

CONSEIL D'ETAT, SECTION DU CONTENTIEUX ADMINISTRATIF.

A R R E T

n° 200.641 du 9 février 2010

G./A.165.717/VI-16.996

En cause : **la société de droit néerlandais
MERCK SHARP & DOHME B.V.,**

ayant élu domicile chez
Me Xavier LEURQUIN et
Michel KAISER, avocats,
avenue Tedesco, n° 7,
1160 Bruxelles,

contre :

l'Etat belge, représenté par la Vice-Première
Ministre et Ministre des Affaires sociales et de
la Santé publique, chargée de l'Intégration sociale,

ayant élu domicile chez
Mes Luc DEPRE et
Pierre SLEGERS, avocats,
chaussée de La Hulpe, n° 178,
1170 Bruxelles.

LE CONSEIL D'ETAT, VI^e CHAMBRE,

Vu la requête introduite le 30 août 2005 par la société de droit néerlandais
MERCK SHARP & DOHME B.V. qui demande l'annulation de :

- " - la décision du Ministre des Affaires Sociales, contenue dans une lettre datée du 1^{er} juillet 2005, de retirer les cinq spécialités ARCOXIA, commercialisées par la requérante, de la liste des médicaments remboursables [...].
- l'arrêté ministériel du 8 août 2005, modifiant la liste jointe à l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, en ce que au chapitre IV-B, point 23, le § 292 est supprimé (cf. annexe, Moniteur belge du 19.08.2005, éd. 2, p. 36497)";

Vu les mémoires en réponse et en réplique régulièrement échangés;

Vu le rapport de M. DELVAX, Auditeur au Conseil d'Etat;

Vu la notification du rapport aux parties et les derniers mémoires;

Vu l'ordonnance du 8 janvier 2010, notifiée aux parties, fixant l'affaire à l'audience du 3 février 2010;

Entendu, en son rapport, M. LEWALLE, Conseiller d'Etat;

Entendu, en leurs observations, Me Sarah BEN MESSAOUD, loco Me Xavier LEURQUIN, avocat, comparaissant pour la partie requérante et Me Pierre SLEGERS, avocat, comparaissant pour la partie adverse;

Entendu, en son avis partiellement conforme, M. DELVAX, Auditeur;

Vu le titre VI, chapitre II, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973;

Considérant que les faits utiles à l'examen de la requête sont les suivants :

1. La requérante commercialise la spécialité pharmaceutique Arcoxia 60 mg, 90 mg et 120 mg dans différents conditionnements.

Il s'agit d'un anti-inflammatoire classé dans le groupe des AINS COX-2 sélectifs (anti-inflammatoires non-stéroïdiens).

2. Sur les six conditionnements existant, cinq ont été inscrits dans le chapitre IV-B, paragraphe 292, de la liste des médicaments remboursables annexée à l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques.

3. Le 22 décembre 2004, le ministre des Affaires sociales a saisi la commission de remboursement des médicaments (C.R.M.) d'une demande de révision par groupes pour les AINS COX-2 et a demandé la communication d'une proposition provisoire pour le 31 mars 2005.

Le ministre y indiquait qu'il convenait de tenir compte des récentes données scientifiques concernant le risque cardio-vasculaire du rofecoxib et du celecoxib; la commission était invitée à indiquer si le remboursement des AINS COX-2

était encore souhaitable; dans l’affirmative, les critères de remboursement devaient être adaptés afin de garantir les patients contre les risques cardio-vasculaires, la révision par groupes devant, par ailleurs, avoir un impact budgétaire positif.

Cette demande a été reçue le 4 janvier 2005, date de départ du délai prévu par la réglementation pour les diverses étapes procédurales.

4. Le 23 février 2005, le président de la commission de remboursement des médicaments a adressé au ministre un courrier dans lequel il demandait un report de deux mois pour communiquer la proposition provisoire, ce afin de pouvoir utiliser les données scientifiques disponibles, des recommandations de la réunion de consensus et des avis de la Food and Drug Administration, en abrégé F.D.A., américaine et de l’European Medicines Agency, en abrégé EMEA, européenne sur le sujet, disponibles à la fin du mois de mars.

