

CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS  
DE BELGIQUE

14 novembre 2019

**LES MÉDICAMENTS CONTRE  
LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE**

RAPPORT

FAIT AU NOM DE LA COMMISSION  
DE L'ÉCONOMIE, DE LA PROTECTION  
DES CONSOMMATEURS ET DE L'AGENDA  
NUMÉRIQUE ET DE LA COMMISSION DE LA SANTÉ  
ET DE L'ÉGALITÉ DES CHANCES  
PAR  
**M. Robby DE CALUWÉ**

**SOMMAIRE**

Pages

I. Audition de M. Marnix Claeyls, syndicat ophtalmologique .....	3
II. Audition du Dr Martine Van Hecke, experte santé, et de Mme Julie Frère, porte-parole, Test-Achats .....	13
III. Audition de M. Johan De Cock, administrateur général, Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) .....	21
IV. Audition de Mme Greet Musch, directrice générale DG PRE, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) .....	24
V. Audition de Mme Véronique Thirion, auditrice générale, Autorité belge de la concurrence (ABC) .....	26
VI. Questions des membres .....	33
VII. Réponses des orateurs .....	43
VIII. Annexe .....	55

BELGISCHE KAMER VAN  
VOLKSVERTEGENWOORDIGERS

14 november 2019

**GENEESMIDDELEN TEGEN  
MACULADEGENERATIE**

VERSLAG

NAMENS DE COMMISSIE  
VOOR ECONOMIE, CONSUMENTENBESCHERMING  
EN DIGITALE AGENDA EN  
DE COMMISSIE VOOR GEZONDHEID EN  
GELIJKE KANSEN  
UITGEBRACHT DOOR  
DE HEER **Robby DE CALUWÉ**

**INHOUD**

Blz.

I. Hoorzitting met de heer Marnix Claeyls, Oftalmologisch Syndicaat .....	3
II. Hoorzitting met dokter Martine Van Hecke, experte gezondheid, en mevrouw Julie Frère, woordvoester, TestAankoop .....	13
III. Hoorzitting met de heer Johan De Cock, administrateur-generaal, Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) .....	21
IV. Hoorzitting met mevrouw Greet Musch, directeur-generaal DG PRE, Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) ..	24
V. Hoorzitting met mevrouw Véronique Thirion, auditeur-generaal, Belgische Mededingingsautoriteit (BMA) .....	26
VI. Vragen van de leden .....	33
VII. Antwoorden van de sprekers .....	43
VIII. Bijlage .....	55

00921

N-VA	: Nieuw-Vlaamse Alliantie
Ecolo-Groen	: Ecologistes Confédérés pour l'organisation de luttes originales – Groen
PS	: Parti Socialiste
VB	: Vlaams Belang
MR	: Mouvement Réformateur
CD&V	: Christen-Democratisch en Vlaams
PVDA-PTB	: Partij van de Arbeid van België – Parti du Travail de Belgique
Open Vld	: Open Vlaamse liberalen en democraten
sp.a	: socialistische partij anders
cdH	: centre démocrate Humaniste
DéFI	: Démocrate Fédéraliste Indépendant
INDEP-ONAFH	: Indépendant - Onafhankelijk

<i>Abréviations dans la numérotation des publications:</i>		<i>Afkorting bij de numerering van de publicaties:</i>	
DOC 55 0000/000	Document de la 55 <sup>e</sup> législature, suivi du numéro de base et numéro de suivi	DOC 55 0000/000	Parlementair document van de 55 <sup>e</sup> zittingsperiode + basisnummer en volgnummer
QRVA	Questions et Réponses écrites	QRVA	Schriftelijke Vragen en Antwoorden
CRIV	Version provisoire du Compte Rendu Intégral	CRIV	Voorlopige versie van het Integraal Verslag
CRABV	Compte Rendu Analytique	CRABV	Beknopt Verslag
CRIV	Compte Rendu Intégral, avec, à gauche, le compte rendu intégral et, à droite, le compte rendu analytique traduit des interventions (avec les annexes)	CRIV	Integraal Verslag, met links het definitieve integraal verslag en rechts het vertaald beknopt verslag van de toezpraken (met de bijlagen)
PLEN	Séance plénière	PLEN	Plenum
COM	Réunion de commission	COM	Commissievergadering
MOT	Motions déposées en conclusion d'interpellations (papier beige)	MOT	Moties tot besluit van interpellaties (beigegekleurig papier)

