



RAAD VAN STATE
afdeling Wetgeving

CONSEIL D'ÉTAT
section de législation

advies 74.393/3
van 29 september 2023

avis 74.393/3
du 29 septembre 2023

over

sur

een ontwerp van koninklijk
besluit 'houdende vaststelling
van de voorwaarden voor het
voorschrijven en de aflevering
van fenfluramine'

un projet d'arrêté royal 'fixant
les conditions de prescription
et de délivrance de la
fenfluramine'

Op 28 augustus 2023 is de Raad van State, afdeling Wetgeving, door de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid verzocht binnen een termijn van dertig dagen, verlengd tot 29 september 2023, een advies te verstrekken over een ontwerp van koninklijk besluit 'houdende vaststelling van de voorwaarden voor het voorschrijven en de aflevering van fenfluramine'.

Het ontwerp is door de derde kamer onderzocht op 26 september 2023. De kamer was samengesteld uit Jeroen VAN NIEUWENHOVE, kamervoorzitter, Koen MUYLLE en Toon MOONEN, staatsraden, Jan VELAERS, assessor, en Johan PAS, griffier.

Het verslag is uitgebracht door Rein THIELEMANS, eerste auditeur.

De overeenstemming tussen de Franse en de Nederlandse tekst van het advies is nagezien onder toezicht van Jeroen VAN NIEUWENHOVE, kamervoorzitter.

Het advies, waarvan de tekst hierna volgt, is gegeven op 29 september 2023.

*

Le 28 août 2023, le Conseil d'État, section de législation, a été invité par le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique à communiquer un avis dans un délai de trente jours, prorogé jusqu'au 29 septembre 2023, sur un projet d'arrêté royal 'fixant les conditions de prescription et de délivrance de la fenfluramine'.

Le projet a été examiné par la troisième chambre le 26 septembre 2023. La chambre était composée de Jeroen VAN NIEUWENHOVE, président de chambre, Koen MUYLLE et Toon MOONEN, conseillers d'État, Jan VELAERS, assesseur, et Johan PAS, greffier.

Le rapport a été présenté par Rein THIELEMANS, premier auditeur.

La concordance entre la version française et la version néerlandaise de l'avis a été vérifiée sous le contrôle de Jeroen VAN NIEUWENHOVE, président de chambre.

L'avis, dont le texte suit, a été donné le 29 septembre 2023.

*

1. Met toepassing van artikel 84, § 3, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, heeft de afdeling Wetgeving zich toegespitst op het onderzoek van de bevoegdheid van de steller van de handeling, van de rechtsgrond, alsmede van de vraag of aan de te vervullen vormvereisten is voldaan.

*

STREKKING VAN HET ONTWERP

2. Het voor advies voorgelegde ontwerp van koninklijk besluit strekt ertoe de aflevering en het voorschrijven van geneesmiddelen die fenfluramine of dexfenfluramine bevatten te regelen, ter vervanging van een verbod van de aflevering van deze geneesmiddelen. Dat verbod was ingesteld bij het koninklijk besluit van 11 juli 2001 ‘houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen die fenfluramine en/of dexfenfluramine bevatten’, dat wordt opgeheven bij artikel 3 van het ontwerp.

De aflevering is slechts toegestaan indien de geneesmiddelen worden voorgeschreven door een arts-specialist in de neurologie (artikel 1). Het voorschrijven is voorbehouden aan deze artsen en beperkt tot vergunde geneesmiddelen uitsluitend voor de indicaties waarvoor zij vergund zijn, geneesmiddelen die zijn bestemd voor een klinische proef uitgevoerd in overeenstemming met verordening (EU) nr. 536/2014¹ en geneesmiddelen onder de vorm van een magistrale bereiding met dezelfde samenstelling van werkzame stoffen als een vergund geneesmiddel, indien er een onbeschikbaarheid of een onderbreking van het in de handel brengen van dat geneesmiddel is en eveneens uitsluitend voor de indicaties waarvoor het geneesmiddel vergund is (artikel 2).

RECHTSGROND

3. Luidens de aanhef wordt de rechtsgrond voor het ontwerp gezocht in artikel 108 van de Grondwet en in artikel 12septies van de wet van 25 maart 1964 ‘op de geneesmiddelen’ (lees: op de geneesmiddelen voor menselijk gebruik).

3.1. Artikel 12septies, eerste lid, van de wet van 25 maart 1964 bepaalt dat de Koning in het belang van de volksgezondheid “alle andere nodige maatregelen” kan nemen, onder meer aangaande het afleveren en het voorschrijven van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.² Het beroep op een dergelijke algemene machtiging is evenwel niet aangewezen indien een andere, meer specifieke rechtsgrond voorhanden is.

¹ Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 ‘betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG’.

² Uit artikel 1, § 1, 1), van de wet van 25 maart 1964 vloeit immers voort dat de wet enkel betrekking heeft op geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Zo'n meer specifieke rechtsgrond is te vinden in artikel 3, § 2, eerste zin, van de wet van 25 maart 1964 (wat betreft de bepalingen inzake de aflevering van de geneesmiddelen) en in artikel 30, eerste lid, van de wet van 22 april 2019 'inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg' (wat betreft de bepalingen inzake het voorschrijven van de geneesmiddelen). Bij die bepalingen wordt de Koning immers gemachtigd om, enerzijds, de voorwaarden en regels vast te stellen inzake het bewaren, bereiden, ontvangen en afleveren van geneesmiddelen door personen gemachtigd geneesmiddelen af te leveren aan het publiek en, anderzijds, de inhoud en de modaliteiten van het voorschrijven te bepalen.