5. Le 7 mars 2005, le ministre a répondu au président de la commission de remboursement des médicaments qu’il marquait son accord sur la prolongation du délai de formulation d’une proposition provisoire, pour autant que le délai réglementaire de 120 jours pour l’adresser aux entreprises concernées fût respecté.

6. Le 31 mars 2005 et le 12 avril 2005, le groupe de travail institué au sein de la commission de remboursement des médicaments s’est réuni et a examiné le dossier.

7. Le 26 avril 2005, la commission de remboursement des médicaments a examiné la demande du ministre, mais n’a pu formuler aucune proposition, faute d’obtention du quorum de vote requis.

8. Le 10 mai 2005, la commission de remboursement des médicaments a informé le ministre qu’elle n’avait pas été en mesure de formuler une proposition provisoire dans le délai de 120 jours fixé par lui.

A ce courrier étaient joints un extrait du procès-verbal de la réunion de la commission de remboursement des médicaments du 26 avril 2005 et les rapports établis par le groupe de travail ad hoc les 31 mars et 12 avril 2005 ainsi que la proposition finale de celui-ci.

9. Les 20 mai et 28 juin 2005, l'association sans but lucratif Association Générale de l'Industrie du Médicament a adressé à la partie adverse un courrier contenant un certain nombre d'objections à une modification des modalités de remboursement des AINS sélectifs de la COX-2.

10. Le 1^{er} juillet 2005, la partie adverse a adressé le courrier suivant à la partie requérante :

" Révision par groupes des AINS COX-2 sélectifs

Spécialités : ARCOXIA compr. 28 x 60 mg
ARCOXIA compr. 98 x 60 mg
ARCOXIA compr. 28 x 90 mg
ARCOXIA compr. 98 x 90 mg
ARCOXIA compr. 28 x 120 mg

Notification

Madame,

Conformément aux dispositions de l'article 78 de l'AR du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, je vous fais part de ma décision relative à la révision par groupes des AINS COX-2 sélectifs.

Vu ma demande de révision par groupes du 4 janvier 2005 et à défaut de proposition définitive motivée de la CRM conformément à la procédure décrite aux articles 72 et suivants de l'AR susmentionné, je prends la décision de supprimer les spécialités appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 de la liste des médicaments remboursables.

MOTIVATION

J'ai demandé à la Commission de Remboursement des Médicaments d'effectuer une révision de groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 en tenant particulièrement compte des données récentes concernant le risque cardio-vasculaire de ces produits. La CRM n'est cependant pas parvenue à trouver une majorité en son sein pour me transmettre une proposition motivée concernant une modification du remboursement de cette classe de médicaments.

Après réexamen des indications enregistrées de ces spécialités et les conditions de remboursement actuelles, et après avoir pris connaissance de la littérature, particulièrement concernant les effets indésirables (voir références en annexe), et tenant compte des avis

- formulés par l'EMA (Public Statement EMA 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.»

- formulés par l'EMA

(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.»

je constate que le risque cardio-vasculaire accru des anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 résultant en une diminution substantielle de la valeur thérapeutique de ces produits versus le paracétamol non remboursable et les anti-inflammatoires non sélectifs de la COX-2 remboursables ne justifie plus les dépenses pour cette classe de médicaments.

Dès lors, j'ai décidé de retirer ces anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 de la liste des médicaments remboursables.

La liste sera adaptée et l'adaptation de la liste entrera en vigueur le premier jour du mois qui suit l'expiration d'un délai de dix jours prenant cours le jour suivant sa publication au Moniteur belge.

