

Nederlandse tekst (titel VI, hoofdstuk II, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973)

RAAD VAN STATE, AFDELING BESTUURSRECHTSPRAAK

A R R E S T

Nr. 200.641 van 9 februari 2010

G/A. 165.717/VI-16.996

In zake: **de vennootschap naar Nederlands recht
MERCK SHARP & DOHME BV,**

die woonplaats heeft gekozen bij
Mr. Xavier LEURQUIN en
Mr. Michel KAISER, advocaten,
Tedescolaan 7
1160 Brussel,

tegen:

de Belgische Staat,
vertegenwoordigd door de Vice-Eerste Minister en Minister
van Sociale Zaken en Volksgezondheid, belast met
Maatschappelijke Integratie,

die woonplaats heeft gekozen bij
Mr. Luc DEPRE en
Mr. Pierre SLEGGERS, advocaten,
Terhulpesteenweg 178
1170 Brussel.

DE RAAD VAN STATE, VIe KAMER,

Gezien het op 30 augustus 2005 ingediende verzoekschrift,
waarbij de vennootschap naar Nederlands recht MERCK SHARP & DOHME BV
de nietigverklaring vordert van:

- " -de beslissing van de minister van Sociale Zaken, vervat in een brief
d.d. 1 juli 2005, om de vijf specialiteiten ARCOXIA, in de handel gebracht
door de verzoekende vennootschap, uit de lijst van terugbetaalbare
geneesmiddelen te schrappen [...].
- het ministerieel besluit van 8 augustus 2005 tot wijziging van de lijst gevoegd
bij het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de
procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de
verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de
kosten van farmaceutische specialiteiten, in zoverre in hoofdstuk IV-B, punt 23,

paragraaf 292 wordt geschrapt (cfr. bijlage, Belgisch Staatsblad van 19 augustus 2005, Ed. 2, blz. 36.497)";

Gezien de regelmatig uitgewisselde memories van antwoord en van wederantwoord;

Gezien het verslag van de heer DELVAX, auditeur bij de Raad van State;

Gelet op de kennisgeving van het verslag aan de partijen en gezien de laatste memories;

Gelet op de beschikking van 8 januari 2010, waarvan aan de partijen kennis is gegeven en waarbij wordt bepaald dat de zaak voorkomt op de terechtzitting van 3 februari 2010;

Gehoord het verslag van de heer LEWALLE, staatsraad;

Gehoord de opmerkingen van Mr. Sarah BEN MESSAOUD, loco Mr. Xavier LEURQUIN, advocaat, die voor de verzoekende vennootschap verschijnt, en van Mr. Pierre SLEGERS, advocaat, die voor de verwerende partij verschijnt;

Gehoord het gedeeltelijk eensluidende advies van de heer DELVAX, auditeur;

Gelet op titel VI, hoofdstuk II, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Overwegende dat de volgende feiten dienstig zijn voor het onderzoek van het beroep:

1. De verzoekende vennootschap brengt de farmaceutische specialiteit Arcoxia 60 mg, 90 mg en 120 mg in verschillende verpakkingen in de handel.

Het gaat om een ontstekingsremmend geneesmiddel dat behoort tot de klasse van de COX-2 selectieve NSAID's (niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen).

2. Van de zes bestaande verpakkingen zijn er vijf ingeschreven in hoofdstuk IV-B, paragraaf 292, van de lijst van terugbetaalbare geneesmiddelen die gevoegd is bij het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.

3. Op 22 december 2004 heeft de minister van Sociale Zaken bij de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) een aanvraag om groepsgewijze herziening ingediend voor de COX-2 NSAID's en gevraagd tegen 31 maart 2005 een voorlopig voorstel te doen.

De minister heeft hierbij aangegeven dat er rekening diende te worden gehouden met de recente wetenschappelijke gegevens inzake het cardiovasculaire risico van rofecoxib en van celecoxib; aan de commissie werd gevraagd of het nog wenselijk was COX-2 NSAID's terug te betalen; zo ja, dan moesten de terugbetalingscriteria worden aangepast om de patiënten te vrijwaren voor cardiovasculaire risico's, waarbij de groepsgewijze herziening bovendien een gunstige budgettaire weerslag moest hebben.