3.2. Volgens de gemachtigde wordt een beroep gedaan op de algemene uitvoeringsbevoegdheid van de Koning, vervat in artikel 108 van de Grondwet, om de volgende reden:

“Het KB van 11 juli 2001 houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen die fenfluramine en/of dexfenfluramine bevatten heeft als rechtsgrond artikel 7 van de geneesmiddelenwet, dat voorziet dat de Koning de aflevering van geneesmiddelen kan verbieden en bepaalt daartoe de voorwaarden. Er wordt in dat artikel nergens uitdrukkelijk voorzien dat en op welke manier zo'n verbod terug kan worden opgeheven, maar de mogelijkheid van het opleggen van een verbod impliceert dat men dit terug kan opheffen. De algemene uitvoeringsbevoegdheid kan hiertoe als rechtsgrond dienen.”

Voor het opheffen van het koninklijk besluit van 11 juli 2001 kan een beroep worden gedaan op dezelfde rechtsgrondbepaling als voor het invoeren ervan, namelijk artikel 7 van de wet van 25 maart 1964. Een beroep op de algemene uitvoeringsbevoegdheid zou enkel nodig zijn indien die wetsbepaling niet meer zou bestaan.

VORMVEREISTEN

4. Op de vraag of het ontwerp werd aangemeld bij de Europese Commissie op grond van richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 'betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij' antwoordde de gemachtigde dat er vooralsnog geen dergelijke aanmelding was gebeurd, maar dat men naar aanleiding van deze vraag tot het besluit is gekomen dat een dergelijke aanmelding inderdaad noodzakelijk is en dat dit zo snel mogelijk zal gebeuren.

De wachttermijn bepaald in artikel 6 van richtlijn (EU) 2015/1535 zal in elk geval in acht moeten worden genomen.

Indien de aan de Raad van State voorgelegde tekst ten gevolge van het vervullen van het voornoemde vormvereiste nog wijzigingen zou ondergaan,³ moeten de gewijzigde of toegevoegde bepalingen, ter inachtneming van het voorschrift van artikel 3, § 1, eerste lid, van de wetten op de Raad van State, aan de afdeling Wetgeving worden voorgelegd.

ALGEMENE OPMERKINGEN

5.1. In advies 30.474/3 van 24 oktober 2000 over een ontwerp dat heeft geleid tot het koninklijk besluit van 11 juli 2001, werd verwezen naar twee beschikkingen van de Europese Commissie van 9 maart 2000, waarbij aan de lidstaten de verplichting was opgelegd om de nationale vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die de stof ‘fentermine’ (beschikking C(2000) 452) of de stoffen ‘dexfenfluramine’ of ‘fenfluramine’ (beschikking C(2000) 573) bevatten, in te trekken.

De eerstgenoemde beschikking werd nietig verklaard bij een arrest van 26 november 2002 van het Gerecht van Eerste Aanleg⁴ omwille van de onbevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikking vast te stellen en omwille van de schending van artikel 11⁵ van richtlijn 65/65/EEG⁶ (bij gebreke van nieuwe wetenschappelijke informatie met betrekking tot de beoordeling van de werkzaamheid van de werkzame stoffen van een aantal van de betrokken geneesmiddelen, om terug te kunnen komen op de eerdere positieve beoordeling van de werkzaamheid van de betrokken stoffen in 1996).

De laatstgenoemde beschikking werd nietig verklaard bij een arrest van 28 januari 2003 van het Gerecht van Eerste Aanleg⁷ omwille van de onbevoegdheid van de Commissie om de bestreden beschikking vast te stellen, zonder een verdere inhoudelijke beoordeling van de beschikking.

Aan de Raad van State werden geen nieuwe beslissingen meegedeeld van de Europese Commissie over de betrokken geneesmiddelen of procedures die zijn gevoerd op grond van artikel 107^{decies} en volgende van richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 ‘tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

³ Namelijk andere wijzigingen dan diegene waarvan in dit advies melding wordt gemaakt of wijzigingen die ertoe strekken tegemoet te komen aan hetgeen in dit advies wordt opgemerkt.

⁴ Ger.EU 26 november 2002, *Artegodan GmbH*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 tot T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00 Arrest, ECLI:EU:T:2002:283.

⁵ Thans artikel 116 van richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 ‘tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik’.

⁶ Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 ‘betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten’.

⁷ Ger.EU 28 januari 2003, *Les Laboratoires Servier*, T-147/00 Arrest, ECLI:EU:T:2003:17.

5.2. Op de vraag hoe de ontworpen voorwaarden voor het voorschrijven en het afleveren van de betrokken geneesmiddelen kunnen worden verantwoord in het licht van het vrij verkeer van goederen (artikelen 34, 35 en 36 VWEU), antwoordde de gemachtigde als volgt:

“Het lijkt ons dat het vrij verkeer van goederen met de voorgestelde maatregelen niet onevenredig wordt beperkt. De mogelijkheid voor het in de handel brengen van geneesmiddelen en de mogelijkheid voor patiënten om zich te laten behandelen met deze geneesmiddelen worden met het ontwerp fors uitgebreid.

Geneesmiddelen worden in principe slechts vergund voor specifieke indicaties. Voor zover een geneesmiddel met (dex)fenfluramine rechtmatig is vergund, mag het worden afgeleverd, overeenkomstig de voorwaarden van die vergunning, waarvan de indicatie er dus een van is.

Het in stand houden van een beperking op off-label voorschrijven wordt op zich nog gerechtvaardigd door artikel 36 VWEU, dat voorziet dat beperkingen geoorloofd zijn in hoofde van de bescherming van de gezondheid en het leven van personen. Gelet op het feit dat het gebruik van geneesmiddelen met (dex)fenfluramine gepaard gaat met een zeker risico op ernstige bijwerkingen, waaronder de ontwikkeling van hartklepaandoeningen (valvulopathie) en de ontwikkeling van hoge bloeddruk in de longen (pulmonale arteriële hypertensie, PAH), lijkt een dergelijke beperking niet kennelijk onredelijk.