En vertu de la loi, un recours en annulation peut être introduit dans un délai de 60 jours, au moyen d'un envoi recommandé à la poste, auprès du Conseil d'Etat de Belgique, rue de la Science 33, à 1040 Bruxelles. La requête doit être datée et comporter les noms, la qualité, le domicile ou le siège de la partie demanderesse, l'objet du recours, une description des faits et des moyens, les noms et le siège de

la partie adverse. La procédure en vigueur pour la section administration du Conseil d'Etat est fixée dans l'arrêté du Régent du 23 août 1948.

[...]

Références

- 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, Gutthaus 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 (NNSAIDs) 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](http://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 and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1111-1115.

Ray WA, Stein M, Daugherty JR, Hall K, Aronoff 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, Ehrsam 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 or 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 and 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."

Le même jour, une décision similaire a été adoptée à propos de la spécialité pharmaceutique Celebrex. Cette décision a fait l'objet d'un recours en annulation inscrit sous le numéro G./A.165.601/VI-16.993 qui a abouti à un arrêt n/ 199.377 du 7 janvier 2010 décrétant le désistement.

11. Le 8 août 2005, la partie adverse a adopté un arrêté modifiant la liste jointe à l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions

en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques.

L'article 1^{er}, 4/, 23), de cet arrêté supprime les paragraphes 290 et 292 de cette liste;

Considérant que, dans son dernier mémoire, la partie adverse fait valoir que le seul recours valablement timbré est dirigé contre la décision individuelle du 1^{er} juillet 2005, laquelle a été "absorbée" par l'arrêté ministériel du 8 août 2005 précité, que dès lors que cet arrêté a été adopté, la première décision est devenue un acte préparatoire en manière telle que le recours est irrecevable;

Considérant que, dans son dernier mémoire, la partie requérante fait valoir, à juste titre, que la partie adverse a pris une seule décision, mais que celle-ci "a fait l'objet à la fois d'une formalisation de type individuel (la lettre du 1^{er} juillet 2005 destinée à la requérante) et d'une formalisation à portée réglementaire (la modification de la liste par arrêté ministériel du 8 août 2005). L'autorité administrative, en l'occurrence la partie adverse [...] n'a donc pas posé deux actes distincts, n'a pas fait usage de son pouvoir d'appréciation à deux reprises mais a adopté cette double décision, ayant un aspect réglementaire et un aspect individuel, par un seul processus décisionnel"; que le recours, quoique timbré à concurrence de 175 euros, est dès lors recevable;

Considérant, d'office, que la législation sur l'emploi des langues en matière administrative touche à l'ordre public; que les autorités administratives doivent, lorsqu'elles accomplissent un acte administratif, faire usage d'une des langues officielles reconnues en Belgique, à savoir le français, le néerlandais ou l'allemand; que la décision contenue dans la lettre du 1^{er} juillet 2005 et motivée par référence à deux avis de l'EMEA rédigés en anglais et reproduits tels quels viole dès lors les lois sur l'emploi des langues en matière administrative; que c'est en vain que, dans son dernier mémoire, la partie adverse soutient que le constat d'une telle irrégularité l'obligerait à refaire la même décision en veillant à ce que la référence incluse dans la motivation soit accompagnée d'une traduction en langue française, en manière telle que la requérante n'a pas intérêt au moyen; que, sans doute, selon l'article 58, alinéa 3, des lois sur l'emploi des langues en matière administrative, coordonnées le 18 juillet 1966, les actes ou règlements dont la nullité a été constatée en raison d'irrégularités quant à la forme sont remplacés en forme régulière par l'autorité dont ils émanent et que ce remplacement sortit ses effets à la date de l'acte ou du règlement remplacé; que le

législateur n'en a pas moins prévu, à l'alinéa 2 de la même disposition, que la nullité des actes et règlements administratifs contraires, quant à la forme ou quant au fond, aux dispositions de ces mêmes lois est constatée à la requête de toute personne intéressée, selon le cas et l'ordre de leurs compétences respectives, par l'autorité de tutelle, les cours et tribunaux ou le Conseil d'Etat; que, l'intérêt de la partie requérante au recours lui-même n'étant pas mis en doute, son intérêt au moyen ne peut être contesté; qu'il y a lieu toutefois d'examiner les autres moyens de la requête qui pourraient conduire à une annulation aux effets plus étendus;