Deze aanvraag is ontvangen op 4 januari 2005, de datum waarop de termijn is ingegaan waarin de regelgeving voor de verschillende procedurestappen voorziet.

4. Op 23 februari 2005 heeft de voorzitter van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen aan de minister een brief gezonden waarin hij om twee maanden uitstel vroeg om het voorlopige voorstel mede te delen teneinde de beschikbare wetenschappelijke gegevens te kunnen gebruiken uit de aanbevelingen van de consensusvergadering en de adviezen van de Amerikaanse Food and Drug Administration, afgekort als FDA, en van de Europese European Medicines Agency, afgekort als EMEA, die eind maart beschikbaar zouden zijn.

5. Op 7 maart 2005 heeft de minister aan de voorzitter van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen geantwoord dat hij instemde met de verlenging van de termijn om een voorlopig voorstel te doen, voor zover de reglementaire termijn van 120 dagen om dit voorstel aan de betrokken ondernemingen te doen, in acht werd genomen.

6. Op 31 maart 2005 en 12 april 2005 is de binnen de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen opgerichte werkgroep bijeengekomen en heeft hij het dossier onderzocht.

7. Op 26 april 2005 heeft de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen de aanvraag van de minister onderzocht, maar heeft ze geen voorstel kunnen doen omdat het vereiste stemquorum niet was bereikt.

8. Op 10 mei 2005 heeft de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen de minister medegedeeld dat ze geen voorlopig voorstel had kunnen doen binnen de door hem vastgestelde termijn van 120 dagen.

Bij deze brief waren een uittreksel uit de notulen van de vergadering van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen van 26 april 2005 en de verslagen opgesteld door de werkgroep ad hoc van 31 maart en 12 april 2005 gevoegd, alsmede het eindvoorstel van de werkgroep.

9. Op 20 mei en 28 juni 2005 heeft de vereniging zonder winstoogmerk Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie aan de verwerende partij een brief toegezonden met daarin een aantal bezwaren tegen een wijziging van de nadere regels voor de terugbetaling van de COX-2 selectieve NSAID's.

10. Op 1 juli 2005 heeft de verwerende partij aan de verzoekende vennootschap de volgende brief gezonden:

" Groepsgewijze herziening van de COX-2 selectieve NSAID's

Specialiteiten: ARCOXIA tabl. 28 x 60 mg
ARCOXIA tabl. 98 x 60 m
ARCOXIA tabl. 28 x 90 mg
ARCOXIA tabl. 98 x 90 mg
ARCOXIA tabl. 28 x 120 mg

Kennisgeving

Mevrouw,

Overeenkomstig de bepalingen van artikel 78 van het KB van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, deel ik u mijn beslissing mee betreffende de groepsgewijze herziening van de COX-2 selectieve NSAID's.

Gezien mijn aanvraag om groepsgewijze herziening van 4 januari 2005 en bij ontstentenis van een gemotiveerd definitief voorstel van de CTG, overeenkomstig de procedure omschreven in de artikelen 72 en volgende van het voormelde KB, besluit ik de specialiteiten die behoren tot de klasse van de cyclo-oxygenase-2 selectieve niet-steroidale ontstekingsremmers, uit de lijst van terugbetaalde geneesmiddelen te schrappen.

MOTIVERING

Ik heb de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen gevraagd om een groepsgewijze herziening van de cyclo-oxygenase-2 selectieve non-steroidale ontstekingsremmers en hierbij in het bijzonder rekening te houden met de recente gegevens over het cardio-vasculaire risico van deze producten. De CTG is er evenwel niet in geslaagd in haar midden een meerderheid te vinden om mij een gemotiveerd voorstel te bezorgen betreffende een wijziging van de terugbetaling van deze klasse van geneesmiddelen.