De aanleiding voor het ontwerp was de vergunning van het geneesmiddel Fintepla, dat specifiek is vergund voor de behandeling van patiënten met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, dewelke epileptische aanvallen vertonen die klassiek moeilijk te behandelen zijn en die gebaat kunnen zijn met dergelijke geneesmiddelen als andere therapieën op zichzelf minder effectief blijken. In die zin rechtvaardigen de voordelen die dit geneesmiddel kan bieden voor deze patiënten de risico's die samengaan met het gebruik van dit geneesmiddel.

Het voorschrijven en afleveren van deze geneesmiddelen zal veel minder verantwoord zijn als het wordt gebruikt om patiënten met overgewicht te helpen om af te vallen, een courante indicatie waarvoor fenfluramine in het verleden ook werd voorgeschreven.

Voor wat het afleveren betreft lijken er ons geen problemen te zijn aangezien de apotheker nog steeds een rechtmatig vergund geneesmiddel mag afleveren, zonder beperkingen. Bestaande beperkingen worden zelfs opgeheven.

Voor wat het voorschrijven betreft:

1° De beperking tot vergunde geneesmiddelen voor de indicaties waarvoor zij vergund zijn is verantwoord in het licht van wat hierboven werd uiteengezet.

2° Het bijkomend beperken tot het voorschrijven voor het gebruik in een klinische proef is als uitzondering verantwoord om de vooruitgang van de medisch-farmaceutische kennis niet te hinderen, wat eveneens in het belang van de volksgezondheid en het leven van personen is, in overeenstemming met artikel 36 VWEU

3° Het beperken, bij tekorten en onbeschikbaarheden, tot het voorschrijven van magistrale bereidingen met eenzelfde samenstelling van werkzame stoffen is verantwoord in het licht van de bescherming van de gezondheid en het leven van personen. Enerzijds mag de therapie van patiënten die behandeld werden met een vergund geneesmiddel niet plots onderbroken worden door een tekort of een onbeschikbaarheid van het geneesmiddel omdat dit ernstige gezondheidsrisico's met zich meebrengt (verergering van de epileptische aanvallen). Anderzijds is in dat geval een behandeling met een geneesmiddel dat eenzelfde kwalitatieve samenstelling heeft vereist omdat het gebruik van een geneesmiddel met een

dergelijke samenstelling voorzienbare risico's heeft op basis van wetenschappelijke evidentie die haar grond vindt in klinische studies waarop de beslissing tot het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van de vergunde geneesmiddelen is gestoeld, daar waar dit bij magistrale bereidingen met een andere samenstelling niet het geval is en de risico's dus niet voorzienbaar zijn. Ook hier is een beperking dus verantwoord in het licht van artikel 36 VWEU."

Wat betreft de voorwaarde dat de betrokken geneesmiddelen moeten worden voorgeschreven door artsen-specialisten in de neurologie en niet door andere gezondheidszorgbeoefenaars, gaf de gemachtigde de volgende verantwoording:

"De behandeling van een bepaalde ziekte is over het algemeen niet voorbehouden aan een bepaald type specialist. Zo kan, omgekeerd ook, een neuroloog bijvoorbeeld eveneens patiënten met psychiatrische aandoeningen behandelen. De indicaties waarvoor het geneesmiddel Fintepla is vergund, de syndromen van Dravet en Lennox-Gastaut, zijn echter zeer ernstige en moeilijk behandelbare vormen van epilepsie, die gespecialiseerde kennis vereisen. Het is daarom niet onevenredig om te stellen dat het voorschrijven van dit medicijn wordt voorbehouden aan specialisten die het meest geschikt zijn en over de beste kennis ter zake beschikken, aangezien zij de beste inschatting kunnen maken van de kosten en baten die met het gebruik van het medicijn gepaard gaan voor de patiënt, rekening houdend met zijn concrete situatie. Dit is in de praktijk de neuroloog. Daarom is het aangewezen dat het voorschrijven aan hem wordt voorbehouden."

De gemachtigde gaf ten slotte nog de volgende toelichting over de afweging tussen de werkzaamheid enerzijds en de ernstige bijwerkingen anderzijds, voor de voormelde indicaties:

"Allereerst moet in het licht van de beoordeling door het Gerecht van Eerste Aanleg worden vermeld dat er in deze geen herziening of intrekking is van een voorgaande toelating, op basis van nieuwe wetenschappelijke evidentie. Het gebruik van fenfluramine voor obesitas was en blijft verboden. Het gebruik van deze stof voor deze indicatie is niet aan te raden gelet op het risicoprofiel en de negatieve kosten/batenanalyse. De beoordeling van het resultaat van deze afweging is niet veranderd sedert 2000. Het voorliggende ontwerp verandert dus concreet niets wat dat betreft.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft een wetenschappelijke analyse verricht in 1999 inzake geneesmiddelen die fenfluramine en dexfenfluramine bevatten (hoog gedoseerd: 15 mg of hoger per tablet) die bestemd en gebruikt werden in de behandeling van obesitas, dit ten gevolge van de melding van lidstaten dat ze de vergunning voor dergelijke geneesmiddelen hadden geschorst naar aanleiding van berichten over hartklepgebreken, detail beschikbaar via onderstaande link:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200003093427/anx_3427_nl.pdf

Specifiek werd besloten dat het gebruik van deze middelen als eetlustremmers bij obese patiënten een risico op primaire pulmonaire hypertensie met zich meebracht, evenals hartklepgebreken waarvoor potentieel chirurgisch ingrijpen vereist was. Een causaal verband werd waarschijnlijk geacht. Deze risico's stonden niet in verhouding met de beperkte baten die het middel met zich meebrengt voor deze patiënten.

