrance du certificat ou rejet de la demande de certificat 1. Lorsque la demande de certificat et le produit qui en fait l'objet satisfont aux conditions prévues par le présent règlement, l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 délivre le certificat.

2. Sous réserve du paragraphe 3, l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 rejette la demande de certificat si cette demande ou le produit qui en fait l'objet ne satisfait

pas aux conditions prévues par le présent règlement.

3. Si la demande de certificat ne satisfait pas aux conditions prévues à l'article 8, l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 invite le demandeur à remédier aux irrégularités constatées ou à acquitter la taxe dans le délai imparti.

4. S'il n'est pas remédié dans le délai prescrit aux irrégularités ou au défaut de paiement notifiés en application du paragraphe 3, la demande est rejetée.

5. Les États membres peuvent prévoir que la délivrance du certificat par l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 se fait sans examen des conditions prévues à l'article 3 points c) et d).

#### Article 11

Publication 1. Mention de la délivrance du certificat est publiée par l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1. Cette mention doit comporter au moins les indications suivantes:

- a) le nom et l'adresse du titulaire du certificat;
- b) le numéro du brevet de base;
- c) le titre de l'invention;
- d) le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3 point b), ainsi que le produit qu'elle identifie;
- e) le cas échéant, le numéro et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté;
- f) la durée du certificat.

2. Mention du rejet de la demande de certificat est publiée par l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1. Cette mention doit comporter au moins les indications mentionnées à l'article 9 paragraphe 2.

#### Article 12

Taxes annuelles Les États membres peuvent prévoir que le certificat donne lieu au paiement de taxes annuelles.

#### Article 13

Durée du certificat 1. Le certificat produit effet au terme légal du brevet de base pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite d'une période de cinq ans.

2. Nonobstant le paragraphe 1, la durée du certificat ne peut être supérieure à cinq ans à compter de la date à laquelle il produit effet.

#### Article 14

Extinction du certificat Le certificat s'éteint:

- a) au terme de la durée prévue à l'article 13;
- b) si le titulaire du certificat y renonce;
- c) si la taxe annuelle fixée conformément à l'article 12 n'est pas acquittée dans les délais;
- d) si et aussi longtemps que le produit couvert par le certificat n'est plus autorisé à être mis sur le marché par suite du retrait de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché correspondantes, conformément à la directive 65/65/CEE ou à la directive 81/851/CEE. L'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 est habilitée à statuer sur l'extinction du certificat soit d'office, soit sur requête d'un tiers.

#### Article 15

Nullité du certificat 1. Le certificat est nul:

- a) s'il a été délivré contrairement aux dispositions de l'article 3;
- b) si le brevet de base s'est éteint avant l'expiration de sa durée légale;
- c) si le brevet de base est annulé ou limité de telle sorte que le produit pour lequel le certificat a été délivré n'est plus protégé par les revendications du brevet de base ou si, après l'extinction du brevet de base, il existe des motifs de nullité qui auraient justifié l'annulation ou la limitation.

2. Toute personne peut présenter une demande ou intenter une action en nullité du certificat auprès de l'instance compétente, en vertu de la législation nationale, pour annuler le brevet de base correspondant.

#### Article 16

Publication de l'extinction ou de la nullité Si le certificat s'éteint en application de l'article 14 point b), c) ou d) ou s'il est nul conformément à l'article 15, une mention est publiée par l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1.

#### Article 17

Recours Les décisions de l'autorité visée à l'article 9 paragraphe 1 ou de l'instance visée à l'article 15 paragraphe 2 prises en application du présent règlement sont susceptibles des mêmes recours que ceux prévus par la législation nationale contre des décisions analogues prises en matière de brevets nationaux.

#### Article 18

Procédure 1. En l'absence de dispositions de procédure dans le présent règlement, les dispositions de procédure applicables en vertu de la législation nationale au brevet de base correspondant s'appliquent à l'égard du certificat, à moins que celle-ci ne fixe des dispositions de procédure spéciales relatives aux certificats.

2. Nonobstant le paragraphe 1, la procédure d'opposition à un certificat délivré est exclue.

### DISPOSITIONS TRANSITOIRES

#### Article 19

1. Tout produit qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, est protégé par un brevet de base en vigueur et pour lequel, en tant que médicament, une première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté a été obtenue après le 1er janvier 1985 peut donner lieu à délivrance d'un certificat.

En ce qui concerne les certificats à délivrer au Danemark et en Allemagne, la date du 1er janvier 1985 est remplacée par celle du 1er janvier 1988.

En ce qui concerne les certificats à délivrer en Belgique et en Italie, la date du 1er janvier 1985 est remplacée par celle du 1er janvier 1982.

2. La demande de certificat visé au paragraphe 1 doit être présentée dans les six mois suivant la date d'entrée en vigueur du présent règlement.

#### Article 20

Le présent règlement ne s'applique ni aux certificats délivrés conformément à la législation nationale d'un État membre avant la date d'entrée en vigueur du présent règlement, ni aux demandes de certificat déposées conformément à cette législation avant la date de publication du présent règlement au Journal officiel des Communautés européennes.

#### Article 21

Dans les États membres dont la législation en vigueur au 1er janvier 1990 ne prévoyait pas la brevetabilité des produits pharmaceutiques, le présent règlement est applicable à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter de l'entrée en vigueur du présent règlement.

L'article 19 ne s'applique pas dans ces États membres.

#### Article 22

Si un certificat est délivré pour un produit protégé par un brevet qui, avant l'entrée en vigueur du présent règlement, a été prolongé ou a fait l'objet d'une demande de prolongation, en vertu de la législation nationale, la durée de ce certificat est réduite du nombre d'années excédant vingt ans de durée du brevet.

### DISPOSITION FINALE

#### Article 23

Entrée en vigueur Le présent règlement entre en vigueur six mois après sa publication au Journal officiel des Communautés européennes. Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Luxembourg, le 18 juin 1992. Par le Conseil

Le président

Vitor MARTINS

(1) JO no C 114 du 8. 5. 1990, p. 10. (2) JO no C 19 du 28. 1. 1991, p. 94. JO no C 150 du 15. 6. 1992. (3) JO no C 69 du 18. 3. 1991, p. 22. (4) JO no 22 du 9. 12. 1965, p. 369/65. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 89/341/CEE (JO no L 142 du 25. 5. 1989, p. 11). (5) JO no L 317 du 6. 11. 1981, p. 1.

## **ANNEXE 4**

### **Programme PERF II**

**PERF II**

Schedule of Events: June 2001 - August 2002

for a PDF version see [Programme Proposal](#)

Priority Action Area	2001										2002						
	March	June	July	August	September	October	November	December	January	February	March	April	May	June	July		
<b>Acquis</b>																	
Date					3 - 5		26-28		28 - 30		11 - 13		22 - 24		3 - 5		
Place					Vilnius		Bratislava		Copenhagen		Prague		Madrid		Warsaw		
Linked to													EMACOLEX				
<b>GMP</b>																	
Date					12 - 14				6-8		4 - 5		26 - 27				
Place					Bonn				London		Riga		Dublin				
Linked to									Ad Hoc GMP								
Joint inspections																	
<b>Pharmacovigilance</b>																	
Date					4- 6	23 - 24	27 - 30		21 - 23		4 - 6		15 - 17				
Place					London	London	London		London		London		Sofia				
Linked to					PHVWP	PHVWP	PHVWP + EudraVigilance		PHVWP		PHVWP						
Date					26 - 28												
Place					Vienna												
Linked to																	
<b>Veterinary Medicines</b>																	
Date							29				25 - 26						
Place							Bratislava				Budapest						
Linked to											EWP						
Date	21				10 - 11	22 - 23		3 - 4		14 - 15			17 - 18				
Place	Uppsala				London	London		London		London			Warsaw				
Linked to					IWP	EWP		VRMFG + CVMP		PhV			Procedures				
Date						29-30					30 - 31						
Place						Prague					Bucharest						
Linked to											SWP						

**Quality Systems & Good Regulatory Practice**

Date	5		18		7
Place	London		London		London
Linked to					

**Dossier Assessment**

Date	7	17 - 19	24 - 25		
Place	London	London	London		
Linked to	Safety + CTD	BWP + CTD	Assessor		
Date	18 - 20				
Place	London				
Linked to	EWP + CTD				

**Secondments****Telematics**

Date	1 - 3		19 - 21
Place	Ljubljana		Amsterdam
Linked to			

**Installations****conference**

Date		3-5
Place		Tallinn
Linked to		

**Steering Committee**

Date	29		22	3
Place	Brussels		London	Tallinn
Linked to		EMEA MB		Conference

## **ANNEXE 5**

**Procédure CADREAC simplifiée pour les produits ayant  
été approuvés en Europe selon la Procédure Centralisée**

**History of the document**

	Date of publishing	Website	Comments
<b>Document</b>	December 17, 1998	EMEA	
<b>1<sup>st</sup> revision</b>	January 15, 1999	EMEA	Minor changes in national specifics
<b>2<sup>nd</sup> revision</b>	February 25, 1999	EMEA	Minor changes in national specifics
<b>3<sup>rd</sup> revision</b>	June 30, 1999	EMEA	Cyprus joins in the procedure, minor changes in national specifics
<b>4<sup>th</sup> revision</b>	May 2, 2001	CADREAC secretariat	Changes in the procedure adopted by CADREAC Annual Assembly on April 2, 2001
<b>5<sup>th</sup> revision</b>	December 21, 2001	CADREAC secretariat	Turkey joins in the procedure

EMEA/42968/98, Rev.5

**PROCEDURE ON  
THE GRANTING OF MARKETING AUTHORISATIONS BY CADREAC<sup>1</sup> DRUG  
REGULATORY AUTHORITIES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
AUTORISED IN THE EUROPEAN UNION FOLLOWING THE CENTRALISED  
PROCEDURE AND THE VARIATION AND RENEWAL OF SUCH MARKETING  
AUTHORISATIONS**

**BACKGROUND**

The purpose of this document is to describe the arrangements agreed between the CADREAC Drug Regulatory Authorities (DRAs), the EMEA and the European Commission as to the granting of marketing authorisations by CADREAC DRAs for centrally authorised medicinal products for human use and the variation and renewal of such marketing authorisations.

Reference is made to the document "Guidance for simplified procedure for marketing authorisation of medicinal products authorised in the European Union following the Centralised procedure and for variations and renewals to these marketing authorisations in CADREAC area" (see Annex 1).

It is important to emphasise that the procedure described in this document is optional and can only be initiated at the EU Marketing Authorisation Holder's request. The procedure have entered into force on 1 January 1999. An outline of the Procedure is given below.

**PROCEDURE**

**1. Initiation of the procedure**

The EU Marketing Authorisation Holder (MAH) initiates the procedure and notifies the EMEA (see Annex 2) that an application will be submitted in one or more countries of CADREAC DRAs and indicates:

- The country(ies) of the CADREAC DRA concerned.
- The name of the product in the EU, pharmaceutical form(s), strength(s) authorised in the EU.
- INN or common name of the active substance(s).
- The Community Marketing Authorisation number(s).
- The EU MAH.
- The proposed MAH(s) in the country(ies) of the CADREAC DRA concerned.
- The proposed name(s) of the product in the country(ies) of the CADREAC DRA concerned.

Furthermore, the EU MAH declares that the EMEA and the European Commission may make available to the CADREAC DRA concerned any information in relation to the quality, safety and efficacy of the above medicinal product, using the form attached as Annex 3.

<sup>1</sup> Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries  
7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK  
Switchboard: (+44-171) 418 8400 Fax: (+44-171) 418 8551  
E\_Mail: mail@emea.eudra.org http://www.eudra.org/emea.html

The EMEA subsequently includes this information in the relevant database.

## 2. Submission of the application

The applicant (i.e. proposed CADREAC MAH) submits the application in the CADREAC DRA concerned; guidance for timing of submissions in individual countries is provided in the table attached to the Annex 1. The addresses of the CADREAC DRAs are provided in Annex 4. Furthermore, the proposed CADREAC MAH certifies that the application is identical with the application accepted in the EU with the exception of the following parameters, where relevant:

- marketing authorisation holder,
- not all package sizes authorised in the EU must be authorised in countries of CADREAC DRA; moreover also different package sizes from those that were authorised in the EU can be applied for, if the therapeutic value is not influenced (i.e. no impact on dosage schemes and therapy), and if the change concerns different number of intact units of immediate packaging only (i.e. no impact on stability of the product),
- the name of the medicinal product (in substantiated cases),
- as an **exceptional deviation** from EU conditions in the countries specified in the table of specific detailed requirements attached to Annex 1, manufacturer releasing batches or repackaging product for the country of CADREAC DRA concerned, provided that acceptable GMP conditions are evidenced (i.e. either manufacturer approved within the Community marketing authorisation or manufacturer whose GMP conditions are acceptable for the CADREAC DRA concerned).

As different strengths and dosage forms should be submitted as separate applications and as submission of each application is optional for the applicant, different strengths and dosage forms are not mentioned among parameters defined above. The documents which should accompany such application are stated in Annex 1. The important prerequisite for this procedure is the commitment of the proposed CADREAC MAH to preserve the harmonisation of the product also in the post authorisation phase. The specific dossier requirements for each CADREAC DRA (e.g. number of copies, language of dossier, submission of samples, electronic submission, fee requirements) are described in the table attached to Annex 1.

## 3. Outcome of the procedure

The CADREAC DRA concerned informs the EMEA (attention of Pharm. N. Wathion), with copy to the applicant, at the end of the procedure on its outcome using the form provided in Annex 5.

In case of a favourable outcome (i.e. recognition of the Commission Decision granting the EU marketing authorisation) the following information will be provided:

- Identification of the product in the EU (name, MAH, Community MA No., INN or common name of the active ingredient/s).
- Name of the medicinal product in the country of CADREAC DRA concerned.
- National Marketing Authorisation Number(s).
- Name of the MAH in the country of CADREAC DRA concerned.
- Date of issue of national Marketing Authorisation.
- Authorised pharmaceutical form(s), strength(s), pack size(s) (stressing missing or additional package sizes in comparison with the EU).
- Any differences between SPC, PL, and labelling approved by CADREAC DRA concerned and in the EU, where relevant.
- Manufacturer releasing batches or repackaging product for the country of CADREAC DRA concerned, if different from the EU (see note in paragraph 2, third indent).