Na een nieuw onderzoek van de geregisteerde indicaties van deze specialiteiten en van de huidige terugbetalingsvoorwaarden en na kennis te hebben genomen van de literatuur, in het bijzonder inzake de ongewenste effecten (zie de bijgaande referenties), en rekening houdend met de adviezen

- uitgebracht door de EMEA (Public Statement EMEA 17 February 2005)

«The CHMP concluded that the available data show an increased risk of cardiovascular adverse events for COX-2 inhibitors as a class. The data also suggest an association between duration and dose of intake and the probability of suffering a cardiovascular event.»

- uitgebracht door de EMEA

(Press Release,

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>)

«Concluding its review of the class of COX-2 inhibitors, the European Medicines Agency (EMA) has recommended the suspension of the marketing authorisation for Bextra (valdecoxib) and recommended new contraindications and warnings for other COX-2 inhibitors that continue to be available in the European Union (EU). This builds on earlier regulatory actions taken in February 2005.

COX-2 inhibitors are part of a broader class of medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), whose safety profile will now also be examined.

At its 20-23 June 2005 meeting the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) said that additional warnings and contraindications are necessary for all COX-2 inhibitors due to the cardiovascular risks, but concluded that the additional risks of serious and potentially fatal skin reactions associated with the use of Bextra outweigh its benefits. The suspension of Bextra will be reviewed within one year.... For the other COX-2 inhibitors (celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib and parecoxib), the Committee agreed that the available data show an increased risk of thrombotic adverse cardiovascular reactions, such as heart attacks and strokes. The CHMP confirmed its February 2005 finding of an association between duration and dose of intake and the probability of suffering such cardiovascular reactions. The Committee also confirmed that serious skin reactions occur with other Cox-2 inhibitors, but have been reported at lower rates than with Bextra. In concluding its review, the CHMP recommended the following contraindications and precautions for these products:

- Contraindications stating that COX-2 inhibitors must not be used in patients with established ischaemic heart disease and/or cerebrovascular disease (stroke), and also in patients with peripheral arterial disease
- Reinforced warnings to healthcare professionals to exercise caution when prescribing COX-2 inhibitors to patients with risk factors for heart disease, such as hypertension, hyperlipidaemia (high cholesterol levels), diabetes and smoking
- Given the association between cardiovascular risk and exposure to COX-2 inhibitors, doctors are advised to use the lowest effective dose for the shortest possible duration of treatment
- Additional or strengthened warnings to healthcare professionals and patients that hypersensitivity reactions and rare, but serious and sometimes fatal, skin reactions can occur with all COX-2 inhibitors. In the majority of cases these occur in the first month of use, and prescribers are warned that patients with a history of drug allergies may be at greater risk.»

Ik stel vast dat het toegenomen cardio-vasculaire risico van de cyclo-oxygenase-2 selectieve niet-steroïdale ontstekingsremmers dat leidt tot een aanzienlijke vermindering van de therapeutische waarde van deze producten tegenover het niet-terugbetaalbare paracetamol en de terugbetaalbare niet-selectieve COX-2-ontstekingsremmers niet langer de uitgaven voor deze klasse van geneesmiddelen rechtvaardigt.

Ik heb derhalve besloten deze niet-steroïdale selectieve COX-2-ontstekingsremmers uit de lijst van de terugbetaalbare geneesmiddelen te schrappen.

De lijst zal worden aangepast en de aanpassing ervan zal van kracht worden op de eerste dag van de maand na het verstrijken van een termijn van tien dagen die ingaat op de dag na de bekendmaking ervan in het Belgisch Staatsblad.

Krachtens de wet kan binnen een termijn van 60 dagen door middel van een ter post aangetekend schrijven bij de Raad van State van België, Wetenschapsstraat 33 te 1040 Brussel, een beroep tot nietigverklaring worden ingesteld. Het verzoekschrift moet gedagtekend zijn en de namen, de hoedanigheid, de woonplaats of de zetel van de verzoekende partij, het voorwerp van het beroep, een beschrijving van de feiten en middelen, de namen en de zetel van de verwerende partij bevatten. De procedure die van kracht is voor de afdeling Bestuursrechtspraak van de Raad van State is vastgesteld in het besluit van de Regent van 23 augustus 1948.