Een uittreksel uit het rapport van het EMA vermeldt het volgende ter zake:

Gelet op alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid kan worden geconcludeerd:

- dexfenfluramine en fenfluramine in combinatie met een hypocalorisch dieet induceerden een groter gewichtsverlies dan een placebo. Het gemiddelde effect (het verschil tussen behandelde en placebo-patiënten) was ongeacht de behandelduur matig, nooit meer dan 3 of 4 kg. In de eenjarige INDEX-studie met dexfenfluramine waren de resultaten echter overtuigender wanneer gekeken word[t] naar 'responders', i.e. patiënten die ten minste 10% van hun oorspronkelijke gewicht waren kwijtgeraakt, hetgeen beschouwd wordt als een klinisch relevant gewichtsverlies gelet op de risicofactoren. Het percentage respondenten was in de dexfenfluramine-groep bijna tweemaal hoger dan in de placebogroep.

- een aanhoudend gewichtsverlies bij gebruik van dexfenfluramine of fenfluramine is aangetoond bij een behandelduur van 1 jaar.

- het gewichtsverlies ging niet gepaard met gedragsveranderingen.

- het gewichtsverlies veroorzaakte geen veranderingen in de vetverdeling; dergelijke veranderingen worden beschouwd als een cardiovasculaire risicofactor.

- de effecten op metabolische risicofactoren waren niet groter dan verwacht kon worden gezien het gewichtsverlies en konden niet uitsluitend toegeschreven worden aan dexfenfluramine en fenfluramine.

- gewichtstoename werd geobserveerd zodra de behandeling gestopt was.

De conclusie met betrekking tot de kosten-batenanalyse was:

Wat werkzaamheid betreft, kunnen dexfenfluramine en fenfluramine beschouwd worden geringe aangetoonde voordelen te hebben bij de behandeling van obesitas gedurende een jaar. Daar de behandeling van obesitas tot doel zou moeten hebben klinisch relevante cardiovasculaire risicofactoren, morbiditeit en mortaliteit te verminderen, zijn de effecten van dexfenfluramine en fenfluramine op deze parameters onduidelijk en waarschijnlijk niet-substantieel.

‘Gelet op het veiligheidsprofiel en de beperkte therapeutische werkzaamheid was het CPMP derhalve van mening dat de baten/risicoverhouding van de behandeling met dexfenfluramine en fenfluramine ongunstig is en adviseerde het de vergunningen voor het in de handel brengen van alle dexfenfluramine- en fenfluramine-bevattende geneesmiddelen in te trekken.’

Het advies tot intrekken van de vergunningen werd uitgebracht na het horen van de vergunninghouders die zelf een negatieve baten risicobalans voor deze geneesmiddelen in de indicatie van obesitas toegaven, en stelden dat meer data noodzakelijk waren. Deze data werden echter nooit aangeleverd (zie pagina 28 voorlaatste alinea van advies).

Samengevat: er zijn in de behandeling van obesitas geen data beschikbaar die een positieve baten risicobalans aantonen voor geneesmiddelen die fenfluramine en dexfenfluramine bevatten. Er zijn echter wel data beschikbaar die een negatieve baten risicobalans aantonen voor deze geneesmiddelen.

De sinds 2001 bestaande verbodsbepaling, die haar rechtsgrond vindt in de beschikking van de Europese Commissie C(2000) 573 van 9 maart 2000 en uitvoering in het KB dat gewijzigd wordt staat nog steeds, er is dus geen sprake van een positieve beoordeling voor het gebruik van fenfluramine als eetlustremmer, en dit op basis van het wetenschappelijk bewijs dat bestaat rond de bijwerkingen.

De vergunning die voor Fintepla werd afgeleverd houdt rekening met de wetenschappelijke afweging die destijds werd gemaakt, en probeert specifieke maatregelen te voorzien opdat het gebruik van dit geneesmiddel voor de behandeling van obesitas wordt voorkomen. Dit wordt gedaan door het opzetten van een programma voor gecontroleerde toegang, als extra risicobeperkende maatregel.

Zo vermeldt de wetenschappelijke bijsluiter bij de vergunning:

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Fintepla in de handel wordt gebracht een programma voor gecontroleerde toegang wordt geïmplementeerd ter voorkoming van off-labelgebruik voor gewichtsbeheersing bij obese patiënten, aangezien bekend is dat de baten/risicoverhouding voor deze patiëntengroep negatief is.

Het EPAR (European Public Assessment Report) vermeldt eveneens de voorwaarden opgelegd aan de lidstaten om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel Fintepla na te komen:

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the Member States

The Member States should ensure that all conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below are implemented:

Prior to launch of Fintepla, the Member States should agree with the marketing authorization holder (MAH) the content and format of the educational materials (EM) and the controlled access programme (CAP) including communication media, distribution modalities and any other aspects of the programme, with the National Competent Authorities (NCA).

The Member State where Fintepla is marketed should ensure that the MAH has implemented a CAP to prevent off-label use for weight management in obese patients, since the benefit-risk ratio in this population is known to be negative.

In addition, the CAP shall be implemented to confirm that prescribing physicians have been informed of the need for periodic cardiac monitoring in patients taking Fintepla due to the potential risk of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension.

Er kan volgens ons dus worden besloten dat een verbod ten eerste nodig is om de gezondheid van patiënten te vrijwaren.

Dit verbod is proportioneel gelet op de ernstige, potentieel levensbedreigende risico's die het gebruik van fenfluramine met zich kan meebrengen, daarbij ook rekening houdende met de al bij al beperkte baten die er mee gepaard gaan.

Het verbod is tenslotte niet onrechtmatig discriminatoir aangezien het maken van een onderscheid te rechtvaardigen is gelet op de zeer verschillende omstandigheden van het gebruik van dit geneesmiddel voor een moeilijk te behandelbare vorm van epilepsie, waar klinisch bewijs bestaat dat het geneesmiddel effectief is voor de behandeling waarbij het geneesmiddel ook slechts supplementair kan zijn aan het aanwenden van andere therapieën, en niet als eerste optie, en deze therapie klinisch bewezen effecten heeft die voldoende baten met zich meebrengen, die op hun beurt een zeer concrete verbetering teweegbrengen aan de gezondheid en de levenskwaliteit van de patiënt, die in verhouding staat met de risico's. Daartegenover staat dat het gebruik van Fintepla voor de behandeling van obesitas niet hetzelfde kosten-batenprofiel heeft, waarbij ik graag nogmaals verwijs naar wat hierboven is uiteengezet. Een verschil in behandeling is derhalve gerechtvaardigd."