In case of disagreement with the Commission Decision granting the EU marketing authorisation, the scientific conclusions which led to such disagreement are provided using the same form. The CADREAC DRA concerned will also inform the other CADREAC DRAs in case of any disagreement with or modification of the Commission Decision.

## 4. Follow-up to the procedure

Upon receipt of information regarding the outcome of the procedure, the EMEA will include such information in the relevant database.

The EMEA will keep its scientific committee, the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) informed about the finalisation of any procedure initiated in accordance with the above described framework. Where necessary, the EMEA will inform the CADREAC DRA concerned of the CPMP's consideration of the issue (especially in case of disagreement with the Commission Decision).

## 5. Post-authorisation activities

### 5.1 Variations to the Marketing Authorisation

The CADREAC MAH submits within 3 months of the acceptance of the variation in the EU the variation application in the CADREAC DRA concerned accompanied by the particulars as described in Annex 1.

At the end of the procedure the CADREAC DRA concerned will inform the EMEA (attention of Pharm. N. Wathion) only:

- In cases of refusal of the variation application, indicating the scientific conclusions which led to such refusal.
- In cases of modification of the Commission Decision granting the variation to the terms of the Marketing Authorisation, indicating the scientific conclusions which led to such modification.
- In cases of changes to the data (i.e. change in the name of the medicinal product in the country of CADREAC DRA concerned, change in the name of the CADREAC MAH concerned, change in the authorised pack sizes in the country of CADREAC DRA concerned, change in formerly specified differences in SPC, PL and /or labelling).

Where relevant, the EMEA will keep the CPMP informed about the outcome of the Variation application procedure. Where necessary, the EMEA will inform the CADREAC DRA concerned of the CPMP's consideration of the issue (especially in case of disagreement with the Commission Decision).

The CADREAC DRA concerned will also inform the other CADREAC DRAs in case of any disagreement with or modification of the Commission Decision.

The CADREAC MAH will be informed on the outcome of each variation procedure, including the copy of the information sent to the EMEA in case of disagreement, if any.

The EMEA will notify the CADREAC DRAs concerned annually of all finalised Variation application procedures regarding relevant products.

### 5.2 Renewals of Marketing Authorisations

The CADREAC MAH submits the renewal application in the country of CADREAC DRA concerned accompanied by the particulars as described in Annex 1.

The CADREAC DRA concerned will inform the EMEA (attention of Pharm. N. Wathion), with copy to the MAH, of the outcome of the renewal process as described in Section 3.

The EMEA will keep the CPMP informed about the outcome of the Renewal application and, where necessary, will inform the CADREAC DRA concerned of the CPMP's consideration of the issue (especially in case of disagreement with the Commission Decision).

The CADREAC DRA concerned will also inform the other CADREAC DRAs in case of any disagreement or modification of the Commission Decision.

### 5.3 Handling of pharmacovigilance information

Appropriate mechanisms are put in place in order to allow an efficient communication of pharmacovigilance information.

Therefore, in case of urgent pharmacovigilance or other safety information occurring on the territory of country of CADREAC DRA concerned, having an impact on the benefit/risk ratio of the medicinal product, the CADREAC DRA concerned will inform the EMEA (attention of Pharm. N. Wathion) immediately.

The EMEA will inform the CADREAC DRAs concerned of urgent pharmacovigilance or other safety information having an impact on the benefit/risk ratio of the medicinal product and necessitating a change to the marketing authorisation (withdrawal, suspension, amendment of product information) immediately once such information is discussed at CPMP level and the CPMP has adopted an opinion on the measures to ensure the safe and effective use of the medicinal product concerned, without prejudice to the outcome of the Commission Decision procedure. Once the Commission Decision is available, the CADREAC MAH will notify the CADREAC DRA concerned without delay.

In case of an Urgent Safety Restriction (USR) procedure, the EMEA will inform the CADREAC DRAs concerned of the outcome of the USR procedure introducing provisional changes to the product information once such procedure is finalised.

## ANNEX 1

# GUIDANCE FOR SIMPLIFIED PROCEDURE FOR MARKETING AUTHORISATION OF MEDICINAL PRODUCTS AUTHORISED IN THE EUROPEAN UNION FOLLOWING THE CENTRALISED PROCEDURE AND FOR VARIATIONS AND RENEWALS TO THESE MARKETING AUTHORISATIONS IN CADREAC AREA

### Objective

The objective of this document is to provide a guidance for marketing authorisation (registration) of medicinal products in CADREAC area which have been authorised throughout the European Union according to Council Regulation 2309/93 (centralised procedure) and for variations and renewals to these marketing authorisations. The document describes the principles on which the procedure is based, proposes a procedure to be followed, documentation to be submitted and outlines the responsibilities of the concerned parties.

### Scope

This guidance relates to medicinal products marketing authorisations of which were granted by the European Commission on the basis of the scientific expertise of the CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products, the scientific body of the EMEA responsible for giving a scientific opinion on medicinal products processed via the centralised procedure), hereafter referred to as „the EMEA expertise“, and the recognition of this expertise by CADREAC DRAs.

### Principles

Guidance for simplified marketing authorisation procedure for medicinal products authorised in the European Union following the Centralised Procedure, used in CADREAC area, is based on the following principles:

1. Innovative medicinal products authorised by the centralised procedure could be made available to patients in countries of CADREAC DRAs without unnecessary delay.
2. The expertise of EMEA represents the best available, consolidated regulatory expertise in the region.
3. It can be assumed that ethnic differences and differences in medical practice between the EU and countries of CADREAC DRAs are generally not of major importance for public health, hence the expertise of the EMEA can be assumed to be relevant for CADREAC DRAs.
4. The medicinal products authorised by the centralised procedure are under continuous supervision of the EMEA and its scientific bodies, which guarantee that reports on serious adverse reactions are evaluated, that periodic safety updates are reviewed at regular periods, that manufacturing facilities are inspected and that appropriate measures are taken, if necessary. Marketing authorisations of these products are regularly reassessed and renewed in the EU.
5. Recognition of the expertise of the EMEA by the CADREAC DRAs, by adoption of simplified procedures, will be less resource-intensive and provide an enhanced regulatory process.
6. Given that countries of CADREAC DRAs have expressed their interest in being EU members in the future, which will involve full participation in the procedure, earlier involvement will have long term benefits. The introduction of common practices and mechanisms for recognition of EMEA expertise and European Commission decisions are advantageous for CADREAC DRAs, EU authorities and for applicants because the establishment of common standards and communication interfaces will facilitate mechanisms for integration of these countries into EU.
7. According to national legislation CADREAC DRAs retain their responsibilities for the grant of marketing authorisations within their respective territories and may either accept the above principles or impose additional national requirements in accordance with national practices. The procedures of marketing authorisations granted on principles of recognition and granted on principles of national assessment should be clearly distinguished.

### Prerequisites

Guidance for simplified marketing authorisation procedure for medicinal products authorised in the European Union following the Centralised Procedure, used in CADREAC area, is based on the following prerequisites:

1. The acceptance of EMEA expertise is not binding on a CADREAC DRA. In cases of doubts and questions raised to the EMEA expertise, additional documents to the dossier submitted to EMEA may be required or assessment

according to national procedure may be carried out. If recognition is not possible because of serious public health concerns, the EMEA and the applicant should be notified accordingly.

2. The recognition of EMEA expertise implies the acceptance of EU Summary of product characteristics (SPC), Patient information leaflet (PIL) and labelling. The checking of the appropriateness of translations of the SPC, PIL and labelling are under the responsibility of CADREAC DRAs. The DRA will notify EMEA of any modifications of SPC, PIL and labelling.
3. The recognition of EMEA expertise also implies recognition that "good practices" (GMP, GCP, GLP) have been verified (unless clearly otherwise stated).
4. It is essential that mechanisms for appropriate exchange of information between EU authorities and CADREAC DRAs on centrally authorised products are established.
5. CADREAC DRAs will inform EU authorities on all relevant postmarketing experience and all regulatory actions taken with respect to each product authorised according to the described procedure and vice versa.
6. Marketing authorisation in countries of CADREAC DRAs and in the EU will be based on an identical dossier, even if only selected parts of dossier could be required by individual CADREAC DRAs.
7. Recognition of a EMEA expertise by a CADREAC DRA is at the request of an applicant and therefore assumes that applicants request this recognition and agree to provide the same dossier and to support full exchange of „confidential“ information between a CADREAC DRA and EU authorities.
8. Products, considered to be „harmonised“ with EU centrally authorised products, differ, as a rule, only in parameters defined in the chapter "Procedure" par. 2 and all differences, if any, are notified to the EMEA.
9. Minor deviations from the common procedure in CADREAC DRAs when recognising EMEA expertise, due to local regulatory practice, legislation and language requirements are possible and should be clearly stated by those CADREAC DRAs, which accept the common procedure.
10. The simplified common procedure for variations and renewals of marketing authorisation is acceptable in cases where the simplified procedure had been used for marketing authorisation.
11. Protection of intellectual property rights and confidentiality of submitted documents remain national concerns and local legislation is applicable.
12. Marketing authorisation fee and other fees are charged according to national legislation.
13. There is no link between the described „recognition procedure“ and national reimbursement schemes.
14. Reimport of products authorised according to this procedure is outside the scope of this document.

#### **Responsibilities of concerned parties - Information to the EMEA**

The applicant/marketing authorisation holder in the country of the CADREAC DRA concerned should ensure that the dossier submitted, or, where appropriate, the parts submitted thereof are identical to the dossier of a product authorised in the EU by the Centralised Procedure, that all subsequent variations to this dossier, once accepted in the EU, are also submitted and implemented without unnecessary delay in the countries of CADREAC DRAs concerned, and that all urgent safety measures are implemented simultaneously in the EU and the countries of CADREAC DRAs concerned.

The marketing authorisation holder in the EU should inform the EMEA that an application will be submitted to one or more CADREAC DRAs. A copy of this information should be provided to the CADREAC DRA concerned.

The marketing authorisation holder in the EU should declare (using the form provided in Annex 3) that he agrees that the EMEA may make available to the CADREAC DRA concerned any information to the quality, safety and efficacy of the above product. The extent of this information shall not exceed that which is made available to EU Member States by the EMEA. A copy of this declaration should be provided to the CADREAC DRA concerned.

The EMEA should include this information in relevant databases and undertake to notify the CADREAC DRAs concerned of urgent pharmacovigilance or other safety information once such information is discussed at CPMP level and the CPMP has adopted an opinion on the measures to ensure the safe and effective use of the medicinal product concerned, without prejudice to the outcome of the Commission Decision Making Procedure. Once the Commission Decision is available, the CADREAC Marketing Authorisation Holder concerned will notify the CADREAC DRA concerned without delay. In case of an Urgent Safety Restriction procedure the EMEA will inform the CADREAC DRAs concerned without delay of the outcome of the Urgent Safety Restriction procedure introducing provisional changes to the product information. The EMEA will notify the CADREAC DRAs concerned annually of all finalised variation application procedures regarding relevant products.

The CADREAC DRAs concerned undertake to inform the EMEA at the end of the marketing authorisation or removal process on its outcome specifying all differences or, in case of disagreement with the Commission Decision, the scientific conclusions which led to such disagreement (using the form provided in Annex 5). At the end of the variation to marketing authorisation process the CADREAC DRA concerned will inform the EMEA on its outcome only in cases of refusal of the variation or modification of the Commission Decision or the change of data formerly reported to the EMEA. A copy of this information should be made available to the applicant. The CADREAC DRAs concerned undertake also to inform the EMEA of any urgent pharmacovigilance or other safety information occurring on their territory. In case of any disagreement with or modification of the Commission Decision the CADREAC DRA concerned undertakes to also inform all other CADREAC DRAs.

### **Perspective to the future**

At the time of joining the EU, the products that followed this procedure should be as much as possible in a harmonised state in CADREAC area and in the EU, to facilitate consistent pharmacovigilance activity across all of the countries and the extension of the single market. The difference between these products and products centrally authorised in the EU, if any, should be in predefined parameters (marketing authorisation holder, different package sizes can be authorised in CADREAC area, in substantiated cases the name of the medicinal product and manufacturer releasing batches or repackaging product for the country of the CADREAC DRA concerned). All differences, including differences in SPC, are identified and made known to the EMEA by the CADREAC DRA. A mechanism to assimilate centralised marketing authorisations valid in the EU might be necessary before the accession and this guidance aims to facilitate this assimilation.

## **TECHNICALITIES**

### **Marketing authorisation**

#### **Procedure**

The simplified procedure as such is initiated by a company (applicant) by virtue of submission of an application for marketing authorisation in one or more CADREAC DRAs. The submission of the company must comply with the administrative requirements of the country(ies) concerned (See the attached table of specific requirements: language, number of copies, electronic application possibilities, samples/substances, fee details etc. The information is valid as of the date specified in the heading of the table. As individual CADREAC DRAs may implement specific changes, it is their responsibility to provide the most recent information and to update presented data.)

#### **Timing**

Applications for simplified procedure may be submitted both before and after the final Commission Decision has been issued depending on the requirements of the CADREAC DRA concerned. In the case of an earlier application, the fact, that a centralised procedure has been started, must be clearly indicated by submitting the letter from the EMEA informing the applicant of the positive outcome of the validation and of the adopted timetable or the CPMP Opinion. The recognition procedure described in this document can be finished only after the submission of the final Commission Decision by the applicant. The required timing of submission and the period of time expected by the CADREAC DRA for the issue of a decision is given in the attached table.

#### **Documents to be submitted by the applicant**

The application submitted should be identical with that accepted in the EU with the exception of defined parameters:

- Application form (the appropriate national application form for the marketing authorisation of a medicinal product), no other differences than those listed in the chapter "Procedure" par. 2 can occur.
- The parts I and II of the dossier as accepted by the EMEA and detailed list of contents of parts III and IV, providing that these parts are submitted on request.
- Consolidated list of questions and answers, together with applicant's explanation of changes to the original dossier in case of changes concerning composition and specifications.
- In case of later submission in the CADREAC DRA with respect to the submission in the EMEA, the updated list of countries where the product is authorised, where the application is pending or has been withdrawn or refused, and/or where the authorisation has been withdrawn.
- GMP certificate or other evidence on compliance with GMP requirements in case that different manufacturer from those approved within Community MA is proposed for releasing batches or repackaging.