Considérant que la partie requérante prend un moyen, le troisième de la requête, "de la violation des articles 10 et 11 de la Constitution et du principe général d'égalité de traitement; par application de l'article 159 de la Constitution, de l'illégalité de l'article 78 de l'arrêté royal du 22 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques et de l'excès de pouvoir"; qu'elle fait valoir que les décisions attaquées procèdent à une révision par groupes concernant une suppression de la liste des médicaments remboursables, dans un cas où la commission de remboursement des médicaments (C.R.M.) n'a pas fait de proposition provisoire motivée, que ces décisions ont été prises par le ministre des Affaires sociales sans qu'elle ait été entendue au préalable ou, à tout le moins, sans qu'elle ait pu faire connaître ses observations sur les intentions ministérielles de suppression du groupe des AINS COX 2 sélectifs de la liste des médicaments remboursables, que dans tous les autres cas de demandes de remboursement, de modifications des modalités de remboursement, de révisions individuelles ou par groupes de la liste des spécialités, les sociétés pharmaceutiques sont en droit de faire valoir leurs observations, qu'il doit en être de même en cas de suppression de la liste, que les articles 10 et 11 de la Constitution et le principe général d'égalité de traitement exigent que, même en l'absence d'une proposition provisoire de la C.R.M., le ministre des Affaires sociales ne puisse décider seul de la suppression d'un groupe de la liste sans avoir, au préalable, donné le droit aux sociétés pharmaceutiques concernées de faire valoir leurs observations;

Considérant que, dans son mémoire en réponse, la partie adverse soutient, en premier lieu, que le moyen est irrecevable en ce qu'il critique la légalité d'un acte administratif distinct de l'acte attaqué, en l'occurrence l'article 78 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001, qu'il n'indique pas en quoi cette disposition serait illégale, que la requérante n'a pas intérêt au moyen dès lors qu'elle est membre de l'Association Générale de l'Industrie du Médicament (AGIM), laquelle a communiqué ses

observations au ministre des Affaires sociales les 20 et 29 juin 2005; qu'elle énonce, en second lieu, que le moyen n'est pas fondé, que dans sa réponse au deuxième moyen, elle a précisé que sa décision reposait sur des motifs de santé publique et budgétaires, que le ministre s'est prononcé après avoir été informé de manière complète, que plus de soixante avis et études justifient sa décision, que celle-ci va dans le sens défendu par l'ensemble des membres de la C.R.M. qui ont participé aux discussions, que le respect du principe Audi alteram partem implique que l'autorité statue en pleine connaissance de cause, de sorte que lorsque les faits peuvent être constatés simplement et directement, elle n'est pas tenue d'entendre les parties concernées, qu'en s'appuyant sur une soixantaine d'avis et études, l'autorité a agi en connaissance de cause et qu'elle ne devait plus entendre la requérante, que les actes attaqués ont une portée générale en sorte qu'il serait déraisonnable de soutenir que la partie adverse devait entendre chaque personne concernée, qu'elle était informée et connaissait le point de vue de l'association sans but lucratif AGIM, qui regroupe toutes les sociétés pharmaceutiques intéressées, qu'elle n'a donc pas négligé de prendre connaissance des thèses de ces sociétés et que la même procédure et le même régime ont été appliqués à toutes les firmes pharmaceutiques;

Considérant que, dans son dernier mémoire, la partie adverse fait valoir que l'article 35bis, § 4, alinéas 3 et suivants, coordonnée le 14 juillet 1994, relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, tel qu'en vigueur à la date de l'acte attaqué, prévoyait notamment que "si, dans le cadre d'une révision par groupes, la proposition de la Commission de remboursement des médicaments n'est pas formulée dans le délai imparti par le ministre, la proposition est censée avoir été donnée", que cette disposition a été introduite par l'article 60 de la loi du 27 avril 2005 relative à la maîtrise du budget des soins de santé et portant diverses dispositions en matière de santé, qu'elle instaure une présomption de transmission d'avis, que la loi affirmant qu'un avis est réputé donné, le ministre a le devoir de prendre une décision, que la discrimination alléguée découle de la présomption de l'article 35bis, § 4, de la loi du 14 juillet 1994 précitée et qu'il n'y a pas lieu de refuser l'application de l'article 78 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001;