Aangezien er blijkbaar geen nieuwe Europese beslissingen zijn die ruimere mogelijkheden inhouden aangaande het voorschrijven en afleveren van de betrokken geneesmiddelen, vermag België zelf de ontworpen beperkingen uitvaardigen. Uit de uitleg van de gemachtigde kan bovendien worden afgeleid dat de afweging tussen de werkzaamheid enerzijds en de ernstige bijwerkingen anderzijds, ertoe heeft geleid dat het voorschrijven en afleveren voor de twee aangehaalde indicatie van epilepsie kan worden toegestaan, terwijl het verbod voor andere indicaties, waaronder de oorspronkelijke indicatie van obesitas, moet worden gehandhaafd.

ONDERZOEK VAN DE TEKST

Aanhef

6. Gelet op hetgeen wordt uiteengezet in de opmerkingen 3.1 en 3.2, moet het eerste lid van de aanhef worden weggelaten, moet in het tweede lid van de aanhef worden verwezen naar de artikelen 3, § 2, eerste zin, en 7 van de wet van 25 maart 1964⁸ (en niet naar artikel 12^{septies} ervan) en moet in een nieuw derde lid worden verwezen naar artikel 30, eerste lid, van de wet van 22 april 2019.

*

⁸ Overigens moet het opschrift van die wet worden vervolledigd met de woorden “voor menselijk gebruik”.

1. En application de l'article 84, § 3, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État, coordonnées le 12 janvier 1973, la section de législation a fait porter son examen essentiellement sur la compétence de l'auteur de l'acte, le fondement juridique et l'accomplissement des formalités prescrites.

*

PORTÉE DU PROJET

2. Le projet d'arrêté royal soumis pour avis a pour objet de régler la délivrance et la prescription de médicaments contenant de la fenfluramine ou de la dexfenfluramine, en remplacement d'une interdiction de délivrance de ces médicaments. Celle-ci avait été instaurée par l'arrêté royal du 11 juillet 2001 'portant interdiction de la délivrance des médicaments contenant de la fenfluramine et/ou de la dexfenfluramine', que l'article 3 du projet abroge.

La délivrance de ces médicaments n'est autorisée que sur prescription d'un médecin spécialiste en neurologie (article 1^{er}). La prescription est réservée à ces médecins et limitée aux médicaments autorisés, exclusivement pour les indications pour lesquelles ils sont autorisés, aux médicaments destinés à être utilisés dans le cadre d'un essai clinique, conduit conformément au règlement (UE) n° 536/2014 ¹ et aux médicaments sous forme de préparation magistrale, ayant la même composition en substances actives qu'un médicament autorisé, en cas d'indisponibilité ou d'interruption de la mise sur le marché de ce médicament, et également exclusivement pour les indications pour lesquelles le médicament est autorisé (article 2).

FONDEMENT JURIDIQUE

3. Selon le préambule, le fondement juridique du projet est recherché dans l'article 108 de la Constitution et dans l'article 12septies de la loi du 25 mars 1964 'sur les médicaments' (lire : sur les médicaments à usage humain).

3.1. L'article 12septies, alinéa 1^{er}, de la loi du 25 mars 1964 dispose que le Roi peut, dans l'intérêt de la santé publique, prendre toutes les autres mesures nécessaires relatives notamment à la délivrance et la prescription de médicaments à usage humain ². Il n'est toutefois pas indiqué d'invoquer une telle habilitation générale s'il existe un autre fondement juridique plus spécifique.

Un tel fondement juridique plus spécifique se trouve dans l'article 3, § 2, première phrase, de la loi du 25 mars 1964 (en ce qui concerne les dispositions relatives à la délivrance des médicaments) et dans l'article 30, alinéa 1^{er}, de la loi du 22 avril 2019 'relative à la qualité de la pratique des soins de santé' (en ce qui concerne les dispositions relatives à la prescription des

¹ Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 'relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive n° 2001/20/CE'.

² En effet, il découle de l'article 1^{er}, § 1^{er}, 1), de la loi du 25 mars 1964 que la loi ne concerne que les médicaments à usage humain.

médicaments). Ces dispositions habilitent en effet le Roi, d'une part, à fixer les conditions et les règles en matière de conservation, de préparation, de réception et de délivrance de médicaments par les personnes habilitées à délivrer des médicaments au public et, d'autre part, à préciser le contenu et les modalités de la prescription.

3.2. Selon le délégué, le pouvoir général d'exécution du Roi, inscrit à l'article 108 de la Constitution, est invoqué pour le motif suivant :

« Het KB van 11 juli 2001 houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen die fenfluramine en/of dexfenfluramine bevatten heeft als rechtsgrond artikel 7 van de geneesmiddelenwet, dat voorziet dat de Koning de aflevering van geneesmiddelen kan verbieden en bepaalt daartoe de voorwaarden. Er wordt in dat artikel nergens uitdrukkelijk voorzien dat en op welke manier zo'n verbod terug kan worden opgeheven, maar de mogelijkheid van het opleggen van een verbod impliceert dat men dit terug kan opheffen. De algemene uitvoeringsbevoegdheid kan hiertoe als rechtsgrond dienen ».

En ce qui concerne l'abrogation de l'arrêté royal du 11 juillet 2001, il peut être recouru à la même disposition procurant le fondement juridique que celle invoquée pour son instauration, à savoir l'article 7 de la loi du 25 mars 1964. Un recours au pouvoir général d'exécution ne serait nécessaire que si cette disposition législative n'existait plus.