MESDAMES, MESSIEURS,

Vos commissions ont organisé, l'après-midi du lundi 21 octobre 2019, des auditions consacrées aux médicaments contre la dégénérescence maculaire, au cours desquelles les personnes suivantes ont été entendues:

- le Dr Marnix Claeys, syndicat ophtalmologique;
- le Dr Martine Van Hecke, experte santé, et Mme Julie Frère, porte-parole, Test-Achats;
- M. Johan De Cock, administrateur général, Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI);
- Mme Greet Musch, directrice générale DG PRE, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS);
- Mme Véronique Thirion, auditrice générale, Autorité belge de la concurrence (ABC).

Pour des raisons d'ordre pratique, l'audition de M. Claeys a eu lieu d'abord et de manière séparée; après quoi, les quatre autres orateurs ont été entendus.

#### I. — AUDITION DU DR MARNIX CLAEYS, REPRÉSENTANT DU SYNDICAT OPHTALMOLOGIQUE

##### A. Exposé de l'orateur

*Le Dr Marnix Claeys, représentant du syndicat ophtalmologique*, indique que le syndicat SOOS défend les intérêts des ophtalmologues, mais aussi ceux de la société.

En ce qui concerne le sujet de la réunion, l'orateur précise qu'il existe deux formes de dégénérescence maculaire (DMLA): la DMLA sèche, qui est la plus fréquente et dont l'évolution est lente, et la forme humide, qui présente un risque accru de perte sensible de la vue.

La DLMA sèche est peu traitée actuellement. Des vitamines sont éventuellement prescrites afin de ralentir la progression de la maladie (cf. l'étude sur les maladies oculaires liées à l'âge AREDS). En outre, le patient peut être suivi tous les six à douze mois au moyen d'une *Optical Coherence tomography* (OCT). Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale qui produit des images en haute résolution des structures de l'œil. L'OCT n'est

DAMES EN HEREN,

Uw commissies hebben op maandagnamiddag 21 oktober 2019 hoorzittingen georganiseerd over geneesmiddelen tegen maculadegeneratie, met de volgende personen:

- dokter Marnix Claeys, Oftalmologisch Syndicaat;
- dokter Martine Van Hecke, experte gezondheid, en mevrouw Julie Frère, woordvoester, TestAankoop;
- de heer Johan De Cock, administrateur-generaal, Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV);
- mevrouw Greet Musch, directeur-generaal DG PRE, Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG);
- mevrouw Véronique Thirion, auditeur-generaal, Belgische Mededingingsautoriteit (BMA).

Om praktische redenen werd de heer Claeys eerst en apart gehoord en daarna werden de vier overige sprekers gehoord.

#### I. — HOORZITTING MET DOKTER MARNIX CLAEYS, VERTEGENWOORDIGER VAN DE VZW-OOGARTSEN

##### A. Uiteenzetting van de spreker

*Dokter Marnix Claeys, vertegenwoordiger van de vzw-oogartsen*, onderstreept dat de vzw-oogartsen (syndicaat) SOOS niet enkel het belang van de oogartsen verdedigt maar ook de belangen van de maatschappij.

Met betrekking tot het onderwerp van de vergadering verduidelijkt de spreker dat er twee vormen van maculadegeneratie (LMD) bestaan: droge LMD die het vaakst voorkomt en traag vordert, en een "natte" vorm die sneller evolueert en gepaard gaat met een groter risico op een aanzienlijk verlies van zicht.