[...]

Referenties

- Anonymous. Parecoxib - one shot only. Aust Adv Reactions Bull 2004; 23:10-11.
- Aw T, Haas S, Liew D et al. Meta-analysis of cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005;165:1-7.
- Battistella M, Mamdani M, Juurlink D et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Arch Intern Med 2005; 165:189-92.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al., for the VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1520-8.
- Bresalier R, Sandler R, Quan H et al. Cardiovascular associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (APPROVe). N Engl J Med 2005;352:1092-102.

CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2003.

Chan F, Hung L, Suen B et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.

Day R, Morrison B, Luza A, et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the Cox-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:1781-7.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.

DeMaria AN Weir MR. Coxibs - Beyond the GI tract: renal cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25S:S41 -S49.

Dieppe P, Bartlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-34.

EMA. Committee for medicinal products (CMPM) opinion following an article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib or valdecoxib, 2004; celecoxib. [Http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxib/NL%20Celecoxib.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxib/NL%20Celecoxib.pdf)

Farkouh ME, Kirschner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH. Comparison of lumiracoxib with naproxen ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes. *Lancet* 2004; 364 : 675-684.

FitzGerald G. Cox-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discover* 2003;2:879-90.

Garcia Rodriguez L, Varas-Lorezo C, Maguire A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004;109:3000-6.

Hankey GJ Eikelboom JW. Cyclooxygenase-2 inhibitors. Are they really atherothrombotic, if not, why not? *Stroke* 2003;34:2736-2740.

Henry D, Lim LLY, Rodriguez LAG, Guttham SP, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-1566.

Hooper L, Brown T, Elliott R et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948-57.

Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-1733.

Jüni P Dieppe P. Older people should NOT be prescribed 'coxibs' in place of conventional NSAID's. *Age Aging* 2004;33:100-104.

Jüni P, Rutjes A, Dieppe P. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;324:1287-8.

Justice E, Carruthers D. Cardiovascular risk and COX-2 inhibition in rheumatological practice. *J Hum Hypert* 2004; doi/10.1038/sj.jhh.1001777.

Kerr SJ, Mant A, Horn FE, McGeechan K, Sayer GP. Lessons from early large-scale adoption of celecoxib rofecoxib by Australian general practitioners. *MJA* 2003; 179:403-407.

Kimmel S, Berlin J, Reilly M et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-64.

Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.

Laine L, Mailer ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin the effect of Cox-2 selective inhibition:a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395-402.

Laine L, Wogen J, Yu H. Gastrointestinal health care resource utilization with chronic use of COX-2-specific inhibitors versus traditional NSAIDs. *Gastroenterology* 2003; 125:389-395.

Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282:1929-33.

Layton D, Riley J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in England:results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:166-174.

Levesque L, Brophy J, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142(7):1-7.

Lewis SC, Langman MJS, Laporte JR, Matthews JNS, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-respons relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) serious upper gastrointestinal bleeding:a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320-326.

MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, McDevitt DG. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315:1333-1337.

Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: ecological study. *BMJ* 2004; 328:1415-6.

Mamdani M, Juurlink ND, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751 -1756.

Mamdani M, Rochon P, Juurlink ND, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163:481-486.

Mamdani M, Rochon PA, Juurlink ND, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325:624-627.

Montastruc JL, Bongard V, Lapeyre-Mestre M. Perception of the risk of gastrointestinal adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (including coxibs):differences among general practitioners, gastroenterologists rheumatologists. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:685-688.

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ, et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286:954-9.

NICE. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance No 27. September 2001 (reviewed May 2004). <http://www.nice.org>

Norgard. COX-2 selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal disease: a population-based case-control study. *Alim Pharmacol Ther* 2004; 19:817.

Nussmeier N, Whelton A, Brown M et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352:1081-91.