FORMALITÉS

4. À la question de savoir si le projet a été notifié à la Commission européenne en vertu de la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 'prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information', le délégué a répondu qu'une telle notification n'avait encore été effectuée, mais que consécutivement à cette question, on est arrivé à la conclusion qu'une telle notification était en effet nécessaire, et que celle-ci sera effectuée le plus rapidement possible.

En tout état de cause, le délai d'attente prévu à l'article 6 de la directive (UE) 2015/1535 devra être pris en considération.

Si l'accomplissement de la formalité susmentionnée devait encore donner lieu à des modifications du texte soumis au Conseil d'État ³, les dispositions modifiées ou ajoutées devraient être soumises à la section de législation, conformément à la prescription de l'article 3, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, des lois sur le Conseil d'État.

³ À savoir d'autres modifications que celles dont fait état le présent avis ou que celles visant à répondre aux observations formulées dans le présent avis.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES

5.1. L'avis 30.474/3 du 24 octobre 2000 sur un projet devenu l'arrêté royal du 11 juillet 2001 faisait référence à deux décisions de la Commission européenne du 9 mars 2000, qui imposaient aux États membres l'obligation de retirer les autorisations nationales de mise sur le marché des médicaments qui contiennent la substance 'phentermine' (décision C(2000)452) ou les substances 'dexfenfluramine' ou 'fenfluramine' (décision C(2000)573).

La première décision a été annulée par un arrêt du 26 novembre 2002 du Tribunal de première instance ⁴ en raison de l'incompétence de la Commission pour prendre la décision attaquée et de la violation de l'article 11 ⁵ de la directive 65/65/CEE ⁶ (en l'absence de toute donnée scientifique ou information nouvelles relatives à l'appréciation de l'efficacité des substances considérées d'un certain nombre de médicaments concernés, permettant de revenir sur l'appréciation précédemment positive de l'efficacité des substances considérées, qui avait été émise en 1996).

La dernière décision a été annulée par un arrêt du 28 janvier 2003 du Tribunal de première instance ⁷ en raison de l'incompétence de la Commission pour prendre la décision attaquée, sans autre appréciation de la décision sur le fond.

Aucune nouvelle décision de la Commission européenne n'a été communiquée au Conseil d'État concernant les médicaments en question ou les procédures menées sur le fondement de l'article 107*decies* et suivants de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 'instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain'.

5.2. À la question de savoir comment les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés en projet peuvent être justifiées au regard de la libre circulation des biens (articles 34, 35 et 36 TFUE), le délégué a répondu en ces termes :

« Het lijkt ons dat het vrij verkeer van goederen met de voorgestelde maatregelen niet onevenredig wordt beperkt. De mogelijkheid voor het in de handel brengen van geneesmiddelen en de mogelijkheid voor patiënten om zich te laten behandelen met deze geneesmiddelen worden met het ontwerp fors uitgebreid.

Geneesmiddelen worden in principe slechts vergund voor specifieke indicaties. Voor zover een geneesmiddel met (dex)fenfluramine rechtmatig is vergund, mag het worden afgeleverd, overeenkomstig de voorwaarden van die vergunning, waarvan de indicatie er dus een van is.

⁴ Trib. UE, 26 novembre 2002, *Artegodan GmbH*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 à T-85/00, T-132/00, T-137/00 et T-141/00, Arrêt, ECLI:EU:T:2002:283.

⁵ Actuellement l'article 116 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 'instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain'.

⁶ Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 'concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques'.

⁷ Trib. UE, 28 janvier 2003, *les Laboratoires Servier*, T-147/00, Arrêt, ECLI:EU:T:2003:17.

Het in stand houden van een beperking op off-label voorschrijven wordt op zich nog gerechtvaardigd door artikel 36 VWEU, dat voorziet dat beperkingen geoorloofd zijn in hoofde van de bescherming van de gezondheid en het leven van personen. Gelet op het feit dat het gebruik van geneesmiddelen met (dex)fenfluramine gepaard gaat met een zeker risico op ernstige bijwerkingen, waaronder de ontwikkeling van hartklepaandoeningen (valvulopathie) en de ontwikkeling van hoge bloeddruk in de longen (pulmonale arteriële hypertensie, PAH), lijkt een dergelijke beperking niet kennelijk onredelijk.

De aanleiding voor het ontwerp was de vergunning van het geneesmiddel Fintepla, dat specifiek is vergund voor de behandeling van patiënten met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, dewelke epileptische aanvallen vertonen die klassiek moeilijk te behandelen zijn en die gebaat kunnen zijn met dergelijke geneesmiddelen als andere therapieën op zichzelf minder effectief blijken. In die zin rechtvaardigen de voordelen die dit geneesmiddel kan bieden voor deze patiënten de risico's die samengaan met het gebruik van dit geneesmiddel.

Het voorschrijven en afleveren van deze geneesmiddelen zal veel minder verantwoord zijn als het wordt gebruikt om patiënten met overgewicht te helpen om af te vallen, een courante indicatie waarvoor fenfluramine in het verleden ook werd voorgeschreven.

Voor wat het afleveren betreft lijken er ons geen problemen te zijn aangezien de apotheker nog steeds een rechtmatig vergund geneesmiddel mag afleveren, zonder beperkingen. Bestaande beperkingen worden zelfs opgeheven.

Voor wat het voorschrijven betreft:

1° De beperking tot vergunde geneesmiddelen voor de indicaties waarvoor zij vergund zijn is verantwoord in het licht van wat hierboven werd uiteengezet.