- Justification if different package size from those approved within Community MA is applied for together with the statement of the applicant that the therapeutic value will not be negatively influenced by such change.
- The proposed SPC, PIL in national language and the labelling in national language unless otherwise specified in the attached table); SPC and PIL are translations of the texts approved or in the case of earlier submission of the texts submitted in the EU without changes.
- Final CPMP Assessment Report including all annexes (see Note below).
- Final Commission Decision including all annexes (see Note below).
- Declaration by the applicant that
  - ⇒ the dossier submitted, or, where appropriate, the parts submitted thereof are identical to the dossier of a product authorised in the EU by the Centralised Procedure (in the case of an earlier submission, to be identical to the dossier submitted to EMEA), including all information submitted to support any variation which has been applied for and accepted at the time of submission of the application for marketing authorisation in the CADREAC DRA as well as information concerning post-authorisation commitments, if any,
  - ⇒ all subsequent variations to this dossier, once accepted in the EU, will also be submitted and implemented without delay by the applicant in the country of the CADREAC DRA concerned,
  - ⇒ all urgent safety measures will be immediately notified to CADREAC DRAs concerned and implemented according to local regulatory requirements simultaneously as in the EU or as soon as possible,
  - ⇒ in the case where the marketing authorisation will be suspended or withdrawn in the EU (either by the initiative of the marketing authorisation holder or by the European Commission), CADREAC DRAs concerned will be notified immediately.
- Copy of the declaration by the marketing authorisation holder in the EU (the Declaration is sent to the EMEA) that
  - ⇒ an application is being submitted to one or more CADREAC DRAs, indicating the countries concerned, pertaining to the name of the product, the Community Marketing Authorisation number, the Marketing Authorisation Holder in the EU as well as the proposed marketing authorisation holders in the countries of CADREAC DRAs concerned,
  - ⇒ he agrees that the EMEA may make available to the CADREAC DRA concerned any information to the quality, safety and efficacy of the product concerned (the extent of this information shall not exceed that which is made available to EU Member States by the EMEA).
- List of all resolved/outstanding post-authorisation commitments.
- If the application is submitted later than 9 months after the date of the Commission Decision, then the latest available Periodic Safety Update Report (PSUR), which should include any new pharmacovigilance data, shall be submitted; this requirement is valid in case of NCE only (line extensions are included in PSUR of the original product and time schedule for submissions of PSURs is therefore related to the original product); in case the international birth date is assigned to the product, time schedule is not related to the date of the Commission Decision and dates of PSURs submissions are modified accordingly.
- Similarly, if any variations to the marketing authorisation in the EU have been applied for and accepted at the time of submission of the application for marketing authorisation in the CADREAC DRA, relevant details should be provided. The information submitted to the EMEA to support these variations should also be submitted in the CADREAC DRA concerned and may be annexed to the original dossier (see table of dossier requirements). The following documents should also be provided:
  - ⇒ list of all variations to the marketing authorisation that have been approved in the EU (type I variations following a type II procedure and type II variations) or could be deemed to have been accepted (type I variations) at the time of the date of submission of the application in the CADREAC DRA,
  - ⇒ Commission Decisions on type I variation following a type II procedure or type II variation varying the terms of the marketing authorisation or a letter of European Commission on the acceptance of the variation, if issued,
  - ⇒ Notifications on a type I variation to the terms of the marketing authorisation, issued by the EMEA; if this has not been issued, a declaration from the applicant, that the variation has not been refused by the EMEA,
  - ⇒ Variation assessment reports, if issued.

- Samples as specified in attached table.

Note:

In the case of an application submitted before the final Commission Decision has been issued, the documentation available at this time should be submitted with the application. The final Commission Decision including all annexes, the final CPMP Assessment Report including all annexes (Rapporteur and Co-Rapporteur AR, Consolidated List of Questions, Answers, Consolidated AR on Answers, Hearing) or other additional documents shall be submitted later, when available. The marketing authorisation in the country of the CADREAC DRA concerned is granted only after all required documents (esp. final Commission Decision) are submitted.

**Periodic safety update submission after marketing authorisation has been issued**

PSURs, that are in case of new active substance submitted in the EU every 6 months for the first 2 years after authorisation, annually for the next 3 years, and then with application for renewal, are assessed in the EMEA and if needed, the appropriate action is taken. These actions are notified to CADREAC DRAs concerned by the marketing authorisation holder in the country of the CADREAC DRA concerned as a variation, a suspension or withdrawal.

PSURs should be submitted to the CADREAC DRAs concerned after the marketing authorisation has been issued at the same time as in the EU.

**Variations**

**Procedure**

Similar simplified procedure as for marketing authorisation.

**Timing**

An application is submitted within three months of the acceptance of a change in the EU, i.e. type I variations following a type II procedure and type II variations were approved or type I variation could be deemed to have been accepted. The appropriate national application form for variation to marketing authorisation is to be used. The period of time expected by the CADREAC DRA for issue a decision on variation is given in the attached table.

**Documents to be submitted by the CADREAC Marketing Authorisation Holder**

The application for variation submitted should be identical with that accepted in the EU with the exception of certain defined parameters.

- Application form (the appropriate national application form for the variation to marketing authorisation of a medicinal product),
- The supporting documentation for the variation as accepted by the EMEA (submitted, if regards part I or II of the dossier, otherwise only a list of supporting documentation; details of language requirements, electronic application possibilities, number of copies, samples/substances, fees etc. are comparable to the application for registration, see attached table),
- Commission Decision on type I variation following a type II procedure and type II variation varying the terms of the marketing authorisation or a letter of European Commission on the acceptance of the variation, if issued,
- Notification on a type I variation to the terms of the marketing authorisation, issued by the EMEA; if this has not been issued, a declaration from the applicant, that the variation has not been refused by the EMEA,
- Variation assessment report, if issued.

**Renewals**

Renewal of marketing authorisation should be applied for in periods specified by national legislation of a CADREAC DRA concerned. At the time of renewal the following documents should be submitted by the CADREAC Marketing Authorisation Holder :

- Commission Decision on the renewal of marketing authorisation of the medicinal product, if it is not available in time of the submission in the country of the CADREAC DRA concerned, then the CPMP Opinion is submitted and Commission Decision is submitted as soon as it is available; annexed to both these documents are
  - draft SPC, if revised during the renewal assessment

- draft labelling and PIL, if revised during the renewal assessment
  - manufacturing and/or importing conditions and conditions of the marketing authorisation, if revised during the renewal assessment
- CPMP Assessment Report
- Documents which have been submitted to the EMEA with the renewal application including
  - TSE statement and table on material of human or animal origin
  - chronological list of follow-up measures and specific obligations indicating scope, status, date when issue has been resolved or expected time when it will be resolved
  - statement of GMP compliance together with the list of most recent GMP inspections carried out at all sites indicating the date, inspection team and outcome
  - clinical expert statement
  - PSUR
- Draft SPC, PIL and/or labelling in national language, if revised during the EU renewal and reflecting only changes that had been accepted during the EU renewal
- Declaration of the marketing authorisation holder, that at the time of renewal the product is identical with the product marketed in the EU or that it differs only in specified parameters; modifications of SPC, PIL and labelling are listed,

**Table of specific detailed requirements of individual CADREAC DRAs dated December 21, 2001** (should be read together with the common list of requirements in the document)

The information is valid at the time specified above. As individual CADREAC DRAs may implement specific changes, it is their responsibility to provide the recent information and to update presented data.

**The exceptional deviation from EU conditions:**

- manufacturer releasing batches for the country concerned - possible in the Czech Republic only,
- manufacturer repackaging the product for the country concerned - possible in the Czech Republic and Lithuania only.

Country of the CADREAC DRA	Documents to be submitted, additional to the list on page 3	Language of dossier	No. Of copies to be submitted	Electronic submission	Need of samples and/or substances	Timing of submission	Expected handling net time	Need of local representative	Fees
Bulgaria	none	English, Bulgarian labelling can be in Bulgarian or one of European languages (Latin or Cyrillic alphabet)	<u>1 copy</u> : all except <u>3 copies</u> : application form, labelling and proposed Bulgarian SPC, PIL	Bulgarian SPC and PIL shall be submitted on a diskette	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 samples of the medicinal product</li> <li>• reference substances in adequate amount, if referred to in the testing procedure of the finished product</li> </ul>	after Commission Decision is issued	3 months for MA 1 month for variation	yes	<u>MA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• drug without registered analogue in BG: 4 200 000 levs</li> <li>• drug with registered analogue in BG: 2 100 000 levs</li> </ul> <u>variation</u> : 100 000 levs
Cyprus	none	Greek, English	<u>2 copies</u> : all	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content; SPC and PIL in Greek shall be on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 samples of the medicinal product</li> <li>• reference substances</li> </ul>	after Commission Decision is issued	6 months for MA 1 month for variation	yes	<u>MA</u> : C£ 60.00 (£ 20 upon application £ 40 for MA)  <u>variation</u> : at present free of charge
Czech Republic	none	English, Czech	<u>1 copy</u> : all except <u>2 copies</u> : application form, Commission Decision with all annexes, Assessment Report, list of all variations to MA in EU, proposed Czech SPC, PIL and labelling	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS, PDF, HTML, XML formats, CD-ROM; together with paper documentation of identical content; SPC, PIL and labelling in Czech shall be on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows	1 sample of the medicinal product in the definitive immediate packaging, which need not be definitively labelled; (can be submitted subsequently before the MA decision is issued)	after Commission Decision is issued	3 months for MA 1 month for variation	yes	<u>MA</u> : 70 000,-CK  <u>variation</u> : type I - 3 000,-CK (if a decision has to be issued)  type II - 30 000,-CK
Estonia	none	English,	<u>1 copy</u> : all	possible submission of the	3 samples of the medicinal	after	2 months after	yes	<u>MA</u>

	Estonian		dossier in Pharmbridge-DAMOS format, PDF, HTML, CD-ROM; together with paper documentation of identical content; SPC, labelling and PIL in Estonian shall be on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows	product	Commission Decision is issued	Commission Decision and/or after receiving the complete documentation		10 000,- EEK <u>additional form, strength</u> 6 000,- EEK <u>variation</u> type I - 1 000,-EEK  type II - 3 000,- EEK	
Hungary	CPMP Opinion, Hungarian SPC and PIL - reviewed by Hungarian specialist see**	English, Hungarian	<u>1 copy</u> : all except  <u>2 copies</u> : final Assessment Report, Hungarian SPC, PIL  <u>4 copies</u> : application form	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content	<ul style="list-style-type: none"> <li>samples of the medicinal product in a quantity permitting 5 full independent analyses</li> <li>special standards, referred to in the testing procedures, in adequate amounts (if applicable)</li> <li>the same for active substances if no Pharmacopoeia (e.g. European) monograph is referred to</li> </ul>	any time after the CPMP Opinion see**	3 months after receiving the complete documentation (following the Commission Decision)	not needed	<u>application/evaluation fee</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>720 000 HUF (per dosage form and strength)</li> <li>if marketed in the EU for more than 2 years: 540 000 HUF</li> </ul> <u>registration fee</u> : 80 000 HUF (per dosage form and strength)  <u>variation (any type) fee</u> : 36 000 HUF
Latvia	none	English, German, Latvian  <u>labelling</u> can be in Latvian or English, German, Russian	<u>1 copy</u> : all except  <u>2 copies</u> : application form, final Assessment Report, Commission Decision with all annexes, list of all variations to MA in EU, labelling and proposed Latvian SPC, PIL	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 samples of the medicinal product</li> <li>active substances and, if necessary also excipients in quantities sufficient for 3 full independent analyses</li> </ul>	after Commission Decision is issued	3 months after Commission Decision is submitted to DRA	recommended	<u>MA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>first preparation - 1400 USD</li> <li>additional dosage form - 700 USD</li> <li>different strength - 250 USD</li> </ul> <u>variation - no fee</u>
Lithuania	none	English, Lithuanian  <u>labelling</u> in Lithuanian is obligatory for new applications from 1st July 2000; labelling in English is acceptable in	<u>1 copy</u> : all except  <u>3 copies of proposed Lithuanian SPC, PIL</u>	Possible submission of the dossier in Pharmbridge - DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content  SPC, PIL in English and Lithuanian on a 3,5 inch diskette (in Word for Windows)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 sample of the medicinal product</li> <li>active substances in sufficient amount to permit a full assay</li> </ul>	after Commission Decision is issued	3 months for MA,  1 month for variation	yes	<u>MA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>first preparation - 6 000 LTL (1500 USD)</li> <li>additional dosage form or different strength - 2 400 LTL (600 USD)</li> </ul> <u>variation</u> type I- no fee, however if change in the content of the registration certificate is needed - 400 LTL (100)

		exceptional cases							USD) type II- 1200 LTL (300USD)
Poland	none	English, Polish	<u>1 copy</u> : all except <u>2 copies</u> : part I and II of the dossier	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content SmPC, PIL and labelling in Polish shall be on a 3,5 inch floppy diskette, Microsoft Word 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>samples of the medicinal product necessary for analysis</li> <li>samples of active substance</li> <li>reference substances (if referred to in the testing procedures)</li> </ul>	after Commission Decision is issued	6 months 5 months for variation	yes	<u>MA</u> 30 000PLN (NCE)  <u>variation</u> Type I - 1 000 PLN Type II – 3000 PLN
Romania	none	English, Romanian	<u>1 copy</u> : all except <u>2 copies</u> : Romanian SPC, PIL	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content SmPC, PIL and labelling in Romanian language on a 3,5 inch floppy diskette in Word for Windows	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 samples of the medicinal product presented in the outer packaging (ready to be placed on the market)</li> <li>reference substances (if referred to in the testing procedures)</li> </ul>	after Commission Decision is issued	3 months for MA, 2 months for variation	yes	<u>MA</u> 1 500\$  <u>variation</u> type I simple: 51\$ type I complex: 100\$  type II: 141\$
Slovakia	none	English, Slovak	<u>1 copy</u> : all except <u>2 copies</u> : procedure specific EU documentation <u>3 copies</u> : application form, proposed Slovak SPC, PIL and labelling	encouraged submission of the electronic dossier, together with paper documentation of identical content; SPC and PIL in the Slovak language on a 3.5 floppy diskette, using Word for Windows (final approved version only)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 sample of the medicinal product in the definitive immediate packaging, which need not be definitively labelled; (can be submitted subsequently before the MA decision is issued)</li> <li>adequate quantity of samples and standard substances with the certificate of analysis necessary for three complete analyses upon request</li> </ul>	after Commission Decision is issued	4 months for MA, 2 month for variation	yes	<u>MA</u> 75 000.- Sk  <u>variation</u> 20 000.- Sk
Slovenia	none	Slovenian, English	<u>1 copy</u> : all except <u>5 copies</u> : Slovenian SPC, PIL	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content;	1 sample of the medicinal product	after Commission Decision is issued	4 months (MA or variation)	yes	<u>MA</u> 160 000 SIT  <u>variation</u> 50 000 SIT

				SPC and PIL in Slovenian and English shall be on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows				(new fees under preparation)	
Turkey  As of January 1, 2002  Only for the biotechnological products, except from immunological and blood products	none	Turkish, English	2 copies in Turkish  1 copy in English	possible submission of application on a 3,5 inch floppy diskette or CD using Word for Windows	<ul style="list-style-type: none"> <li>samples of the medicinal product in a quantity permitting 5 full independent analyses</li> <li>special standards, referred to in the testing procedures, in adequate amounts (if applicable)</li> <li>the same for active substances if no Pharmacopoeia (e.g. European) monograph is referred to</li> </ul>	after Commission Decision is issued	7 months for MA including 1 month for pricing	yes	Analyse fee

\* In the case of submission before the Commission Decision has been issued, the letter from the EMEA informing the applicant on positive outcome of the validation and on the adopted timetable shall be submitted with the application.