OHSU. Cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/NSAIDs%20Final%20Report%20u2.pdf

Oregon Evidence-based Practice Center. Drug Class Review on Cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Final report update May 12,2003

Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92.

Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1111-1115.

Ray WA, Stein M, Daugherty JR, Hall K, Arnogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-1073.

Revue Prescrire. Coxibs + anticoagulants oraux: gare aux interactions. *Revue Prescrire* 2002; 22 (225):121-2.

Revue Prescrire. Effets indésirables cardiovasculaires des coxibs. *Revue Prescrire* 2002; 22(231):596-7.

Revue Prescrire. Bilan des effets indésirables des coxibs notifiés en France. *Revue Prescrire* 2002;22(232):674

Revue Prescrire. Coxibs et chocs anaphylactiques. *Revue Prescrire* 2003; 23(236):111

Rodriguez LAG Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin non aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2003;159:23-31.

Rostom A, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drug : a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003.

Technology report no. 38. (<http://www.ccohta.ca>)

Schnitzer TJ, Burmester GR, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ, on the behalf of the TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen ibuprofen in the therapeutic arthritis research gastrointestinal event trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised, controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-674.

Shaya F, Blume S, Blanchette C et al. Selective Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects. *Arch Intern Med* 2005; 165:181-6.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis The CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-55.

Solomon D, Schneeweiss S, Glynn R. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109:2068-2073.

Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use acute myocardial infarction. *Arch intern Med* 2002; 162:1099-1104.

Solomon S et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC). *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.

Sowers J, White W, Pitt B et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:161-8.

Therapeutics Initiative. COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? *Therapeutics Letter* 43 Nov/Dec/Jan 2001-02.

Therapeutics Initiative. Cyclooxygenase-2 inhibitor update. *Therapeutics Letter* 2002; 48.

<http://www.ti.ubc.ca>
 Therapeutics Initiative. Selective COX-2 inhibitors: are they safer NSAIDs? Therapeutics Letter 39 January/February 2001.
 Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. Lancet 2004;364:639-40.
 US Food and Drug Administration. Medical Officer Review. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2.htm>
 US Food and Drug Administration. Medical Officer Review. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm>
 van Driel M, Chevalier P, Janssens I. AINS Cox 2 sélectifs: évaluation après cinq ans. Minerva F 2003; 2:148-151.
 Weir MR, Sperling RS, Reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. Am Heart J 2003;146:591-604.
 Whelton A, Maurath C J, Verburg KM, Geis GS. Renal safety tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. American Journal of Therapeutics 2000; 7:159-175.
 White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz B. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. Am J Cardiol 2002;89:425-430.
 Wolfe F, Zhao S, Reynolds M, Pettitt D. Blood pressure destabilization edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. J Rheumatol 2004; 31:1143-1151.
 Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. CMAJ 2002; 167:1131-1137."

Diezelfde dag wordt een soortgelijke beslissing genomen in verband met de farmaceutische specialiteit Celebrex. Tegen deze beslissing is een beroep tot nietigverklaring ingesteld dat ingeschreven is onder het nummer G./A. 165.601/VI-16.993 en dat heeft geleid tot arrest nr. 199.377 van 7 januari 2010 waarbij de afstand wordt toegewezen.

11. Op 8 augustus 2005 heeft de verwerende partij een besluit uitgevaardigd tot wijziging van de lijst gevoegd bij het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.

Artikel 1, 4/, 23), van dit besluit schrapt de paragrafen 290 en 292 uit deze lijst;

Overwegende dat de verwerende partij in haar laatste memorie aanvoert dat het enige, geldig gezegelde beroep gericht is tegen de individuele beslissing van 1 juli 2005, die "opgegaan" is in het voornoemde ministerieel besluit van 8 augustus 2005, dat doordat dit besluit uitgevaardigd is, de eerste beslissing een voorbereidende handeling is geworden zodat het beroep niet-ontvankelijk is;