2° Het bijkomend beperken tot het voorschrijven voor het gebruik in een klinische proef is als uitzondering verantwoord om de vooruitgang van de medisch-farmaceutische kennis niet te hinderen, wat eveneens in het belang van de volksgezondheid en het leven van personen is, in overeenstemming met artikel 36 VWEU

3° Het beperken, bij tekorten en onbeschikbaarheden, tot het voorschrijven van magistrale bereidingen met eenzelfde samenstelling van werkzame stoffen is verantwoord in het licht van de bescherming van de gezondheid en het leven van personen. Enerzijds mag de therapie van patiënten die behandeld werden met een vergund geneesmiddel niet plots onderbroken worden door een tekort of een onbeschikbaarheid van het geneesmiddel omdat dit ernstige gezondheidsrisico's met zich meebrengt (verergering van de epileptische aanvallen). Anderzijds is in dat geval een behandeling met een geneesmiddel dat eenzelfde kwalitatieve samenstelling heeft vereist omdat het gebruik van een geneesmiddel met een dergelijke samenstelling voorzienbare risico's heeft op basis van wetenschappelijke evidentie die haar grond vindt in klinische studies waarop de beslissing tot het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van de vergunde geneesmiddelen is gestoeld, daar waar dit bij magistrale bereidingen met een andere samenstelling niet het geval is en de risico's dus niet voorzienbaar zijn. Ook hier is een beperking dus verantwoord in het licht van artikel 36 VWEU ».

En ce qui concerne la condition selon laquelle les médicaments concernés doivent être prescrits par des médecins spécialistes en neurologie et non par d'autres professionnels des soins de santé, le délégué a donné la justification suivante :

« De behandeling van een bepaalde ziekte is over het algemeen niet voorbehouden aan een bepaald type specialist. Zo kan, omgekeerd ook, een neuroloog bijvoorbeeld eveneens patiënten met psychiatrische aandoeningen behandelen. De indicaties waarvoor het geneesmiddel Fintepla is vergund, de syndromen van Dravet en Lennox-Gastaut, zijn echter zeer ernstige en moeilijk behandelbare vormen van epilepsie, die gespecialiseerde kennis vereisen. Het is daarom niet onevenredig om te stellen dat het voorschrijven van dit medicijn wordt voorbehouden aan specialisten die het meest geschikt zijn en over de beste kennis ter zake beschikken, aangezien zij de beste inschatting kunnen maken van de kosten en baten die met het gebruik van het medicijn gepaard gaan voor de patiënt, rekening houdend met zijn concrete situatie. Dit is in de praktijk de neuroloog. Daarom is het aangewezen dat het voorschrijven aan hem wordt voorbehouden ».

Enfin, au sujet de la pondération entre l'efficacité, d'une part, et les effets indésirables graves, d'autre part, pour les indications précitées, le délégué a encore fourni les explications suivantes :

« Allereerst moet in het licht van de beoordeling door het Gerecht van Eerste Aanleg worden vermeld dat er in deze geen herziening of intrekking is van een voorgaande toelating, op basis van nieuwe wetenschappelijke evidentie. Het gebruik van fenfluramine voor obesitas was en blijft verboden. Het gebruik van deze stof voor deze indicatie is niet aan te raden gelet op het risicoprofiel en de negatieve kosten/batenanalyse. De beoordeling van het resultaat van deze afweging is niet veranderd sedert 2000. Het voorliggende ontwerp verandert dus concreet niets wat dat betreft.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft een wetenschappelijke analyse verricht in 1999 inzake geneesmiddelen die fenfluramine en dexfenfluramine bevatten (hoog gedoseerd: 15 mg of hoger per tablet) die bestemd en gebruikt werden in de behandeling van obesitas, dit ten gevolge van de melding van lidstaten dat ze de vergunning voor dergelijke geneesmiddelen hadden geschorst naar aanleiding van berichten over hartklepgebreken, detail beschikbaar via onderstaande link:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200003093427/anx_3427_nl.pdf

Specifiek werd besloten dat het gebruik van deze middelen als eetlustremmers bij obese patiënten een risico op primaire pulmonaire hypertensie met zich meebracht, evenals hartklepgebreken waarvoor potentieel chirurgisch ingrijpen vereist was. Een causaal verband werd waarschijnlijk geacht. Deze risico's stonden niet in verhouding met de beperkte baten die het middel met zich meebrengt voor deze patiënten.

Een uittreksel uit het rapport van het EMA vermeldt het volgende ter zake:

Gelet op alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid kan worden geconcludeerd :

- dexfenfluramine en fenfluramine in combinatie met een hypocalorisch dieet induceerden een groter gewichtsverlies dan een placebo. Het gemiddelde effect (het verschil tussen behandelde en placebo-patiënten) was ongeacht de behandelduur matig, nooit meer dan 3 of 4 kg. In de eenjarige INDEX-studie met dexfenfluramine waren de resultaten echter overtuigender wanneer gekeken word[t] naar 'responders', i.e. patiënten die ten minste 10% van hun oorspronkelijke gewicht waren kwijtgeraakt, hetgeen beschouwd wordt als een klinisch relevant gewichtsverlies gelet op de risicofactoren. Het percentage

respondenten was in de dexfenfluramine-groep bijna tweemaal hoger dan in de placebogroep.

- een aanhoudend gewichtsverlies bij gebruik van dexfenfluramine of fenfluramine is aangetoond bij een behandelduur van 1 jaar.

- het gewichtsverlies ging niet gepaard met gedragsveranderingen.

- het gewichtsverlies veroorzaakte geen veranderingen in de vetverdeling; dergelijke veranderingen worden beschouwd als een cardiovasculaire risicofactor.

- de effecten op metabolische risicofactoren waren niet groter dan verwacht kon worden gezien het gewichtsverlies en konden niet uitsluitend toegeschreven worden aan dexfenfluramine en fenfluramine.

- gewichtstoename werd geobserveerd zodra de behandeling gestopt was.

De conclusie met betrekking tot de kosten-batenanalyse was:

Wat werkzaamheid betreft, kunnen dexfenfluramine en fenfluramine beschouwd worden geringe aangetoonde voordelen te hebben bij de behandeling van obesitas gedurende een jaar. Daar de behandeling van obesitas tot doel zou moeten hebben klinisch relevante cardiovasculaire risicofactoren, morbiditeit en mortaliteit te verminderen, zijn de effecten van dexfenfluramine en fenfluramine op deze parameters onduidelijk en waarschijnlijk niet-substantieel.