\*\* Pre-submissions before the Commission approval are possible if only the Commission Decision and its annexes are missing. Full application starts when these, together with the details of the possible modifications of the originally submitted documents, are available.

## **ANNEX 2**

### **CONTACT POINT AT EMEA LEVEL**

Any EU MAH who wants to use the procedure described in this document should notify

Pharm. Noël Wathion  
Head of Sector Regulatory Affairs and Pharmacovigilance  
Phone: +44.171.418.8592  
Fax: +44.171.418. 8668  
E-mail: [noel.wathion@emea.eudra.org](mailto:noel.wathion@emea.eudra.org)

that an application will be submitted in one or more CADREAC DRAs and forward the relevant information as stated in Section 1 "Initiation of the procedure" of this document.



## ANNEX 3

EU Marketing Authorisation number/s:

### Approval of Information Sharing between the EMEA, the European Commission and the CADREAC DRA

The Marketing Authorisation Holder in the EU hereby notifies to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14, United Kingdom, and the European Commission Directorate-General III, Industry, Pharmaceutical products, Rue de la Loi 200, B-1049 Brussels, Belgium, of the submission of an application for the registration of the following medicinal product to the *CADREAC DRA*:

*name of the medicinal product, dosage form, strength, package size/s  
(differences in brand name, if any)  
proposed registration decision holder in the country of CADREAC DRA*

The Marketing Authorisation Holder in the EU agrees that the EMEA and the European Commission may make available to the *CADREAC DRA* any information to the quality, safety and efficacy of the above product. The extent of this information shall not exceed that which is made available to EU Member States by the EMEA or European Commission.

The information will be used by the *CADREAC DRA* in accordance with applicable laws and regulations for the registration and safe use of medicinal products in the *country of CADREAC DRA*.

This Declaration is made as of the date first written below and remains valid for the period during which the product is authorised or registered in the European Union and the *country of the CADREAC DRA* respectively. The copy of this declaration is sent to *CADREAC DRA*.

Date	Signature of the Marketing Authorisation Holder
	<p>First name, family name: Address:</p>

**ANNEX 4**  
**CADREAC DRAs**

Applications for marketing authorisation in CADREAC area should be sent to the following addresses:

<b>Bulgaria</b>	<b>National Drug Institute</b> 26 Yanko Sakazov blvd, 1504 Sofia, Bulgaria phone: +359 2 943 40 46 e-mail: <a href="mailto:bda@bda.bg">bda@bda.bg</a> e-mail - director: <a href="mailto:borisov@bda.bg">borisov@bda.bg</a>	fax: +359 2 943 44 87 <a href="http://www.bda.bg">http://www.bda.bg</a>
<b>Czech Republic</b>	<b>State Institute for Drug Control</b> Srobarova 48, 100 41 Prague 10, Czech Republic phone: +420 2 6731 1153 e-mail: <a href="mailto:sukl@sukl.cz">sukl@sukl.cz</a> e-mail - director: <a href="mailto:smid@sukl.cz">smid@sukl.cz</a>	fax: +420 2 7173 2377 <a href="http://www.sukl.cz/">http://www.sukl.cz/</a>
<b>Cyprus</b>	<b>Pharmaceutical Services, Ministry of Health</b> 1475 Lefkosa, Cyprus phone: +357 2 309578 e-mail: <a href="mailto:rocphc2@cytanet.com.cy">rocphc2@cytanet.com.cy</a>	fax: +357 2 305802
<b>Estonia</b>	<b>State Agency of Medicines</b> 19 Ravila Str., 50411 Tartu, Estonia phone: +372 7 374 140 e-mail: <a href="mailto:kristin.raudsepp@sam.ee">kristin.raudsepp@sam.ee</a>	fax: + 372 7 374 142 <a href="http://www.sam.ee/">http://www.sam.ee/</a>
<b>Hungary</b>	<b>National Institute of Pharmacy</b> Zrinyi u.3, P.O.B 450, Budapest V. H-1372, Hungary phone: +36 1 317 4044 e-mail: <a href="mailto:elo@ogyi.hu">elo@ogyi.hu</a>	fax: +36 1 317 1462 <a href="http://www.ogyi.hu">http://www.ogyi.hu</a>
<b>Latvia</b>	<b>State Agency of Medicines</b> 15 Jersikas Str, Riga LV1003, Latvia phone: +371 7112180 e-mail: <a href="mailto:janis_ozolins@vza.gov.lv">janis_ozolins@vza.gov.lv</a>	fax: +371 7112848 <a href="http://www.vza.gov.lv">http://www.vza.gov.lv</a>
<b>Lithuania</b>	<b>State Medicines Control Agency</b> Gedimino av. 27, 2682 Vilnius, Lithuania phone: +370 2 61 40 40 e-mail: <a href="mailto:vvkt@vvkt.lt">vvkt@vvkt.lt</a> ; <a href="mailto:yolbekas@kaunas.omnitel.net">yolbekas@kaunas.omnitel.net</a>	fax: +370 2 22 52 57 <a href="http://www.vvkt.lt">http://www.vvkt.lt</a>
<b>Poland</b>	<b>Drug Institute</b> 30/34 Chelmska Str, 00 725 Warsaw, Poland phone: +48 22 841 29 40 e-mail: <a href="mailto:kazan@il.waw.pl">kazan@il.waw.pl</a>	fax: +48 22 841 06 52 <a href="http://www.il.waw.pl/">http://www.il.waw.pl/</a>
<b>Romania</b>	<b>National Medicines Agency</b> 48 Aviator Sanatescu Str, 71324 Bucharest, Romania phone: +40 1 224 10 79 e-mail: <a href="mailto:rodica.badescu@anm.ro">rodica.badescu@anm.ro</a> e-mail - president: <a href="mailto:ion.fulga@anm.ro">ion.fulga@anm.ro</a>	fax: +40 1 224 34 97 <a href="http://www.anm.ro">http://www.anm.ro</a>

<b>Slovak Republic</b>	<b>State Institute for Drug Control</b> Kvetna 11, 82508 Bratislava, Slovak Republic phone: +421 2 5556 4127 e-mail: <a href="mailto:registracia@sukl.sk">registracia@sukl.sk</a> e-mail – head of unit: <a href="mailto:stara@sukl.sk">stara@sukl.sk</a> e-mail – director: <a href="mailto:martinec@sukl.sk">martinec@sukl.sk</a>	fax: +421 2 5556 5081 <a href="http://www.sukl.sk">http://www.sukl.sk</a>
<b>Slovenia</b>	<b>Agency for Medicinal Products</b> Kersnikova 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenia phone: +386 61 478 6240 phone - director: +386 1 478 6243 e-mail: <a href="mailto:vesna.koblar@gov.si">vesna.koblar@gov.si</a> e-mail - director: <a href="mailto:nada.irgolic@gov.si">nada.irgolic@gov.si</a>	fax: +386 61 478 6260 <a href="http://www.gov.si/mz/amp.htm">http://www.gov.si/mz/amp.htm</a>
<b>Turkey</b>	<b>General Directorate of Pharmaceuticals and Pharmacy</b> Ilkiz Sok. No. 4, 06434 Sıhhiye, Ankara, Turkey phone: +90 312 230 2794, +90 312 231 9120 e-mail: <a href="mailto:ozlaskin@tr.net">ozlaskin@tr.net</a> e-mail - director: <a href="mailto:orhan@celik.net.tr">orhan@celik.net.tr</a>	fax: +90 312 230 1610 <a href="http://www.iegm.gov.tr">http://www.iegm.gov.tr</a>

## ANNEX 5

### Reporting CADREAC DRA

#### REPORT ON RECOGNITION OF CENTRALISED MARKETING AUTHORISATION

Name of the product in the EU, pharmaceutical form/s, strength/s relevant to this report

INN or common name of the active ingredient/s

Community MA number/s of the product

Name of the MA holder in the EU

- 
- Report on acceptance/renewal of centralised MA\*
  - Report on disagreement with the Commission Decision on MA\*\*
  - Report on refusal of variation, or modification of Commission Decision on variation or the change of data formerly reported to the EMEA\*\*
  - Report on retrospective inclusion of the product in the simplified CADREAC system
  - Report on safety action\*\*
  - Request to the EMEA\*\*
- 

\* Name of the product in the country of the CADREAC DRA concerned

National marketing authorisation number/s

Date of issue of national marketing authorisation decision

Name of the marketing authorisation holder in the country of the CADREAC DRA concerned

Authorised dosage forms, strengths, package sizes\*\* in the country of the CADREAC DRA concerned

Manufacturer releasing batches or repackaging product for the country of the CADREAC DRA concerned, if different from the EU

Modifications of SPC and PIL and/or labelling (specifying differences, except different name of the product, MA holder, national MA number)\*\*

---

\*\* Explanatory notes:

---

Enclosures:

Date

Name and signature of responsible person within the authority

## **ANNEXE 6**

**Procédure CADREAC simplifiée pour les produits ayant  
été approuvés en Europe selon la Procédure décentralisée**

## PROCEDURE

### ON THE GRANTING OF MARKETING AUTHORISATIONS BY CADREAC<sup>1</sup> DRUG REGULATORY AUTHORITIES FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS ALREADY AUTHORISED IN EU MEMBER STATES FOLLOWING THE DECENTRALISED PROCEDURE

#### BACKGROUND

The purpose of this document is to describe a licensing procedure which can be used by any CADREAC drug regulatory authority (DRA) for granting a marketing authorisation of a medicinal product, which has been authorised in the EU Member States following the decentralised procedure (Mutual Recognition Procedure) including subsequent variations and renewals.

It can be assumed that differences in medical practice between the EU Member States (MSs) and CADREAC area are generally not of major importance for public health, hence the assessment of the Reference Member State (RMS) can be assumed to be relevant for CADREAC area.

The procedure offers a possibility of harmonisation of SPC, PIL and documentation of medicinal products authorised in the EU MSs following the Decentralised Procedure (DP) and by CADREAC Drug Regulatory Authorities (DRAs), taking into account also the fact, that harmonisation of innovative products authorised by CADREAC DRAs with those authorised in the EU is the prerequisite for harmonisation of their generics in the future.

#### PRINCIPLES

1. The use of this procedure is not obligatory either for the applicant or for the CADREAC DRA. The simplified procedure as such is initiated by an applicant by virtue of submission of an application for marketing authorisation to a CADREAC DRA with an additional procedure specific documentation.
2. According to national legislation the CADREAC DRAs retain their responsibilities for granting marketing authorisations, approving variations and renewals and supervising safety measures within their respective territories.
3. Products which could be subjects to the procedure are specified by each CADREAC DRA individually (see Annex 3). In principle there are three options, which products are included in the procedure:
  - 3.1 only products submitted for DP in MSs with full dossier and submitted for the simplified procedure to CADREAC DRA also with full dossier and subsequently for their line extensions,
  - 3.2 in addition to products mentioned under 3.1. also line extensions of products based on full dossier, which passed DP, but the 1<sup>st</sup> product in the line is not harmonised in the country of the CADREAC DRA concerned - simplified procedure applied on the line extension, can therefore start only after harmonisation of the 1<sup>st</sup> product in the line, achieved by variations,
  - 3.3 all products submitted for DP, including generics.
4. Each CADREAC DRA decides whether to start the procedure after completion of the respective (first) recognition procedure by the EU Concerned Member States, EU-CMSs, i.e. after the day 90, (further on described as Variant I) or already when the Marketing authorisation is granted only by the RMS (further described as Variant II) – see Annex 3.
5. The basic principle is the identity of the dossier and SPC submitted, as well as identical post-approval development, urgent safety measures and variations of the product in the EU-MSs and in the countries of the concerned CADREAC DRAs (C-CMSs); this has to be guaranteed by the applicant.
6. The only differences acceptable are the name of the medicinal product and name of the marketing authorisation holder and not all package sizes have to be applied for and authorised in the C-CMSs. Legal status of the product remains the national decision of the C-CMSs.
7. RMS should make the Updated Assessment Report available to the applicant. RMS should provide CADREAC DRA concerned with all necessary information also in the post-approval phase (rapid alerts, urgent safety restrictions) via the applicant or directly, based on the declaration on information sharing of the RMS marketing

<sup>1</sup> Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

- authorisation holder (MAH). Contact points in each EU-MS and in the CADREAC DRAs have been established for communication.
8. In cases when questions or concerns are raised by the CADREAC DRA to the EU-RMS assessment report, additional documents to the dossier may be required from the applicant, or additional assessment according to the usual national procedure may be carried out.
  9. In case that an application is pending at a CADREAC DRA and EU-CMSs in parallel (Variant II), experts of CADREAC DRA concerned or CADREAC observers will be allowed to participate in a break-out session, based on a written agreement of the applicant in the RMS (Annex 1).
  10. The establishment of a special track for processing these applications in the CADREAC DRA with possible acceleration will remain a national C-CMS decision.
  11. All requirements for dossier submission, e.g. number of copies, samples, acceptance of electronic dossiers and regulations of fees remain in the national field, local legislation is applicable.

