



---

## **Le Tribunal annule la décision de refus de la Commission d'autoriser la mise sur le marché de l'Orphacol**

*L'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée à ce médicament orphelin en raison d'un usage médical bien établi depuis plus de dix ans*

Le droit de l'Union européenne<sup>1</sup> prévoit que toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament à usage humain doit être accompagnée des essais précliniques et cliniques du médicament. Toutefois, par dérogation, une procédure simplifiée s'applique notamment aux médicaments orphelins (c'est-à-dire ceux destinés au traitement de maladies très rares et graves). Ainsi, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans l'Union et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Dans ce cas, les résultats de ces essais sont remplacés par une documentation bibliographique appropriée.

La société Laboratoires CTRS (Cell Therapies Research & Services) a élaboré le médicament Orphacol, dont la substance active est l'acide cholique. Ce médicament orphelin est destiné à traiter des rares mais très sérieuses affections hépatiques. Ces maladies, à défaut de traitement approprié dans les premières semaines ou premiers mois de la vie, peuvent entraîner le décès.

Le 30 octobre 2009, CTRS a déposé une demande d'AMM pour ce médicament auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le comité des médicaments à usage humain (CMUH), qui relève de l'EMA, a émis un avis favorable, puis un avis révisé, également favorable, recommandant l'octroi d'une AMM, respectivement en décembre 2010 et en avril 2011. Cependant, la Commission a soumis au comité permanent des médicaments à usage humain (ci-après le « comité permanent »), en juillet 2011, un projet de décision refusant de délivrer à CTRS une AMM pour l'Orphacol. En octobre 2011, le comité permanent a délivré un avis défavorable à l'égard du projet de décision de la Commission refusant l'AMM. Le même mois, la Commission a soumis au comité d'appel le projet de décision refusant l'AMM. En novembre 2011, le comité d'appel a également émis un avis défavorable à l'égard du projet de décision de la Commission refusant l'AMM.

Le 12 janvier 2012, CTRS a saisi le Tribunal d'un recours comportant une demande visant à faire constater une carence de la Commission en ce que celle-ci se serait illégalement abstenue d'adopter une décision définitive quant à la demande d'AMM du médicament Orphacol et, à titre subsidiaire, une demande d'annulation de la décision, prétendument contenue dans une lettre de la Commission du 5 décembre 2011, de ne pas lui accorder ladite AMM.

---

<sup>1</sup> Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (EMA) (JO L 136, p. 1), tel que modifié par le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 12 décembre 2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378, p. 1) et directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments humains (JO L 311, p. 67), telle que modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004 (JO L 136, p. 34).

Le 4 juillet 2012<sup>2</sup>, le Tribunal de l'Union européenne a jugé que cette demande en carence était irrecevable et que la Commission ayant, par une décision de refus de l'AMM du 25 mai 2012<sup>3</sup>, procédé au remplacement de la décision portant refus de l'AMM prétendument contenue dans ladite lettre du 5 décembre 2011, il n'y avait plus lieu de statuer sur la demande en annulation de cette dernière décision.

Le 10 juillet 2012, CTRS a de nouveau saisi le Tribunal afin d'obtenir l'annulation de la décision du 25 mai 2012. Le Tribunal a décidé d'accorder à cette affaire un traitement prioritaire.

**Par arrêt rendu ce jour, le Tribunal annule la décision de la Commission du 25 mai 2012 refusant l'AMM pour le médicament Orphacol.**

Le Tribunal relève, tout d'abord, que l'acide cholique a été utilisé pour traiter des patients en France, entre 1993 et octobre 2007, en tant que préparations hospitalières délivrées sur prescription médicale, préparées de manière individuelle selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques de la législation française. Elles sont donc prescrites sous contrôle médical strict au sein d'un établissement de santé ou pharmaceutique. Depuis cette date, des capsules d'acide cholique sont autorisées en France, sous le nom d'Orphacol<sup>4</sup>. Le Tribunal constate ensuite que ces préparations hospitalières visaient à répondre à des « besoins spéciaux », au sens du droit de l'Union<sup>5</sup>, c'est-à-dire à des situations individuelles justifiées par des considérations médicales et qu'elles étaient nécessaires pour répondre aux besoins des patients. CTRS n'était donc pas tenue, lors de la demande d'AMM, de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques exigés par le droit de l'Union<sup>6</sup>.