De droge LMD wordt momenteel weinig behandeld. Er worden eventueel vitamines toegediend zodat de ziekte minder snel zou evolueren (cfr. AREDS-studie). Bovendien kan de patiënt om de zes tot twaalf maanden gevolgd worden via *Optical Coherence tomography* (OCT). Dit is een beeldvormende techniek die hoge-resolutie beelden kan maken van structuren van het oog. De OCT wordt niet terugbetaald door het RIZIV. Aan de hand van een

pas remboursée par l'INAMI. Une fluoangiographie (injection d'un liquide) peut permettre de diagnostiquer d'autres maladies des yeux.

Différents traitements sont disponibles pour la forme humide de la DLMA. Le traitement peut être administré au moyen d'injections intravitréennes. Ce traitement est remboursé par l'INAMI lorsqu'il est pratiqué à l'aide de médicaments ophtalmologiques enregistrés. Un nombre limité de patients nécessite un traitement photodynamique au laser. L'acte proprement dit est remboursé, alors que les frais complémentaires, par exemple le local où se pratique le traitement, le personnel et éventuellement les médicaments, ne le sont pas nécessairement. Les patients doivent subir un examen de suivi toutes les six semaines, de préférence à l'aide d'une OCT. Ce dernier examen n'est pas remboursé. Une fluoangiographie peut également être réalisée, qui ne sera pas considérée comme un traitement de première ligne, dès lors qu'une injection contenant une substance colorée est administrée.

L'ophtalmologue n'a aucun intérêt financier à opter pour l'un des traitements. L'orateur tient uniquement à présenter les faits sans entrer dans une discussion politique. Il est disposé à poursuivre une concertation constructive. Rappelant que des discussions ont eu lieu en 2014-2015 en vue du remboursement de l'Avastin en ophtalmologie, il regrette que les négociations n'aient pas pu aboutir à l'époque.

Le traitement à l'aide d'anti-VEGF est indispensable pour préserver l'autonomie des patients. À défaut de traitement, les patients peuvent perdre la vue, ce qui les rendrait totalement dépendants. Le traitement est moins onéreux que l'alternative, à savoir l'accueil d'un patient lorsqu'il a perdu son autonomie. Le nombre de problèmes liés à la rétine s'accroît du fait du vieillissement croissant de la population.

Les anti-VEGF sont injectés par voie intravitréenne dans l'œil des patients. Ce traitement est administré non seulement en cas de DMLA, mais aussi en cas de rétinopathie diabétique, d'occlusion veineuse rétinienne et d'affection rétinienne assortie de néovascularisation choroïdienne.

L'utilisation croissante de ces médicaments a permis de préserver la vision centrale d'un grand nombre de patients. Le traitement aux anti-VEGF doit être répété à intervalles réguliers dès lors qu'il s'agit souvent de patients atteints de maladies chroniques. Les médicaments anti-VEGF sont Avastin®, Eylea® et Lucentis®. Eylea et Lucentis sont enregistrés en ophtalmologie. Onéreux, ces médicaments sont remboursés.

fluoangiographie (inspuiten van vloeistof) kunnen nog bijkomende oogafwijkingen worden opgespoord.

Voor de natte vorm van LMD zijn er verschillende behandelingen. De behandeling kan via intravitreale injecties. Die behandeling wordt door het RIZIV terugbetaald wanneer het met voor oogheelkunde geregistreerde geneesmiddelen wordt uitgevoerd. Een kleine groep van patiënten heeft een photodynamische laserbehandeling nodig. De akte op zich wordt terugbetaald maar niet noodzakelijk alle bijkomende kosten zoals bijvoorbeeld het lokaal van de behandeling, het personeel en eventueel de geneesmiddelen. Die patiënten moeten om de zes weken een opvolgsonderzoek ondergaan bij voorkeur via OCT. Dit laatste onderzoek wordt niet terugbetaald. Er kan ook nog een fluoangiografie worden uitgevoerd wat niet als een eerste lijnsbehandeling wordt beschouwd omdat er een inspuiting met een kleurstof wordt gegeven.