## **RESPONSIBILITIES OF CONCERNED PARTIES**

The applicant/marketing authorisation holder in the CADREAC area will ensure that

- ⇒ the dossier submitted is identical to the dossier submitted in the CMS
- ⇒ the declaration according to Annex 1 will be available also from restricted part of DMF holder (manufacturer of active substance), if European Drug Master File Procedure has been used
- ⇒ the medicinal product will be kept identical in the post-marketing phase
- ⇒ all information on the course of the DP as required for variant II will be submitted to the CADREAC DRA in time

The marketing authorisation holder in the RMS will

- ⇒ sign a declaration on the information sharing and participation of experts of CADREAC DRA concerned or observers in break-out sessions of the Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG), if appropriate (see Annex 1) and send this declaration to the National Authority of the RMS, copy to the CADREAC DRA

The Competent Authority of the RMS

- ⇒ will make available the Updated Assessment Report and post-approval information (rapid alerts, urgent safety restrictions) to MAH in the EU, if necessary

The CADREAC DRA concerned will

- ⇒ keep information generated during this procedure confidential
- ⇒ send the report on the outcome of the procedure in the C-CMS to the RMS (see Annex 2) and copy of the report to the CADREAC Secretariat; in case of disagreement or modification other than defined the report will include a justification and will be also sent to all CADREAC DRAs

## **PROCEDURE**

### **INITIATION**

The RMS MAH initiates the procedure and notifies the EU-RMS that an application will be submitted in one or more C-CMS and declares that the Competent Authority of the RMS may make available to the CADREAC DRA any information to the quality, safety and efficacy of the above product and in the case that variant II is used also that he agrees with the participation of the CADREAC expert in the break out session. (see Annex 1)

### **SUBMISSION**

The CADREAC DRA decides whether just one or both of the variants further described are practised (see Annex 3). The submission must comply with the administrative requirements of the C-CMS.

### **VARIANT I**

#### **Timing**

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

Application for this simplified procedure is submitted any time after completion of the respective DP, when Updated Assessment Report is available.

#### Documents to be submitted by the applicant

- Application form (the appropriate national application form for the marketing authorisation of a medicinal product together with administrative data and samples required by the CADREAC DRA concerned)
- Dossier identical with the dossier submitted in the EU-CMSs in DP
- Consolidated list of questions raised by CMSs within the DP and Applicant's response document in DP (day 65 responses to questions raised by CMSs within the DP) and later responses
- Updated Assessment Report of RMS, including harmonised SPC (if European Drug Master File Procedure has been used, the assessment report on the restricted part should be requested from RMS directly)

If there is only RMS Assessment Report available the applicant should provide information on the DP:

- list of CMSs
  - history of the DP
  - break out session minutes, if applicable
  - information about the reasons for withdrawal(s)
  - the letter of RMS about the completion of the procedure with SPC attached
- In case that variations have been accepted after conclusion of the DP, a list of these variations has to be part of the submission; the documentation submitted in the EU-MSs to support these variations shall be annexed to the original dossier
    - variation assessment report(s), if applicable
  - In case the application in the C-CMS is submitted later than 9 months after the authorisation in EU-RMS and concerns a new active substance, the latest available PSUR
  - List of post-authorisation commitments imposed in DP and the status of their fulfilment, if any
  - Declaration of the applicant that
    - ⇒ he will deal with CADREAC DRA similarly as he or relevant MAH deals with competent authorities of EU-MSs, especially he will keep the product authorised by the CADREAC DRA identical with the EU-MSs, i.e. in the post-authorisation phase he will notify and implement all urgent safety measures simultaneously in the EU-MSs and the C-CMSs and he will submit and implement all variations, once accepted in the EU-MSs, without unnecessary delay
    - ⇒ dossier submitted to the C-CMS is identical to the dossier submitted in the EU-CMSs for DP, including all information submitted to support any variation which has been applied for and accepted at the time of submission of the application in the C-CMS as well as information concerning post-authorisation commitments, if any (i.e. the documentation reflects the situation of the product, which is in the EU-MSs at the time of submission of the application in the C-CMS)
    - ⇒ the submitted proposal of SPC in local language is the translation of SPC as last approved in DP
  - Declaration of the marketing authorisation holder in RMS and if necessary, also of the holder of restricted part of DMF (see Annex 1)

#### Assessment and marketing authorisation

Assessment procedure remains country specific. The report on the outcome (see Annex 2) shall be sent by CADREAC DRA to the RMS and a copy to the CADREAC Secretariat

#### VARIANT II

The applicant is advised to consult the relevant CADREAC authority before the submission.

#### Timing

Application for this procedure may be submitted after the RMS issued the assessment report.

#### Documents to be submitted by the applicant

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

- Application form (the appropriate national application form for the marketing authorisation of a medicinal product together with administrative data and samples required by the CADREAC DRA concerned)
- Dossier identical with the dossier submitted in the EU-CMSs in DP
- Assessment Report of RMS including SPC as approved in the RMS in English language (if European Drug Master File Procedure has been used, the assessment report on the restricted part should be requested from RMS directly)
- Declaration of the applicant that
  - ⇒ he will deal with CADREAC DRA similarly as he or relevant MAH deals with competent authorities of EU-MSs, especially he will keep the product authorised by the CADREAC DRA identical with the EU-MSs, i.e. in the post-authorisation phase he will notify and implement all urgent safety measures simultaneously in the EU-MSs and the C-CMSs and he will submit and implement all variations, once accepted in the EU-MSs, without unnecessary delay
  - ⇒ dossier submitted to the CADREAC DRA is identical to the dossier submitted in the RMS and EU-CMSs for DP, if applicable
  - ⇒ he will inform the CADREAC DRA on each step of the relevant DP
- Copy of the declaration of the marketing authorisation holder in RMS and if necessary, also of the holder of restricted part of DMF (see Annex 1)

#### Procedure

The applicant provides the CADREAC DRA with the information on the DP in due time according to the procedure and deadlines described in the "Best practice guide for Mutual Recognition Procedure" as currently revised.

Assessment procedure remains country specific. The report on the outcome (see Annex 2) shall be sent by CADREAC DRA to the RMS and a copy to the CADREAC Secretariat

#### Variations of marketing authorisation of the medicinal product, which has been authorised following the DP in the EU

As the marketing authorisation holder declared that he will keep during post-authorisation phase the medicinal product harmonised in the C-CMSs with the EU-MSs, he should submit and implement identical variations in the C-CMSs as in the EU-MSs. Renewals of marketing authorisations should be submitted according to national legislation of C-CMS.

Similar procedure as for marketing authorisation will be used for processing such applications.

#### Documents to be submitted by the Marketing Authorisation Holder in the C-CMS

The appropriate national application form is to be submitted together with administrative data and samples required by the CADREAC DRA concerned. The application is accompanied by the following:

- Letter of acceptance of the variation in question, sent by the RMS to the MAH and to EU-CMSs (if applicable)
- Updated Assessment Report of the RMS or amendment to the Assessment Report or Variation Assessment Report, if issued
- The supporting documentation identical with that is or has been submitted within the DP relevant for the variation
- Updated SPC in English in the case that the variation resulted in its modification, and then also the SPC, PIL and/or label text (as appropriate) in national language with all proposed changes against the approved version highlighted

## ANNEX 1

*Text in italics should be replaced by the data specific to individual submissions.*

Name of the product:

Mutual Recognition Procedure No.:

### Approval of Information Sharing between the National Authority of the Reference Member State and the Competent CADREAC Authority

The *Marketing Authorisation Holder (Drug Master File Holder) in the Reference Member State* hereby notifies to the *National Authority of the Reference Member State* of the submission of an application for the marketing authorisation of the following medicinal product to the *Competent CADREAC Authority*:

*name of the medicinal product, dosage form, strength, package size/s  
(differences in brand name, if any)  
proposed marketing authorisation holder in the country of the CADREAC DRA*

The *Marketing Authorisation Holder (Drug Master File Holder) in the Reference Member State* agrees that the *National Authority of the Reference Member State* may make available to the *Competent CADREAC Authority* any information concerning the quality, safety and efficacy of the above product. The extent of this information shall not exceed that which is made available to EU Member States. In the case that variant II of this simplified procedure is used the *Marketing Authorisation Holder (Drug Master File Holder) in the Reference Member State* agrees with the participation of the CADREAC expert in the break out session.

The information will be used by the *Competent CADREAC Authority* in accordance with applicable laws and regulations for the marketing authorisation and safe use of medicinal products in *the country of the CADREAC DRA*.

This Declaration is made as of the date first written below and remains valid for the period during which the product is authorised or registered in the Member States of the EU and *the country of the CADREAC DRA* respectively.

---

Date

Signature of the Marketing Authorisation Holder  
(Drug Master File Holder)

First name, family name:  
Address:

## ANNEX 2

### *Competent CADREAC Authority*

*TO: Competent Authority of the Reference Member State*

### **REPORT ON THE MARKETING AUTHORISATION GRANTED BY THE CADREAC DRA OF THE MEDICINAL PRODUCT SUBJECTED TO THE DECENTRALISED PROCEDURE IN THE EU**

Name of the product in the RMS, pharmaceutical form/s, strength/s relevant to this report

INN or common name of the active ingredient/s

DP number/s of the product

Name of the MA holder in the RMS

- 
- Report on acceptance of the DP MA**
  - Report on disagreement with the DP MA\***
  - Report on refusal of variation\***
  - Request to RMS\***

Name of the product in the CADREAC DRA's country concerned

National Marketing authorisation number/s

Date of issue of national marketing authorisation decision

Name of the marketing authorisation holder in the CADREAC DRA's country concerned

Authorised dosage forms, strengths, package sizes in CADREAC DRA's country concerned

---

Modifications of SPC and PIL (specifying differences, except different name of the product, MA holder, national MA number)

Modifications of labelling (specifying differences, except different name of the product, MA holder, national MA number)

---

Explanatory notes\* :

---

Enclosures:

Date

Signature of the person responsible  
Competent CADREAC Authority

## ANNEX 3

TABLE OF SPECIFIC NATIONAL REQUIREMENTS OF CADREAC DRAs

Country	Scope of the procedure	Timing of submission	Expected handling net time	Language of dossier	No. of copies to be submitted	Electronic submission	Need of samples and/or substances	Fees	Date of implementation
<b>Bulgaria</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions (point 3.2 of principles)	variant I	national legislation /up to 210 days/	English Bulgarian	<u>1 copy</u> : all except <u>3 copies</u> : SPC, PIL and labeling in Bulgarian	encouraged PDF, HTML, XML formats, CD-ROM; along with paper dossier of identical content;  SPC, PIL and labelling in Bulgarian submitted on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows	1 sample of the medicinal product including packaging	national legislation for MA and for variations	date of publishing
<b>Cyprus</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions	variant I	150 days	English or Greek	<u>1 copy</u> all except <u>2 copies</u> application form, Part II E, SPC.	yes, paper copies of application form, SPC, PIL and packaging material;  SPC, labelling and PIL in Greek and English language on a 3.5 floppy diskette or CD.	4 samples substances and additional samples upon request	MA 300 Cyp. Pounds plus 10% VAT.	date of publishing
<b>Czech Republic</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions (point 3.2 of principles)	variant I (after day 90 of the DP only)	150 days	English Czech Slovak	<u>1 copy</u> : all except <u>2 copies</u> : application form, Assessment Report, final MRP SPC, proposed Czech SPC, PIL and labelling	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS, PDF, HTML, XML formats, CD-ROM; together with paper documentation of identical content;  SPC, PIL and labelling in Czech shall be on a 3,5 inch floppy diskette, using Word for Windows	1 sample of the medicinal product in the definitive immediate packaging, which need not be definitively labelled (can be submitted subsequently before the MA decision is issued)	MA: 70 000,-CK  variation type I - 3 000,-CK (if a decision has to be issued)  type II - 30 000,-CK	date of publishing (continuation of the procedure started on March 1, 2000)

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

<b>Estonia</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions	variant I	5 months after receiving the complete documentation	English Estonian	1	encouraged, in addition to paper copy  SPC, labelling and PIL in Estonian language on a 3.5 floppy diskette	5 samples substances and additional samples upon request	regular	date of publishing
<b>Hungary</b>	all products authorised by an EU RMS	variant II possible (when the Assessment Report of the RMS is available)	12 months net time	English (except SPC and PIL and label text, they must also be in Hungarian) Hungarian	<u>1 copy</u> all except  <u>2 copies</u> : GMP/Product Certificates needed	definitely encouraged in addition to the paper copy. DAMOS/ Pharmbridge, hyperlinked PDF, HTML, XML formats;  SPC and PIL (also) in Word	analytical sample (for 5 analysis); samples of the active substance(s) and special reference standards (if applicable) – together with the application  final sample of the medicine in its final package – from the first commercial delivery	regular	15 April, 2001
<b>Latvia</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions (point 3.2 of principles)	variant I (after day 90 of the DP only)	national legislation	English German Latvian	<u>1 copy</u> : all except  <u>2 copies</u> : Updated Assessment Report, final DP SPC  <u>2 copies</u> : application form, proposed Latvian SPC, Instruction for Use (PIL) and labelling	encouraged submission of the electronic dossier (on 3,5 floppy diskette, MS Word);  SPC and PIL in the Latvian language on a 3.5 floppy diskette (MS Word) (final approved version only)	1 sample of the medicinal product in the definitive immediate packaging, which need not be definitely labelled (can be submitted sub-sequently before the MA decision is issued);  adequate quantity of samples and standard substances with the certificate of analysis for three complete analyses	first preparation 1400\$, every additional dosage form 700\$	in accordance with <i>Regulations of the marketing authorization of medicinal products</i> No.381 issued by Cabinet of Ministers October 31, 2000 – starting from January 1, 2003