**Dès lors, le Tribunal rejette les arguments de la Commission tirés de l'absence d'un usage médical bien établi et juge que l'utilisation de l'acide cholique, en tant qu'usage médical bien établi, a été démontrée par CTRS.**

**En outre, le Tribunal juge que CTRS a démontré qu'elle n'était pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans des conditions normales d'utilisation en raison de certaines circonstances exceptionnelles<sup>7</sup> au sens du droit de l'Union.**

Le Tribunal constate que le demandeur de l'AMM doit donner dans les résumés non-cliniques et cliniques les raisons pour lesquelles il n'est pas possible de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament et qu'il doit fournir une justification du bilan risque/bénéfice pour le médicament orphelin concerné, ce que CTRS a fait en l'espèce. Celle-ci a effectivement fourni une liste de références bibliographiques concernant des études portant sur l'acide cholique et a démontré qu'elle n'était pas en mesure de fournir des données complètes, d'une part, pour des raisons objectives et vérifiables tenant à la rareté de la maladie et, d'autre part, pour des considérations déontologiques. Quant à la première raison, il est constaté que, à la date du dépôt de la demande (le 30 octobre 2009), seuls 90 patients étaient affectés, dont 19 traités en France. Quant à la seconde raison, le CMHU a considéré, sans que cette appréciation soit remise en cause par la Commission, que, dans la mesure où la participation à un essai clinique exposerait les patients à un risque de lésions hépatiques graves, voire de décès, il serait contraire aux principes de déontologie médicale d'effectuer une étude contrôlée sur l'efficacité de l'acide cholique.

---

<sup>2</sup> Arrêt du Tribunal du 4 juillet 2012, *Laboratoires CTRS/Commission* (T-12/12).

<sup>3</sup> Décision d'exécution de la Commission C(2012) 3306 final, refusant une AMM conformément au règlement n°726/2004 pour le médicament à usage humain « Orphacol - Acide cholique ».

<sup>4</sup> En vertu de l'article L.5121-12 du code de la santé publique (délivrance à un « patient nommément désigné et à titre d'usage compassionnel »).

<sup>5</sup> Directive 2001/83/CE précitée (article 5).

<sup>6</sup> Directive 2001/83/CE précitée (l'article 8, paragraphe 3,).

<sup>7</sup> Règlement (CE) n° 726/2004 précité – article 14, paragraphe 8.

C'est donc à tort que la Commission a considéré dans sa décision que les données présentées par CTRS auraient dû être complètes et qu'elle ne pouvait évoquer l'existence de circonstances exceptionnelles dans le cadre de sa demande fondée sur un usage médical bien établi.

Par conséquent, le Tribunal annule la décision de la Commission.

---

**RAPPEL:** Un pourvoi, limité aux questions de droit, peut être formé devant la Cour contre la décision du Tribunal, dans un délai de deux mois à compter de sa notification.

**RAPPEL:** Le recours en annulation vise à faire annuler des actes des institutions de l'Union contraires au droit de l'Union. Sous certaines conditions, les États membres, les institutions européennes et les particuliers peuvent saisir la Cour de justice ou le Tribunal d'un recours en annulation. Si le recours est fondé, l'acte est annulé. L'institution concernée doit remédier à un éventuel vide juridique créé par l'annulation de l'acte.

---

*Document non officiel à l'usage des médias, qui n'engage pas le Tribunal.*

Le [texte intégral](#) de l'arrêt est publié sur le site CURIA le jour du prononcé.

Contact presse: Marie-Christine Lecerf ☎ (+352) 4303 3205

Des images du prononcé de l'arrêt sont disponibles sur "[Europe by Satellite](#)" ☎ (+32) 2 2964106