‘Gelet op het veiligheidsprofiel en de beperkte therapeutische werkzaamheid was het CPMP derhalve van mening dat de baten/risicoverhouding van de behandeling met dexfenfluramine en fenfluramine ongunstig is en adviseerde het de vergunningen voor het in de handel brengen van alle dexfenfluramine- en fenfluramine-bevattende geneesmiddelen in te trekken.’

Het advies tot intrekken van de vergunningen werd uitgebracht na het horen van de vergunninghouders die zelf een negatieve baten risicobalans voor deze geneesmiddelen in de indicatie van obesitas toegaven, en stelden dat meer data noodzakelijk waren. Deze data werden echter nooit aangeleverd (zie pagina 28 voorlaatste alinea van advies).

Samengevat: er zijn in de behandeling van obesitas geen data beschikbaar die een positieve baten risicobalans aantonen voor geneesmiddelen die fenfluramine en dexfenfluramine bevatten. Er zijn echter wel data beschikbaar die een negatieve baten risicobalans aantonen voor deze geneesmiddelen.

De sinds 2001 bestaande verbodsbepaling, die haar rechtsgrond vindt in de beschikking van de Europese Commissie C(2000) 573 van 9 maart 2000 en uitvoering in het KB dat gewijzigd wordt staat nog steeds, er is dus geen sprake van een positieve beoordeling voor het gebruik van fenfluramine als eetlustremmer, en dit op basis van het wetenschappelijk bewijs dat bestaat rond de bijwerkingen.

De vergunning die voor Fintepla werd afgeleverd houdt rekening met de wetenschappelijke afweging die destijds werd gemaakt, en probeert specifieke maatregelen te voorzien opdat het gebruik van dit geneesmiddel voor de behandeling van obesitas wordt voorkomen. Dit wordt gedaan door het opzetten van een programma voor gecontroleerde toegang, als extra risicobeperkende maatregel.

Zo vermeldt de wetenschappelijke bijsluiter bij de vergunning:

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Fintepla in de handel wordt gebracht een programma voor gecontroleerde toegang wordt geïmplementeerd ter voorkoming van off-labelgebruik voor gewichtsbeheersing bij obese patiënten, aangezien bekend is dat de baten/risicoverhouding voor deze patiëntengroep negatief is.

Het EPAR (European Public Assessment Report) vermeldt eveneens de voorwaarden opgelegd aan de lidstaten om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel Fintepla na te komen:

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the Member States

The Member States should ensure that all conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below are implemented:

Prior to launch of Fintepla, the Member States should agree with the marketing authorization holder (MAH) the content and format of the educational materials (EM) and the controlled access programme (CAP) including communication media, distribution modalities and any other aspects of the programme, with the National Competent Authorities (NCA).

The Member State where Fintepla is marketed should ensure that the MAH has implemented a CAP to prevent off-label use for weight management in obese patients, since the benefit-risk ratio in this population is known to be negative.

In addition, the CAP shall be implemented to confirm that prescribing physicians have been informed of the need for periodic cardiac monitoring in patients taking Fintepla due to the potential risk of valvular heart disease and pulmonary arterial hypertension.

Er kan volgens ons dus worden besloten dat een verbod ten eerste nodig is om de gezondheid van patiënten te vrijwaren.

Dit verbod is proportioneel gelet op de ernstige, potentieel levensbedreigende risico's die het gebruik van fenfluramine met zich kan meebrengen, daarbij ook rekening houdende met de al bij al beperkte baten die er mee gepaard gaan.

Het verbod is tenslotte niet onrechtmatig discriminatoir aangezien het maken van een onderscheid te rechtvaardigen is gelet op de zeer verschillende omstandigheden van het gebruik van dit geneesmiddel voor een moeilijk te behandelbare vorm van epilepsie, waar klinisch bewijs bestaat dat het geneesmiddel effectief is voor de behandeling waarbij het geneesmiddel ook slechts supplementair kan zijn aan het aanwenden van andere therapieën, en niet als eerste optie, en deze therapie klinisch bewezen effecten heeft die voldoende baten met zich meebrengen, die op hun beurt een zeer concrete verbetering teweegbrengen aan de gezondheid en de levenskwaliteit van de patiënt, die in verhouding staat met de risico's. Daartegenover staat dat het gebruik van Fintepla voor de behandeling van obesitas niet hetzelfde kosten-batenprofiel heeft, waarbij ik graag nogmaals verwijs naar wat hierboven is uiteengezet. Een verschil in behandeling is derhalve gerechtvaardigd ».

Dès lors qu'il ne semble pas y avoir de nouvelles décisions européennes offrant des possibilités plus larges en matière de prescription et de délivrance des médicaments concernés, la Belgique peut édicter elle-même les restrictions en projet. En outre, il peut se déduire des explications du délégué que la pondération entre l'efficacité, d'une part, et les effets indésirables graves, d'autre part, a eu pour effet d'autoriser la prescription et la délivrance pour les deux indications d'épilepsie citées, tandis que l'interdiction pour d'autres indications, dont l'indication initiale d'obésité, doit être maintenue.

EXAMEN DU TEXTE

Préambule

6. Compte tenu des observations formulées aux points 3.1 et 3.2, on omettra le premier alinéa du préambule, le deuxième alinéa dudit préambule visera les articles 3, § 2, première phrase, et 7 de la loi du 25 mars 1964⁸ (et non son article 12^{septies}) et un troisième alinéa nouveau visera l'article 30, alinéa 1^{er}, de la loi du 22 avril 2019.

DE GRIFFIER - LE GREFFIER

DE VOORZITTER - LE PRÉSIDENT

Johan PAS

Jeroen VAN NIEUWENHOVE

⁸ Par ailleurs, l'intitulé de cette loi doit être complété par les mots « à usage humain ».