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

<b>Lithuania</b>	all products (point 3.3 of principles). When article 4.8.a) of the Dir.65/65/EE C is applicable - presubmission consultation necessary	variant I	4 – 6 months	English Lithuanian ; labelling in English acceptable in exceptional cases)	<u>1 copy: all</u> <u>3 copies of proposed Lithuanian SPC, PIL</u>	possible submission of the dossier in Pharmbridge - DAMOS format, CD-ROM (together with paper documentation of identical content);  SPC, PIL in English and Lithuanian shall be on a 3,5 inch floppy diskette (in Word for Windows)	1 sample of the medicinal product; adequate quantity of samples and standard substances with the certificate of analysis necessary for three complete analyses upon request	<u>MA:</u> <u>-first preparation</u> NAS 6 000 LTL, known act.subst. 3600 LTL <u>-additional dosage form, different strength</u> - 2 400 LTL  <u>-variations</u> <u>type I-</u> no fee, however if change in the content of the registration certificate is needed - 400 LTL <u>type II-</u> 1200 LTL	September 1, 2001
<b>Poland</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line extensions	variant I	according to the local procedure 210 days	Polish English	<u>2 copies: all</u>	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, CD-ROM; together with paper documentation of identical content;  SmPC, PIL and labelling in Polish should be on a 3,5 inch floppy disc, Microsoft Word 2000.	samples of the medicinal product necessary for the analysis  samples of active substance  reference substances (if referred to in the testing procedures)	<u>NCE:</u> 30 000 PLN  <u>Generic:</u> 16 000  <u>variations:</u> <u>type I:</u> 1000 <u>type II:</u> 3000	date of publishing

Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

<b>Romania</b>	only products submitted for DP in MSs with full dossier and submitted for the simplified procedure to the NMA also with full dossier and subsequently for their line extensions (point 3.1 of principles)	variant I	6 months	English Romanian	<u>1 copy:</u> all except	possible submission of the dossier in Pharmbridge-DAMOS format, DC-ROM, together with paper documentation of identical content; SPC and PIL (final approved version) in the Romanian language on a 3,5 inch floppy diskette using Word for Windows	2 samples of the medicinal product presented in the outer packaging; reference substance (if referred to in the testing procedure)	<u>MA:</u> 1 500 USD	date of publishing
					<u>2 copies:</u> Updated Assessment Report, final MRP SPC, proposed Romanian SPC, PIL and labelling				
<b>Slovak Republic</b>	all products, for applications under § 21(5) Act No. 140/1998 Coll. /article 4.8.a) Dir. 65/65/EEC / - presubmission consultation necessary (point 3.3 of principles)	variant I variant II, but- presubmission consultation required	variant I 5 months, variant II: 90 days for SIDC final opinion, the same timetable as agreed for MRP	English Slovak Czech	<u>1 copy:</u> all except  <u>2 copies :</u> (Updated) Assessment Report  <u>4 copies :</u> application form, proposed Slovak SPC,PIL and labelling, final MRP SPC	encouraged submission of the electronic dossier; SPC and PIL in the Slovak language on a 3.5 floppy diskette using Word for Windows (final approved version only)	1 sample of the medicinal product in the definitive immediate packaging, which need not be definitively labelled (can be submitted subsequently before the MA decision is issued);  adequate quantity of samples and standard substances with the certificate of analysis necessary for three complete analyses upon request	<u>MA</u> 75 000.-SK  <u>variation</u> 20 000.-SK	date of publishing (continuation of the procedure started on April 10, 2000)
<b>Slovenia</b>	all products submitted for DP in MSs with full dossier and their line-extensions (point 3.2.of principles)	variant I	210 days	Slovenian English	<u>1 copy:</u> all except:  <u>2 copies</u> of the Part II of the file  <u>5 copies</u> of proposed Slovenian PIL & SmPC	SmPC and PIL in the Slovenian language on a 3.5 floppy diskette using Word for Windows (final version only)	adequate quantity of samples necessary for 2. complete analyses	<u>MA:</u> 320000 SIT  <u>Var Type I:</u> 50000 SIT  <u>Var.Type II:</u> 150000 SIT  <u>line ext.:</u> 200000 SIT	implemented

## ANNEX 4

Contact points for regulatory information exchange – CADREAC				
CADREAC DRA	Name and address	E-mail / website	Telephone number	Fax number
<u>Bulgaria</u>	Maria Popova National Drug Institute 26 Yanko Sakazov blvd, 1504 Sofia	<a href="mailto:mpopova@bda.bg">mpopova@bda.bg</a> <a href="http://www.bda.bg">http://www.bda.bg</a>	+359-2-4347305	+359-2-9434487
<u>Cyprus</u>	George Antoniou Pharmaceutical Services, Ministry of Health 1475 Lefkosia	<a href="mailto:roc-pharmaceutical-central2@cytanet.com.cy">roc-pharmaceutical-central2@cytanet.com.cy</a>	+357-2-309601	+357-2-305802
<u>Czech Republic</u>	Zuzana Rothova State Institute for Drug Control Srobarova 48, 100 41 Praha 10	<a href="mailto:rothova@sukl.cz">rothova@sukl.cz</a> <a href="http://www.sukl.cz/">http://www.sukl.cz/</a>	+420-2-72185831	+420-2-71732377
<u>Estonia</u>	Kristin Raudsepp State Agency of Medicines Ravila 19 Tartu 50411	<a href="mailto:kristin@sam.ee">kristin@sam.ee</a> <a href="http://www.sam.ee/">http://www.sam.ee/</a>	+372-7-374140	+372-7-374142
<u>Hungary</u>	Ms Sarolta Entz National Institute of Pharmacy Zrinyi u.3, P.O.B 450, Budapest V. H-1372	e-mail: <a href="mailto:elo@ogyi.hu">elo@ogyi.hu</a> <a href="http://www.ogyi.hu">http://www.ogyi.hu</a>	+36-1-317-4044	+36-1-317-1462
<u>Latvia</u>	Janis Ozolins Inta Kurakina State Agency of Medicines 15 Jersikas Str., Riga LV1003	<a href="mailto:janis_ozolins@vza.gov.lv">janis_ozolins@vza.gov.lv</a> <a href="mailto:inta_kurakina@vza.gov.lv">inta_kurakina@vza.gov.lv</a> <a href="http://www.vza.gov.lv">http://www.vza.gov.lv</a>	+371-7-112180  +371-7-113963	+371-7-112848
<u>Lithuania</u>	Eglė Vagoriénė State Medicines Control Agency, Medicines Registration Centre Gedimino ave. 27, 2600 Vilnius	<a href="mailto:EgleVagoriene@vvkt.lt">EgleVagoriene@vvkt.lt</a> <a href="http://www.vvkt.lt">http://www.vvkt.lt</a>	+370-2-226677	+370-2-313543
<u>Poland</u>	Waldemar Zieliński Drug Institute 30/34 Chelmska Str., 00 725 Warsaw  Katarzyna Kazanowska Drug Institute 30/34 Chelmska Str 00 725 Warsaw	<a href="mailto:waziel@il.waw.pl">waziel@il.waw.pl</a>  <a href="mailto:kazan@il.waw.pl">kazan@il.waw.pl</a> <a href="http://www.il.waw.pl/">http://www.il.waw.pl/</a>	+48-22-8514381 -8514382 -8412393 -8416743 -8412927, ext. 354  +48-22-8514381 -8412393 -8416743 -8412927, ext. 199	+48-22-8514381 -8514382 -8412393 -8416743 -8412927, ext. 199



Adopted: April 2, 2001

Published: May 3, 2001

<b><u>Romania</u></b>	Rodica Badescu National Medicines Agency 48 Aviator Sanatescu Str. 1, 71324 Bucharest	<a href="mailto:rodica.badescu@anm.kappa.ro">rodica.badescu@anm.kappa.ro</a> <a href="http://www.anm.ro">http://www.anm.ro</a>	+40-1-2241079	+40-1-224 34 97
<b><u>Slovak Republic</u></b>	Dagmar Stara State Institute for Drug Control Kvetna 11, 825 08 Bratislava	<a href="mailto:stara@sukl.sk">stara@sukl.sk</a> <a href="http://www.sukl.sk">http://www.sukl.sk</a>	+421-7-50701143	+421-7-55571944
<b><u>Slovenia</u></b>	V. Koblar Agency for Medicinal Products Kersnikova 2, SI-1000 Ljubljana	<a href="mailto:Vesna.koblar@gov.si">Vesna.koblar@gov.si</a> <a href="http://www.gov.si/mz/amp.htm">http://www.gov.si/mz/amp.htm</a>	+386-1-4786240	+386-1-4786260

Note : the continuously updated list of the EU MS contact points for DP is available on the address:

<http://heads.medagencies.org/mrfg/contactpoints2001.html>

## **ANNEXE 7**

**Procédure pour l'introduction rétrospective des produits  
ayant été approuvés en Europe selon la Procédure  
Centralisée dans le système simplifié commun CADREAC**

**History of the document**

	Date of publishing	Website	Comments
<b>Document</b>	May 2, 2001	CADREAC secretariat	Adopted by CADREAC Annual Assembly on April 2, 2001
<b>1<sup>st</sup> revision</b>	December 21, 2001	CADREAC secretariat	Turkey joins in the procedure

**Common CADREAC Procedure  
for Retrospective Inclusion of Centrally Authorised Medicinal Products for Human Use  
in the Common CADREAC Simplified System**

**1<sup>st</sup> revision**

Having regard to the fact that Commission Decisions on marketing authorisation of medicinal products will be valid in accessing countries as of the day of accession;

Whereas the early and smooth harmonisation of pharmaceutical markets in the EU and in accessing countries with regard to medicinal products that have been authorised in the EU by centralised procedure is in the interest of all the parties concerned, i.e. not only Drug Regulatory Authorities (DRAs) of accessing countries, European Authorities and pharmaceutical industry, but also is a matter of public interest in accessing countries;

Whereas the *Common CADREAC Procedure on the Granting of Marketing Authorisations by CADREAC Regulatory Authorities for Medicinal Products for Human Use Authorised in the European Union Following the Centralised Procedure and the Variation and Renewal of such Marketing Authorisations* (hereafter referred to as "CCP") is operational since January 1, 1999, but there are centrally authorised products (hereafter referred to as "CAPs") that were authorised in accessing countries before functioning this procedure without fulfilling all its prerequisites, which therefore could not be included in the common simplified system;

Whereas the inclusion of CAPs in the common CADREAC simplified system in the respective countries is advantageous for both DRAs and industry (facilitated exchange of safety information, simplified system for variations and renewals);

Whereas the important prerequisite for the retrospective inclusion of a medicinal product in the common simplified system is the intention of the respective CADREAC marketing authorisation holder (hereafter referred to as "C-MAH") to harmonise the product and to preserve the harmonised status, i.e. to carry out the same urgent safety measures and variations as in the EU;

Whereas CAPs can be included in the common simplified system only in case that they are already harmonised in the country of CADREAC DRA concerned with conditions of marketing authorisation granted in the EU as defined by CCP, i.e. only those differences that are agreed in CCP can exist;

Whereas it is advantageous to achieve the expected harmonised status in parallel with the procedure of renewal of marketing authorisation of the medicinal product;

The following common CADREAC procedure for retrospective inclusion of centrally authorised products, authorised already in CADREAC area by procedures different from CCP, in the common simplified system has been adopted:

**1. Initiation of the procedure**

- a) The most practical timing of the procedure is at the time of renewal of marketing authorisation of the medicinal product.
- b) The C-MAH evaluates the status of harmonisation of product in question and identifies all variations that are necessary to reach harmonisation as defined by CCP.
- c) The MAH in the EU notifies the EMEA on the intention to include the product in question in the common simplified system retrospectively and declares that the EMEA and the European Commission may make available to the CADREAC DRA concerned any information related to the product in question as described in CCP, using the form in Annex 3 to the CCP.

- d) The EMEA sends the overview of all accepted variations related to the product in question to the CADREAC DRA concerned.

## 2. Submission

The C-MAH informs the CADREAC DRA concerned on the intention to include the product retrospectively in the common simplified system and on the status of harmonisation of the product. He applies for all necessary variations, using the variation procedures, and submits all those documents required by the CCP both for marketing authorisation and for variations, which have not been already submitted within the national authorisation procedure, however in any case the following will be submitted:

- currently valid Commission Decision with all its annexes,
- copy of the agreement with information sharing (see 1b),
- declaration by the C-MAH that he will keep the product in question harmonised in the country of the CADREAC DRA concerned with the EU and, in the case where the marketing authorisation will be suspended or withdrawn in the EU, CADREAC DRA concerned will be notified immediately as required by the CCP (chapter Documents to be submitted by the applicant).

## 3. Outcome of the procedure

- a) If after processing all of the submitted variations the CADREAC DRA concerned agrees with the fact, that the product is harmonised with the current EU status, it informs the EMEA using the form in Annex 5 to the CCP, that the product in question can be included in the common simplified system. The copy of this report is sent to the C-MAH and in specific cases mentioned in CCP also to other CADREAC DRAs.
- b) The EMEA includes the product in its database.
- c) The CCP is fully applicable to the product.