Overwegende dat de verzoekende vennootschap in haar laatste memorie terecht aanvoert dat de verwerende partij een enkele beslissing heeft genomen, maar dat deze "zowel individueel (brief van 1 juli 2005 bestemd voor de verzoekende partij) als in de vorm van een reglementair besluit geformaliseerd is (wijziging van de lijst bij ministerieel besluit van 8 augustus 2005). De administratieve overheid, in casu de verwerende partij [...] heeft dus geen twee afzonderlijke handelingen gesteld, heeft geen tweemaal gebruik gemaakt van haar beoordelingsbevoegdheid, maar heeft door middel van een enkel besluitvormingsproces deze dubbele beslissing, met een reglementair aspect en een individueel aspect, genomen"; dat het beroep, hoewel het ten belope van 175 euro is gezegd, derhalve ontvankelijk is;

Overwegende, ambtshalve, dat de wetgeving op het gebruik der talen in bestuurszaken te maken heeft met de openbare orde; dat de administratieve overheden, wanneer ze een bestuurshandeling stellen, zich van een van de in België erkende officiële talen moeten bedienen, namelijk het Nederlands, het Frans of het Duits; dat de beslissing die vervat is in de brief van 1 juli 2005 en die gemotiveerd is door verwijzing naar twee adviezen van de EMEA die in het Engels gesteld zijn en als zodanig weergegeven zijn, derhalve de wetten op het gebruik der talen in bestuurszaken schendt; dat de verwerende partij in haar laatste memorie vergeefs betoogt dat de vaststelling van zulk een onregelmatigheid haar zou verplichten dezelfde beslissing te nemen en er hierbij op toe te zien dat de referentie die in de motivering vervat is vergezeld gaat van een vertaling in het Frans, zodat de verzoekende partij geen belang heeft bij het middel; dat weliswaar volgens artikel 58, derde lid, van de wetten op het gebruik der talen in bestuurszaken, gecoördineerd op 18 juli 1966, handelingen of reglementen waarvan de nietigheid wegens hun onregelmatige vorm is vastgesteld, door de overheid waarvan zij uitgaan worden vervangen in een regelmatige vorm, en die vervanging uitwerking heeft op de datum van de vervangen handeling of het vervangen reglement; dat de wetgever niettemin in het tweede lid van dezelfde bepaling heeft voorgeschreven dat de nietigheid van bestuurshandelingen en verordeningen die, naar de vorm of de inhoud, strijdig zijn met de bepalingen van diezelfde wetten, vastgesteld wordt op verzoek van iedere belanghebbende, naargelang van het geval en de rangorde van hun respectieve bevoegdheden, door de toezichthoudende overheid, de hoven en rechtbanken of de Raad van State; dat aangezien het belang van de verzoekende partij bij het beroep zelf niet in twijfel wordt getrokken, haar belang bij het middel niet kan worden betwist; dat er evenwel grond is om de overige middelen van het verzoekschrift te onderzoeken, aangezien ze tot een ruimere nietigverklaring kunnen leiden;

Overwegende dat de verzoekende partij een middel, het derde van het verzoekschrift, ontleent "aan schending van de artikelen 10 en 11 van de Grondwet en van het algemene beginsel van gelijke behandeling; met toepassing van artikel 159 van de Grondwet, aan onwettigheid van artikel 78 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, en aan machtsoverschrijding"; dat ze aanvoert dat bij de bestreden beslissingen een groepsgewijze herziening wordt doorgevoerd inzake een schrapping uit de lijst van de vergoedbare medicijnen, in een geval waarin de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) geen gemotiveerd voorlopig voorstel heeft gedaan, dat deze beslissingen genomen zijn door de minister van Sociale Zaken, zonder dat zij vooraf is gehoord of, op zijn minst, zonder dat zij haar opmerkingen kenbaar heeft kunnen maken over de bedoelingen van de minister om de groep van de COX-2 selectieve NSAID's uit de lijst van terugbetaalbare geneesmiddelen te schrappen, dat in alle andere gevallen van aanvragen om terugbetaling, van wijzigingen van de nadere regels voor de terugbetaling, van individuele herzieningen of van groepsgewijze herzieningen van de lijst van specialiteiten, de farmaceutische ondernemingen het recht hebben om hun opmerkingen te maken, dat dit ook moet gelden voor schrapping uit de lijst, dat de artikelen 10 en 11 van de Grondwet en het algemene beginsel van gelijke behandeling vereisen dat, zelfs wanneer er geen voorlopig voorstel van de CTG is, de minister van Sociale Zaken niet alleen kan beslissen over de schrapping van een groep uit de lijst zonder, vooraf, aan de betrokken farmaceutische ondernemingen het recht te hebben verleend om hun opmerkingen kenbaar te maken;