De oogarts heeft geen financieel voordeel om voor een van de behandelingen te kiezen. De spreker wenst enkel de feiten weer te geven zonder in een politieke discussie te gaan. Hij is bereid tot verder constructief overleg. Hij herinnert eraan dat er in 2014-2015 besprekingen waren met het oog op de terugbetaling van Avastin in oogheelkunde en betreurt dat het toen niet gelukt is om de onderhandelingen tot een goed einde te brengen.

De behandeling met anti-VEGF is noodzakelijk om bij de patiënten de zelfredzaamheid te behouden. Bij gebrek aan behandeling kunnen de patiënten blind worden waardoor ze totaal van anderen afhankelijk worden. De behandeling kost minder dan het alternatief meer bepaald de opvang van de patiënt wanneer hij/zij niet meer voor zichzelf kan zorgen. Het aantal retinale problemen neemt toe gezien de toenemende veroudering van de bevolking.

De anti-VEGF worden intravitreaal in het oog van de patiënten aangebracht. Dit geneesmiddel wordt gebruikt niet alleen bij de behandeling van LMD, maar ook bij diabetische retinopathie, retinale veneuze occlusies en netvliesaanandoeningen met choroidale nieuwvaatvorming.

Het toenemend gebruik van die geneesmiddelen heeft geleid tot het behoud van het centraal zicht bij een groot aantal patiënten. De anti-VEGF medicatie dient regelmatig te worden herhaald omdat het vaak gaat om patiënten met chronische aandoeningen. De anti-VEGF medicijnen zijn Avastin®, Eylea® en Lucentis®. Eylea en Lucentis zijn geregistreerd voor oogheelkunde. Het zijn dure geneesmiddelen en ze worden terugbetaald.

Le traitement par Eylea coûte environ 686 euros par injection. Dans le cas d'Avastin, qui n'est pas enregistré en ophtalmologie, une injection coûte de 40 à 50 euros. Le prix de Lucentis n'est pas connu, dès lors qu'il fait l'objet d'un accord confidentiel. Il existe, pour les différents produits, des indications de remboursement qui ont été entre-temps largement étendues. Toutes les indications ne donnent cependant pas lieu à un remboursement et, lorsqu'une indication n'y donne pas lieu, il est recouru à un traitement par Avastin. Les patients diabétiques ne bénéficient d'un remboursement que lorsqu'ils ont perdu 50 % de la vue. Les ophtalmologues préfèrent cependant ne pas attendre si longtemps et commencent le traitement par Avastin.

La question de la sécurité d'Avastin – utilisé hors RCP (résumé des caractéristiques du produit)<sup>1</sup> – reste posée. Aussi Avastin doit-il faire l'objet d'une analyse sous différents angles, à la fois scientifique, juridique et financier.

#### Scientifique

L'analyse Cochrane de 2014, actualisée en janvier 2018, a prouvé qu'il n'y avait aucune différence d'efficacité entre l'Avastin et le Lucentis. Cochrane s'est donnée pour mission de répondre à des problèmes importants qui se posent dans le domaine médical. À cette fin, l'organisation utilise une méthode de travail fondée sur la preuve scientifique, l'*evidence based medicine*. Dans ce contexte, elle procède à une méta-analyse des recherches cliniques contrôlées relatives au problème, en faisant appel aux études randomisées en double aveugle et aux essais randomisés contrôlés (ERC). Les revues Cochrane sont considérées comme le *gold standard* (test de référence en médecine) et ont souvent une voix décisive dans les débats relatifs aux projets médicaux.

L'étude Cochrane<sup>2</sup> indique qu'il y avait peu d'effets secondaires importants et qu'ils étaient similaires pour le Lucentis, l'Eylea et l'Avastin. Le nombre d'effets secondaires étant limité, il est difficile d'établir quel médicament a causé le plus d'effets indésirables.

<sup>1</sup> Cela signifie qu'un médicament n'est pas utilisé pour une indication ou dans un dosage pour lequel il a été enregistré.