## 4. Start of this procedure

Even if the priorities in CADREAC countries differ and some countries prioritise management of generic applications, there is the common date of the start of this procedure:

**April 15, 2001.**

There are some country-specific requirements:

	Country-specifics requirements/Comments
<b>Bulgaria</b>	-
<b>Cyprus</b>	-
<b>Czech Republic</b>	-
<b>Estonia</b>	-
<b>Hungary</b>	When a marketing authorisation of a centrally authorised medicinal product, not authorised by the Common CADREAC Procedure in Hungary, is subjected to the 5 year renewal, the procedure described in this document must be followed.
<b>Latvia</b>	-
<b>Lithuania</b>	Start of the procedure as of September 1, 2001.
<b>Poland</b>	-
<b>Romania</b>	When a marketing authorisation of a centrally authorised medicinal product, not authorised by the Common CADREAC Procedure in Romania, is subjected to the 5 year renewal, the procedure described in this document must be followed.
<b>Slovak Republic</b>	-
<b>Slovenia</b>	-
<b>Turkey</b>	<b>Joins in the procedure as of January 1, 2002.</b>  Only for the biotechnological products, except from immunological and blood products.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hanon D. et Keller IS., *Fondements et étapes de la construction européenne*, PUF, 1997, p.13-51
2. Halphen L., *Charlemagne et l'empire carolingien, « évolution de l'humanité »*, Albin Michel
3. *Le Message aux européens, réunion du Congré européen à la Haye sous l'égide du Comité international de coordination des mouvements pour l'unification de l'Europe* 7-11 mai 1948
4. *Elargissement de l'Union européenne, une chance historique*, Commission européenne, Direction générale de l'élargissement, 2001
5. *Making a success of Enlargement: Strategy Paper and Report of the European Commission on the progress towards accession by each of the candidate countries*. European Commission, DG Enlargement, 2001
6. *Fiche thématique No 8, L'Estonie et l'élargissement de l'Union européenne*, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.409/rév.3, 2000
7. *Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Lituanie sur la voie de l'adhésion*. SEC(2001) 1750, 2001
8. *Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Lettonie sur la voie de l'adhésion*. SEC(2001) 1749, 2001
9. *Fiche thématique No 13, La Slovaquie et l'élargissement de l'Union européenne*, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.4609/rév.4, 2000
10. *Fiche thématique No 4, La République tchèque et l'élargissement de l'Union européenne*, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.335/rév.3, 1999
11. *Fiche thématique No 3, La Roumanie et l'élargissement de l'Union européenne*, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.297/rév.3, 2000
12. *Fiche thématique No 6, La Bulgarie et l'élargissement de l'Union européenne*, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.392/rév.5, 2000

13. Fiche thématique No 9, La Slovénie et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.531/rév.3, 2000
14. Fiche thématique No 2, La Hongrie et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.296/rév.3, 2000
15. Fiche thématique No 12 La Pologne et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.587/rév.5, 2000
16. Fiche thématique No 1, Chypre et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement" 167.284/rév.7, 2000
17. Fiche thématique No 5, Malte et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.350/rév. 4, 2000
18. Fiche thématique No 7, La Turquie et l'élargissement de l'Union européenne, Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 167.407/rév.3, 2000
19. Turkey 2000. Book prepared by the Turkish News Agency for the Directorate General of Press and Information of the Prime Ministry, 2000
20. Annuaire Eurostat Edition 2001, Le guide statistique de l'Europe, Données 1998-1999, Commission Européenne, Eurostat, Thème 1, Statistiques générales, 2001
21. Réussir l'élargissement. Document de stratégie et Rapport de la Commission européenne sur les progrès réalisés par chacun des pays candidats sur la voie de l'adhésion. Annexe 2: Pays candidats: principaux indicateurs statistiques, 2001
22. Economic and legal framework for non-prescription medicines. AESGP, 2001
23. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Bulgarie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1744, 2001
24. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par Chypre sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1745, 2001
25. The law on Medicines for Human Use (Quality, Supply and Price Control) of 2001 and Regulations issued on the basis of this law. Republic of Cyprus, Pharmaceutical Services, Ministry of Health Nicosia, 2001

26. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par l'Estonie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1747, 2001
27. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Hongrie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1748, 2001
28. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Lettonie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1749, 2001
29. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Lituanie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1750, 2001
30. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par Malte sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1751, 2001
31. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Pologne sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1752, 2001
32. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la République tchèque sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1746, 2001
33. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Roumanie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1753, 2001
34. Rapport régulier 2000 de la Commission sur les progrès réalisés par la Slovaquie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1754, 2001
35. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Slovénie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1755, 2001
36. Rapport régulier 2001 de la Commission sur les progrès réalisés par la Turquie sur la voie de l'adhésion. SEC(2001) 1756, 2001
37. The Economic impact of Enlargement. Directorate General for Economic and financial Affairs, European Commission, 2001
38. Elargissement de l'Union européenne. Une chance historique. Commission européenne, Direction générale de l'élargissement, Unité Relations interinstitutionnelles et formation, 2000
39. Fiche thématique N°23 Les questions juridiques de l'élargissement. Parlement européen, Groupe de travail du secrétariat général, task-force "Elargissement", 1998

40. Bass R., Major Enlargement Regulatory Issues as viewed by EU national regulatory authority and experience which could be shared with associate countries. European Union enlargement: an open forum with delegates from the CADREAC regulatory Agencies (2001, Prague)
41. Version consolidée du traité instituant la Communauté européenne, Cinquième partie, Chapitre 2, Article 249
42. La réglementation des médicaments dans l'Union européenne. Volume 1. Législation pharmaceutique. Médicaments à usage humain. Edition 1998. Commission européenne, Direction générale III – Industrie. Produits pharmaceutiques et cosmétiques, 1998
43. Šmid M., Harmonisation of regulatory procedures of CEE Countries with EU. DIA Euromeeting (2001, Barcelone)
44. Bass R. Session 2A. The "acquis" relevant to the pharmaceutical sector: Chairmen's introduction. PERF Conference. (2000, Budapest)
45. Directive 2001/83/EC du Parlement Européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO n° L 311, 2001, p. 0067 – 0128
46. 2001/0252 (COD). Proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil établissant les procédures communautaires pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. 2001
47. 2001/0253 (COD). Proposition de Directive du Parlement et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 2001
48. 2001/0254 (COD). Proposition de Directive du Parlement et du Conseil modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. 2001
49. Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments JO n° L 22, 1965, p. 396
50. EMEA/PERF/A0049/00 Priority Action Area – Acquis communautaire. Meeting report 26-28 October 1999 Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals (1999)

51. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 3 décembre 1998. The Queen contre The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (représentée par The Medicines Control Agency), ex parte Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd et Glaxo Operations UK Ltd e.a.. Demande de décision préjudiciable: High Court of Justice, Queen's Bench Division - Royaume-Uni. Médicaments - Autorisation de mise sur le marché - Procédure abrégée - Produits essentiellement similaires. Affaire C-368/96. Recueil de jurisprudence, 1998, p. I-7967
52. La réglementation des médicaments dans l'Union européenne. Volume 2: Avis aux demandeurs d'autorisations de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain. Commission européenne Direction générale III – Industrie. Produits pharmaceutiques et cosmétiques, 1998
53. EMEA/PERF/A0048/00 Priority Action Area – Acquis communautaire. Meeting report 22-24 February 2000 Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals, 2000
54. Directive 1999/83/CE de la Commission, du 8 septembre 1999, portant modification de l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques JO n° L 243, 1999, p. 0009 - 0011
55. EMEA/PERF/A0043/00 Priority Action Area – Acquis communautaire. Meeting report 11-13 January 2000 Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals, 2000
56. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 21 mars 1991. Procédure pénale contre Jean-Marie Delattre. Demande de décision préjudiciale: Tribunal de grande instance de Nice - France. Interprétation des articles 30 et 36 du traité CEE - Notions de "maladie" et de "médicament" - Monopole de vente de certains produits au profit des seuls pharmaciens. Affaire C-369/88. Recueil de jurisprudence, 1983, p. 3883
57. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 16 avril 1991. Upjohn Company et Upjohn NV contre Farzoo Inc. et J. Kortmann. Demande de décision préjudiciale: Hoge Raad - Pays-Bas. Notions de "médicament" et de "produit cosmétique". Affaire C-112/89. Recueil de jurisprudence, 1991, p. I-1703
58. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 30 novembre 1983. Procédure pénale contre Leendert van Bennekom. Demande de décision préjudiciale: Arrondissementsrechtbank Amsterdam - Pays-Bas. Notion de 'médicaments' - 'Préparations pharmaceutiques'. Affaire 227/82. Recueil de jurisprudence, 1991, p. I-1487

59. National assembly of the Republic of Bulgaria. Law on drugs and pharmacies in human medicines. State Gazette No. 36/18.04.1995. Amendments & Constitutional Court Resolutions in Nos. 61/1996, 38/1998, 30/1999, 10, 37, 59 & 78/2000 and 41/2001, 2001
60. Procedure on the granting of marketing authorisations by CADREAC drug regulatory authorities for medicinal products for human use authorised in the European Union following the centralised procedure and the variation and renewal of such marketing authorizations, EMEA/42968/98, Rev.5, 2001
61. Procedure on the granting of marketing authorisations by CADREAC drug regulatory authorities for medicinal products for human use already authorised in the EU Member states following the decentralised procedure, 2001
62. Regulation 17 art. 3 al. 2 point 1 – attachment No 2.1 for Administrative data requirements of the product. Bulgaria. 2001
63. The medicinal products for human use (control of quality, supply and prices). Act of 2001. Law Nr. 70(1)/2001. Cyprus. 2001
64. The Medicinal Products Act Amendment on 30 May 2001. Estonia. 2001
65. XXV Act of 1998 on medicines for human use. Hungary. 1998
66. Hungary tightens approval procedures. SCRIP No 2675, 2001, p 3
67. Article 4 of the Decree 12/2001 (IV.12.) EüM. of the Minister of Health Hungary, 2001
68. Regulations No 381, October 31, 2000 (prot. No. 52. §12). Regulations for the marketing authorisations of medicinal products. Issued in accordance to Pharmacy Law, paragraph 5, point 3. Latvia. 2000
69. Republic of Lithuania Law on Medicines No.I-1633, 1996
70. The State Medicines Control Agency (SMCA) at the Ministry of Health of the Republic of Lithuania. Requirements for registration of chemical medicinal products, 2001
71. Wismayer L., The "Acquis" Relevant to the Pharmaceutical Sector, Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals (PERF) conference, (2000, Budapest)
72. The Act on pharmaceuticals, medicinal products, pharmacies, wholesalers and pharmaceutical administration, Journal of laws N°105, item 452, Poland, 1991
73. Act of 6 September 2001. Pharmaceutical Law. Poland. 2001

74. Law No. 149/2000, amending the Act No. 79/1997 Coll., on Pharmaceuticals and Amendments to Several Related Acts, the Act No. 20/1966 Coll. On the Care of People's Health, as amended, and the Act No. 455/1991 Coll., on Small Businesses (Small Businesses Act), as amended. May 16, 2000, Part one, Art I point 67, Czech Republic. 2000
75. Reg. 8, Standard format for registration dossier. Czech Republic. 1995
76. Decision No. 27/06.10.2000, regarding the approval of Regulations regarding marketing authorisation and surveillance of medicinal products for human use and of the Norms regarding the documentation required for marketing authorisation or renewal of marketing authorisation of medicinal products for human use, Chapters 2 and 3. Romania. 2000
77. The Act of the National Council of the Slovak Republic, 3 avril 1998
78. Medicinal products and medicinal devices Act, No. 520-02/99-3/1 of 30 November 1999, amended on July 21, 2000 by the Act No. 520-02/99-3/5. Slovenia 2000
79. Licensing Regulations for the Pharmaceutical Products, Turkey, Official Gazette No 22218, 1995, p. 6-19.
80. Regulatory Affairs in Turkey. RAJ Vol 12 No 12, 2001, p. 989
81. Convention d'Union de Paris du 20 mars 1883 pour la protection de la propriété industrielle révisée à Bruxelles le 14 décembre 1900, à Washington le 2 juin 1911 et à La Haye le 6 novembre 1925, à Londres le 2 juin 1934, à Lisbonne le 31 octobre 1958, à Stockholm le 14 juillet 1987 et modifiée le 2 octobre 1979. 1883
82. Accord sur les aspects de Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce, Annexe 1C de l'Accord de Marrakech, 1994
83. Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments JO n° L 182, 1992, p. 0001 – 0005
84. Position paper: Pharmaceuticals Intellectual Properties Issues and Enlargement – Supplementary Protection Certificate (SPC), EGA (European Generic medicines Association)
85. Décret du Ministère de la Santé sur l'enregistrement et les autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain No. 12/2001 (IV. 12.) EUM, Hongrie. 2001
86. EU v. Canada, WT/DS114 of 17 March 2000

87. Arrêt de la Cour du 9 juillet 1997. Generics BV contre Smith Kline & French Laboratories Ltd. Demande de décision préjudiciable: Hoge Raad - Pays-Bas. Articles 30 et 36 du traité CE - Brevet - Enregistrement des médicaments - Contrefaçon. Affaire C-316/95. 1997
88. Résolution sur la communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen sur les orientations de politique industrielle à appliquer au secteur pharmaceutique dans la Communauté européenne (COM(93)0718 - C3-0121/94) JO n° C 141, 1996, p. 0063
89. BGH Urt. Vom 17. April 1997 – X ZR 68/94[OLG. Dusseldorf], [1998] RPC 423
90. E.R. Squibb & Sons Inc. v. Giovannia Aguggini, 12 June 1995, 1996 *Giur. Annot. di Dir. Industriale*, 13, 1996
91. Hungarian Patent Law, Act No XXXIII, 1995
92. Position paper: Pharmaceuticals Intellectual Properties Issues and Enlargement - Pre-Patent Expiry Development and registration for Generic Medicines (so-called 'Bolar' provision), EGA (European Generic medicines Association)
93. EC signals opposition to Roche Bolar. SCRIP No 2633, 2001, p. 2
94. EC signals opposition to Roche-Bolar, SCRIP No 2633, 2001, p. 2
95. Roche-Bolar exemption included in 2001 review, SCRIP No 2655, 2001, p. 3
96. Patent law, State Gazette No. 27/93, in force from 01.06.1993, amend. No. 83/96, in force from 01.11.1996, amend. No. 11/98, amend. No. 81/99, in force from 15.12.1999. Bulgaria. 1999
97. Bulgaria updates pharma dossiers, SCRIP No 2715, 2002, p. 8
98. Loi No. 16(1)/1998 du 6 avril 1998, amendée par la loi No. 21 (1)0/99 de mars 1999. Chypre. 1999
99. Patents Act (consolidated text March 2001) RT I 1994, 25, 406. Estonie. 1994
100. Estonia: Data exclusivity, 6-10 year protection established, RAJ Vol 12 No 7, 2001, p. 575