Overwegende dat de verwerende partij in haar memorie van antwoord in de eerste plaats betoogt dat het middel niet-ontvankelijk is in zoverre daarin de wettigheid wordt betwist van een bestuurshandeling die losstaat van de bestreden handeling, in casu artikel 78 van het koninklijk besluit van 21 december 2001, dat het niet aangeeft in welk opzicht deze bepaling onwettig zou zijn, dat verzoekster geen belang heeft bij het middel doordat ze lid is van de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie (AVGI), die op 20 en 29 juni 2005 haar opmerkingen aan de minister van Sociale Zaken heeft medegedeeld; dat ze, in de tweede plaats, aanvoert dat het middel niet gegrond is, dat ze in haar antwoord op het tweede middel erop gewezen heeft dat haar beslissing steunde op motieven van volksgezondheid en begroting, dat de minister zich heeft uitgesproken na volledig te zijn ingelicht, dat meer dan zestig adviezen en studies haar beslissing rechtvaardigen, dat deze gaat in de zin die verdedigd wordt door alle

leden van de CTG die aan de besprekingen hebben deelgenomen, dat de naleving van het beginsel Audi alteram partem vergt dat de overheid zich met volledige kennis van zaken uitspreekt, zodat wanneer de feiten zonder meer en onmiddellijk kunnen worden vastgesteld, ze er niet toe gehouden is de betrokken partijen te horen, dat de overheid, door zich te baseren op een zestigtal adviezen en studies, met kennis van zaken heeft gehandeld, en verzoekster niet meer hoefde te horen, dat de bestreden handelingen een algemene draagwijdte hebben zodat het onredelijk zou zijn te betogen dat de verwerende partij elke betrokkene moest horen, dat ze in kennis was gesteld en het standpunt kende van de vereniging zonder winstoogmerk AVGI, die alle betrokken farmaceutische ondernemingen verenigt, dat ze dus niet heeft nagelaten kennis te nemen van de stellingen van deze ondernemingen en dat dezelfde procedure en regeling zijn toegepast op alle farmaceutische bedrijven;

Overwegende dat de verwerende partij in haar laatste memorie aanvoert dat artikel 35*bis*, § 4, derde lid en volgende, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, zoals het van kracht was op de datum van de bestreden handeling, inzonderheid bepaalde dat "indien, in het kader van een groepswijze herziening, het voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen niet wordt geformuleerd binnen de door de minister vastgestelde termijn, (...) het voorstel geacht (wordt) gegeven te zijn", dat deze bepaling ingevoegd is bij artikel 60 van de wet van 27 april 2005 betreffende de beheersing van de begroting van de gezondheidszorg en houdende diverse bepalingen inzake gezondheid, dat ze een vermoeden dat een advies is bezorgd invoert, dat aangezien de wet stelt dat een advies geacht wordt gegeven te zijn, de minister de plicht heeft een beslissing te nemen, dat de aangevoerde discriminatie het gevolg is van het vermoeden waarvan sprake is in artikel 35*bis*, § 4, van de voormelde wet van 14 juli 1994 en dat er geen grond is om de toepassing van artikel 78 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 te weigeren;

Overwegende dat met het onderzochte middel verzoekster de minister verwijt de specialiteit Arcoxia uit de lijst van terugbetaalbare specialiteiten te schrappen door middel van een procedure bepaald bij artikel 78 van het koninklijk besluit van 21 december 2001, welk artikel onwettig zou zijn omdat het niet bepaalt dat de betrokken farmaceutische onderneming vooraf moet worden gehoord of, op zijn minst, in staat moet worden gesteld haar opmerkingen kenbaar te maken;