Considérant que, par le moyen examiné, la requérante reproche au ministre d'avoir décidé de supprimer la spécialité Arcoxia de la liste des spécialités remboursables par le biais d'une procédure prévue à l'article 78 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001, lequel serait illégal faute de prévoir que la société pharmaceutique concernée doit être préalablement entendue ou, à tout le moins, mise en mesure de faire valoir ses observations;

Considérant que la partie adverse ne conteste pas que la règle Audi alteram partem était applicable, en principe, à la suppression de l'Arcoxia de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables; qu'au demeurant, une telle suppression peut être considérée comme une mesure économiquement grave pour la partie requérante; que c'est à juste titre que celle-ci fait valoir que les observations de l'Association Générale de l'Industrie du Médicament, préalables à la décision attaquée, ne dispensaient pas la partie adverse de l'obligation d'entendre la partie requérante elle-même ou de lui permettre de faire valoir ses propres observations; que c'est en vain que la partie adverse se réclame de l'article 35bis, § 4, alinéas 3 et suivants, de la loi du 14 juillet 1994, le moyen n'étant pas pris du défaut d'avis de la C.R.M.; que c'est encore en vain qu'elle soutient qu'en l'espèce, elle n'était pas tenue d'entendre la requérante, puisqu'elle était parfaitement informée par les avis scientifiques et les observations de l'AGIM qu'elle avait recueillis; que, hors le cas d'urgence, il ne peut appartenir à l'autorité administrative de se dispenser unilatéralement de respecter le principe général de droit Audi alteram partem, en alléguant qu'elle est suffisamment informée, alors que ce principe a précisément pour objet de l'obliger à vérifier s'il en est bien ainsi; que l'interprétation soutenue par la partie adverse revient à vider le principe général de sa portée; que, sans avoir à examiner si, comme le soutient la partie requérante, l'article 78 de l'arrêté royal du 21 décembre 2001 est illégal parce qu'il ne prévoit pas expressément qu'avant toute suppression d'une spécialité pharmaceutique de la liste des médicaments remboursables ou encore si, par le même défaut, il viole ou non les articles 10 et 11 de la Constitution, la partie requérante qui commercialise la spécialité pharmaceutique supprimée de la liste aurait dû, au préalable, être entendue ou mise en mesure de faire valoir ses observations; que le moyen est fondé en ce qu'il est pris de la violation du principe Audi alteram partem,

D E C I D E :

Article 1^{er}.

Sont annulés :

- la décision du ministre des Affaires Sociales, contenue dans une lettre datée du 1^{er} juillet 2005, de retirer les cinq spécialités Arcoxia, commercialisées par la société de droit néerlandais MERCK SHARP & DOHME B.V. de la liste des médicaments remboursables;

- l'article 1^{er}, 4^o, 23), de l'arrêté ministériel du 8 août 2005, modifiant la liste jointe à l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans

le coût des spécialités pharmaceutiques, en ce qu'il supprime le § 292 du chapitre IV-B de cette liste.

Article 2.

Le présent arrêt sera publié par extrait au Moniteur belge.

Article 3.

Les dépens, liquidés à la somme de 175 euros, sont mis à la charge de la partie adverse.

Ainsi prononcé à Bruxelles, en audience publique de la VI^e chambre, le neuf février deux mille dix par :

M^{me} DAURMONT,
M. LEWALLE,
M^{mes} DEBROUX,
HUGÉ,

Président de chambre,
Conseiller d'Etat,
Conseiller d'Etat,
Greffier.

Le Greffier,

Le Président,

C. HUGÉ.

O. DAURMONT.