101. Procedure for Registration of Medicinal Products and Approval of Variations to the Terms of Registered Medicinal Products. Consolidated text. Regulation of the Minister of Social Affairs No 13 of 29 March 1996 (RTL 1996, 50, 315) Regulation of the Minister of Social Affairs No. 11 of 30 January 1998 (RTL 1998, 58/59, 265) Regulation of the Minister of Social Affairs No. 39 of 26 May 1999 (RTL 1999, 95, 1186). Estonie. 1999
102. Hungary agrees to exclusivity & SPCs, SCRIP No 2632, 2001, p. 2
103. Fiscor M., Main Industrial property issues related to pharmaceutical products in the process of Hungary's accession to the European Union. International Conference on the Pharmaceutical Patents and Intellectual Property in EU Accession Countries (1999, Budapest)
104. Patent Law of the Republic of Latvia, 1995
105. Loi sur les brevets du 18 janvier 1994, No I-372, amendée le 8 novembre 1994, 9 décembre 1997, 23 décembre 1997 et 15 juin 2000 (No VIII 1738) Lituanie. 2000
106. The Patent Act XVII of 2000. Malta. 2000
107. Act of June 30, 2000, on Industrial Property Law. Poland. 2000
108. Ordinance on register of Pharmaceutical and Medicinal Materials. Poland. 1993
109. Act dated of 6 September 2001. Provisions implementing the acts - Pharmaceutical law, Act on Medical goods and Act on the Office for registration of Medicinal Products, Medical Good and Biocidal Products. Poland. 2001
110. Poland restores data exclusivity. SCRIP No 2726, 2002, p. 7
111. Law on Inventions, Industrial designs and Rationalisation proposals (No. 527 of November 27, 1990) as amended by the Law Amending some Laws on the protection of the industrial property (No. 116 of April 6, 2000) Czech Republic. 1990
112. Law No 64 of 1991 on patents for invention. Romania. 1991
113. National Medicines Agency Scientific Council Decision No. 3/02.03.2001 regarding the approval of the Regulations on data exclusivity for medicinal products for human use. Romania. 2001
114. Law NA SR No. 435/2001 Coll on patents, supplementary protection certificates and on amendments of other acts (The Patent Act). Slovak Republic. 2001
115. Industrial Property Act No. 45/2001. Slovenia. 2001

116. Decree Law No: 551 dated June 27, 1995 for Protection of Patent Rights. Turkey. 1995
117. Actes relatifs à l'adhésion du Royaume d'Espagne et de la République Portugaise et aux adaptations des traités, quatrième partie les mesures transitoires, titre II les mesures transitoires concernant l'Espagne, Chapitre premier la libre circulation des marchandises, section II élimination des restrictions quantitatives et des mesures d'effet équivalent, article 47. JO N°L 302, 1985 p. 0032
118. Pan-European Regulatory Forum. Report. Phare. The Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals c/o the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) European Communities, 2000
119. Cuvillier A., CADREAC Observers in EC/EMEA Working parties, PERF experience –View of EMEA, DIA, European Union Enlargement: an open forum with delegates from the CADREAC Regulatory Agencies, (2001, Prague)
120. Paal T., CADREAC activities in 2000 and relations to PERF projects, DIA European Union Enlargement: an open forum with delegates from the CADREAC Regulatory Agencies, (2001, Prague)
121. Micheva J., Pan-European Regulatory Forum, RAJ Vol 11 No 4, 2000
122. Cone M., PERF Perspectives, RAJ Vol 11 No 5, 2000
123. Bass R., The "Acquis" Relevant to the Pharmaceutical Sector: Chairmen's introduction, Pan-European Regulatory Forum on Pharmaceuticals (PERF) conference, (2000, Budapest)
124. EMEA/PERF/SC/5/01/Rev2: Steering committee meeting, 29 June 2001. Agenda point 3 for adoption. PERF II Program Proposal. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Technical Coordination. 2001
125. EMEA/PERF/SC/3/01: Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. Steering Committee Meeting. 29 June 2001, Minutes, 2001
126. Directive 95/46/CEE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et la libre circulation de ces données. JO N°L281, 1995 p. 0031-0050
127. Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries CADREAC as revised in the 3<sup>rd</sup> Annual Meeting (Budapest, 2000)

128. Responsibilities and function of CADREAC secretariat, adopted April 2, 2001, CADREAC SOP-3, 2001
129. Establishment and Organisation of CADREAC Working Groups, CADREAC SOP-1 (2000)
130. Common CADREAC Procedure for Retrospective Inclusion of Centrally Authorised Medicinal Products for Human Use in the Common CADREAC Simplified System. Published, Rev. 1, 2001
131. Code of CADREAC observers at the EMEA and EC working parties, adopted April 2, 2001, CADREAC SOP-2, 2001
132. Press release of 2001 CADREAC Annual Assembly in Prague, 2001
133. Directive 93/39/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments JO n° L 214, 1993, p. 0022 - 0030
134. Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments JO n° L 214, 1993, p. 0001 - 0021
135. Analysis report of the EFPIA survey on the use of the CADREAC procedure, 2001
136. Tummavuori A., EFPIA survey on the use of the CADREAC procedure, 2000
137. Tummavuori A., EFPIA survey on the use of the CADREAC 'simplified' procedure for CP products, 2001
138. SUKL Guideline REG-47, Procedure for registration application of a medicinal product registered in the European Union member states using the Mutual Recognition Procedure (MRP) - pilot phase, Czech Republic, 2000
139. Reg 61: Procedure for application for registration and subsequent variation of medicinal product that has been registered in the EU Member State by Mutual Recognition Procedure. Czech Republic. 2001
140. Modified registration procedure by State Institute for Drug Control for medicinal products already authorised in EU Member states following the Mutual Recognition Procedure, Slovak Republic, 2000
141. Šabartová J., View on Implementation of CADREAC Authorisation Procedure on Mutually Recognised Products, DIA Euromeeting, (2001, Barcelone)

142. Stara D. CADREAC Drug Registration (Licensing) Procedures in Slovak Republic, 2<sup>nd</sup> International Symposium on the Harmonisation of the Drug, (2001, Istanbul)
143. Stara D., Simplified Procedure for Mutually Recognised Products. Update of implementation by CADREAC Authorities. EU Enlargement, DIA, (2001, Prague)
144. Šabartová J, Harmonisation of marketed products. Retrospective Harmonisation of Centrally Authorised Products, Dealing with Referrals and Renewals. DIA, (2001, Prague).
145. CEEC preparations for EU Accession. RAJ Vol 12 N°3, 2001, p. 205-210
146. Tummavuori A., Experiences and Proposals for Harmonisation in EU Accession Countries, DIA Eurometing, (2001, Barcelone)
147. Directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments. JO n° L 147, 1975, p. 3
148. Poland asks for more time. SCRIP No 2688, 2001, p.7
149. Poland faces pharma decision. SCRIP No 2682, 2001, p.4
150. Traité instituant la Communauté Européenne, Troisième partie-Les politiques de la Communauté-Titre XIII (ex-titre X) Santé Publique Article 152 ( ex-article 129) JO n° C 340, 1997, p. 0246
151. Position paper: EU enlargement. EFPIA regulatory affairs position paper on pre-accession regulatory activities, Data package for Updating dossiers to meet EU Quality, Safety and Efficacy requirements (QSE). EFPIA, 2001
152. Achieving compliance of medicinal products authorised in CC with the Acquis (Upgrading of "old" dossier to comply with the Acquis) Discussion paper PERF II, Working Group on Acquis communautaire, 2002
153. Pan European Regulatory Forum on Pharmaceuticals. PERF II Acquis Working Group, 26-28 November 2001. Information on the outcome of the meeting. Phasing in issues, 2001
154. Conseil européen de Laeken 14 et 15 décembre 2001: Conclusions de la Présidence. Communiqué de presse de la Présidence belge UE, 2001

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>I. La construction européenne et le processus d'élargissement</b>	<b>2</b>
A. Les racines de l'Union européenne	2
B. Construction de l'Union européenne	4
C. Principes fondamentaux	7
D. Les élargissements successifs	
1. De 1973 à 1995	8
2. Elargissement aux Pays d'Europe Centrale et Orientale, Chypre, Malte et la Turquie	8
2.1. Caractéristiques du futur élargissement	9
2.2. Bases juridiques	10
2.3. Le processus d'élargissement	12
2.3.1. La Conférence Européenne	12
2.3.2. Le processus d'adhésion	12
2.3.3. Le processus des négociations d'adhésion	14
E. Conclusion	14
<b>II. Présentation des pays candidats à l'accession</b>	<b>15</b>
A. Données historiques	15
B. Situations géographique et économique	17
C. Conclusion	32



<b>III. Préparation à l'accession à l'Union européenne</b>	<b>33</b>
A. Implémentation de l'acquis communautaire	33
1. Définition de l'acquis communautaire	33
2. Législation pharmaceutique	34
2.1. La réglementation des médicaments dans l'Union européenne	34
2.2. Législation sujette à discussion	35
2.2.1 Article 4.8(a) de la directive 65/65/CE	36
2.2.2. Définition des médicaments et des produits frontières	40
2.3. Niveau d'intégration de la législation européenne dans chaque pays	41
2.4. Conclusion	50
3. Propriété intellectuelle	51
3.1. Propriété intellectuelle	52
3.1.1. Définition générale	52
3.1.2. Les brevets	53
3.2. Les autres outils de protection	57
3.2.1. Le Certificat Complémentaire de Protection	57
3.2.2. Protection des données	59
3.2.3. Clause Roche-Bolar	62
3.2.4. Conclusion	65
3.3. Etat de l'implémentation de l'acquis communautaire se rapportant aux questions de propriété intellectuelle pays par pays	66
3.4. Conclusion	73
A. Travail de coopération avec l'Union européenne : le PERF	75
1. Présentation du PERF	75
2. PERF I	76
2.1. Responsabilité et mandats des autorités compétentes	77
2.2. Pharmacovigilance	77
2.3. Acquis communautaire	78
2.4. Evaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité	79
2.5. Bonnes Pratiques de Fabrication	79
2.6. Produits vétérinaires	80
2.7. Télématiques	80
2.8. Conclusion	80

<b>3. PERF II</b>	<b>81</b>
3.1. Intégration de l'acquis communautaire	82
3.2. Bonnes Pratiques de Fabrication	82
3.3. Pharmacovigilance	83
3.3.1. Législation	83
3.3.2. Systèmes nationaux de pharmacovigilance	83
3.3.3. Systèmes d'information de l'Union européenne et communication entre les pays candidats et l'Union européenne	
3.3.4. Coopération entre les pays candidats et l'Union européenne pour l'identification et l'évaluation des problèmes de sécurité et la mise en place des mesures appropriées	83
3.4. Formation inter-agences	84
3.4.1. Les systèmes qualité des autorités compétentes	84
3.4.2. Les produits vétérinaires	84
3.4.3. L'évaluation du dossier	85
3.4.4. Les télématiques	85
<b>4. Conclusion</b>	<b>86</b>
<b>B. CADREAC : Adaptation aux systèmes d'enregistrement européens et mise en place de processus transitionnels</b>	<b>87</b>
1. Présentation de la Collaboration	87
1.1. Définition	87
1.2. Fonctionnement de CADREAC	88
1.3. Réalisations de CADREAC	89
1.4. Conclusion	90
2. CADREAC : procédures de reconnaissance : théorie et pratique	91
2.1. Introduction	91
2.2. La procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure Centralisée	94
2.2.1. Description de la procédure	94
a. Initiation	94
b. Soumission de la demande	95
c. Résultat de la procédure	96
d. Suivi de la procédure	96
e. Activité post-autorisation	97
i. Modification de l'AMM	97
ii. Renouvellement des AMM	97
iii. Gestion des informations de pharmacovigilance	98
2.2.2. Bilan de la procédure	99

2.3. La procédure simplifiée de reconnaissance de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle	103
2.3.1. Gros plan sur les procédures utilisées dans les deux pays pilotes: République tchèque et Slovaquie	103
2.3.2. Description de la Procédure simplifiée de reconnaissance de la procédure décentralisée dans les pays associés CADREAC	107
a. Initiation	108
b. Soumission	108
c. Maintenance	110
2.3.4. Bilan	110
2.4. Procédure rétrospective	112
2.4.1. Description de la procédure	112
a. Initiation de la procédure	112
b. Soumission	112
c. Résultat de la procédure	113
2.5. Conclusion	113
<b>D. Préparation à l’élargissement au sein des industries pharmaceutiques</b>	<b>114</b>
1. L’harmonisation des dossiers	115
1.1. Avant l’élargissement	115
1.2. Après l’élargissement	116
2. Mise à jour des dossiers	117
3. Conclusion	120
<b>CONCLUSION</b>	<b>121</b>

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

---

**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.**

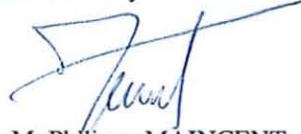
**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

---

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>Présenté par <b>Emilie NIEDERCORN</b></p> <p><u>Sujet:</u></p> <p>Le nouveau marché pharmaceutique européen: implications réglementaires de l'élargissement de l'Union européenne aux Pays d'Europe Centrale et Orientale, Chypre, Malte et la Turquie.</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur</p> <p>Juges : M. Filip MUSSEN, Pharmacien M. Jean-Pierre OSSELAERE, Professeur associé</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le <i>8 Avril 2002</i></p> <p>Le Président du Jury et Directeur de Thèse</p> <p></p> <p>M. Philippe MAINCENT Professeur</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le <i>15 Avril 2002</i></p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,</p> <p></p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le <i>22 Avril 2002 - 1321</i></p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I</p> <p></p>

N° d'identification : PH Nancy 02 n° 29

LE NOUVEAU MARCHE PHARMACEUTIQUE EUROPEEN :  
IMPLICATIONS REGLEMENTAIRES DE L'ELARGISSEMENT DE L'UNION  
EUROPEENNE AUX PAYS D'EUROPE CENTRALE ET ORIENTALE,  
CHYPRE, MALTE ET LA TURQUIE

Thèse soutenue le 6 mai 2002

Par Emilie Niedercorn

RESUME

Dix Pays d'Europe Centrale et Orientale, Chypre, Malte et la Turquie ont présenté leur candidature pour accéder à l'Union européenne. Cet événement nécessite une préparation particulière et a de nombreuses implications dans le secteur pharmaceutique.

L'accession est conditionnée par le respect des critères européens de Copenhague et l'intégration de l'acquis communautaire. Ainsi la législation pharmaceutique européenne doit être mise en place dans les pays candidats. L'harmonisation des droits de propriété intellectuelle est également primordiale.

Afin d'étudier les questions pratiques en vue de l'élargissement et de faciliter l'adaptation des systèmes d'enregistrements, différents outils ont été mis au point dont le forum PERF et la collaboration CADREAC. Des procédures d'enregistrement simplifiées, basées sur l'évaluation européenne et permettant l'harmonisation des dossiers sont utilisées.

L'élargissement implique aussi la mise à jour des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché afin de répondre aux standards européens d'enregistrement.

MOTS CLEFS

Affaires réglementaires – Union européenne – Elargissement

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe Maincent	Pharmacie galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

- 1- Sciences fondamentales  
3- Médicament  
5- Biologie

- 2- Hygiène/Environnement  
4- Alimentation - Nutrition  
6- Pratique professionnelle