Overwegende dat de verwerende partij niet betwist dat de regel Audi alteram partem in principe van toepassing was op de schrapping van Arcoxia

uit de lijst van de terugbetaalbare specialiteiten; dat bovendien zulk een schrapping voor de verzoekende partij als een economisch zware maatregel kan worden beschouwd; dat deze terecht aanvoert dat de opmerkingen van de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, die aan de bestreden beslissing voorafgaan, de verwerende partij niet vrijstelden van de verplichting de verzoekende partij zelf te horen of haar in staat te stellen haar eigen opmerkingen te maken; dat de verwerende partij zich vergeefs beroept op artikel 35*bis*, § 4, derde lid en volgende, van de wet van 14 juli 1994, aangezien het middel niet ontleend wordt aan het ontbreken van een advies van de CTG; dat ze bovendien vergeefs betoogt dat ze in casu er niet toe gehouden was verzoekster te horen, aangezien ze perfect in kennis gesteld was door de wetenschappelijke adviezen en de opmerkingen van de AVGI die ze had ontvangen; dat behalve in spoedeisende gevallen de bestuursoverheid zich niet eenzijdig mag onttrekken aan de naleving van het algemene rechtsbeginsel Audi alteram partem, door aan te voeren dat ze voldoende ingelicht is, terwijl dit beginsel precies tot doel heeft haar te verplichten na te gaan of dit wel degelijk zo is; dat de door de verwerende partij verdedigde interpretatie erop neerkomt dat het algemene beginsel volledig wordt uitgehold; dat zonder dat behoeft te worden onderzocht of, zoals de verzoekende partij betoogt, artikel 78 van het koninklijk besluit van 21 december 2001 onwettig is omdat het niet uitdrukkelijk bepaalt dat, vóór de schrapping van een farmaceutische specialiteit uit de lijst van de terugbetaalbare geneesmiddelen de betrokkene had moeten worden gehoord of nog of het artikel door hetzelfde gebrek, al dan niet in strijd is met de artikelen 10 en 11 van de Grondwet, de verzoekende partij die de uit de lijst geschrapte farmaceutische specialiteit in de handel brengt, vooraf had moeten worden gehoord of in staat had moeten worden gesteld haar opmerkingen kenbaar te maken; dat het middel gegrond is in zoverre het ontleend wordt aan schending van het beginsel Audi alteram partem,

B E S L U I T :

Artikel 1.

Vernietigd worden:

- de beslissing van de minister van Sociale Zaken, vervat in een brief d.d. 1 juli 2005, om de vijf specialiteiten Arcoxia, in de handel gebracht door de vennootschap naar Nederlands recht MERCK SHARP & DOHME BV, uit de lijst van terugbetaalbare geneesmiddelen te schrappen;
- artikel 1, 4/, 23), van het ministerieel besluit van 8 augustus 2005 tot wijziging van de lijst gevoegd bij het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, in zoverre het in hoofdstuk IV-B van deze lijst paragraaf 292 schrapt.

Artikel 2.

Dit arrest zal bij uittreksel in het Belgisch Staatsblad worden bekendgemaakt.

Artikel 3.

De kosten, bepaald op 175 euro, komen ten laste van de verwerende partij.

Aldus uitgesproken te Brussel, in openbare terechtzitting van de VIe kamer, op negen februari tweeduizend tien door:

mevr.	DAURMONT,	kamervoorzitter,
de hr.	LEWALLE,	staatsraad,
mevr.	DEBROUX,	staatsraad,
mevr.	HUGÉ,	griffier.

De Griffier

De Voorzitter

C. HUGÉ

O. DAURMONT

VERTALING OVEREENKOMSTIG ARTIKEL 63,
EERSTE LID, VAN DE WETTEN OP DE RAAD VAN STATE,
GECOÖRDINEERD OP 12 JANUARI 1973.