<sup>2</sup> [https://www.cochrane.org/CD005139/EYES\\_anti-vascular-endothelial-growth-factor-neovascular-age-related-macular-degeneration](https://www.cochrane.org/CD005139/EYES_anti-vascular-endothelial-growth-factor-neovascular-age-related-macular-degeneration)

Het tarief voor het gebruik van Eylea is ongeveer 686 euro per injectie. Voor Avastin dat niet geregistreerd is voor oogheelkunde, kost een inspuiting ongeveer 40 tot 50 euro per injectie. De prijs van Lucentis is niet gekend omdat die in een confidentiële overeenkomst is opgenomen. Voor de verschillende producten zijn er terugbetalingsindicaties die intussen al sterk zijn uitgebreid. Niet alle indicaties worden echter terugbetaald en voor de indicaties die niet worden terugbetaald wordt een beroep gedaan op Avastin. Diabetespatiënten krijgen pas een terugbetaling wanneer ze nog maar vijftig procent zicht hebben. Oogartsen geven er echter de voorkeur aan om niet zo lang te wachten en beginnen de behandeling met Avastin.

De vraag is evenwel of Avastin dat offlabel<sup>1</sup> is al dan niet veilig is. Daarom moet een analyse worden gemaakt van Avastin op verschillende domeinen zowel wetenschappelijk, juridisch als financieel.

#### Wetenschappelijk

De Cochrane analyse van 2014 die in januari 2018 werd geactualiseerd heeft aangetoond dat er geen verschil in doeltreffendheid is tussen Avastin en Lucentis. Cochrane heeft als doel een antwoord te geven op belangrijke problemen in de geneeskunde. Daarvoor wordt een werkwijze aangewend die gebaseerd is op wetenschappelijk bewijs, *evidence based medicine*. Daartoe wordt gebruik gemaakt van een meta-analyse van gecontroleerde klinische onderzoeken naar het probleem. Er wordt beroep gedaan op *dubbelblinde tests* en *randomised controlled trials* (RCT). Cochrane reviews worden beschouwd als de gouden standaard en hebben vaak een beslissende stem in debatten over medische onderwerpen.

De Cochrane<sup>2</sup> studie stelt dat er weinig belangrijke neveneffecten waren en dat ze gelijkaardig waren voor Lucentis, Eylea en Avastin. Het aantal neveneffecten was beperkt waardoor het moeilijk is vast te stellen welk geneesmiddel de meest schadelijke gevolgen heeft veroorzaakt.

<sup>1</sup> Dit wil zeggen dat een geneesmiddel niet gebruikt wordt voor een indicatie of in een dosering waarvoor het geneesmiddel geregistreerd werd.

<sup>2</sup> [https://www.cochrane.org/CD005139/EYES\\_anti-vascular-endothelial-growth-factor-neovascular-age-related-macular-degeneration](https://www.cochrane.org/CD005139/EYES_anti-vascular-endothelial-growth-factor-neovascular-age-related-macular-degeneration)

*Juridique*

En principe, les médicaments ne peuvent être utilisés que pour les indications figurant sur la notice.

En Italie, une plainte a été déposée contre Roche et Novartis pour abus de position dominante en ce qui concerne l'utilisation de l'Avastin. La Cour européenne de Justice a rendu un jugement<sup>3</sup> dans cette affaire le 21 novembre 2018.

L'Agence italienne des médicaments avait décidé de reprendre l'Avastin en tant que médicament pour le traitement de la DMLA. Il figurait sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de la DMLA, moyennant certaines conditions.

Novartis avait toutefois contesté cette décision, en invoquant une violation de la réglementation pharmaceutique européenne.

La Cour a cependant décidé qu'une nouvelle licence de production n'était pas requise pour la mise sur le marché du médicament sous un nouveau conditionnement, à condition que cet acte soit prescrit par un ophtalmologue dans une prescription de médication individuelle et effectué par un pharmacien. L'entreprise elle-même peut également réaliser de plus petits conditionnements.

D'aucuns prétendent parfois que l'Avastin est moins sûr parce qu'il doit être reconditionné dans un plus petit emballage. Or, le Lucentis est, lui aussi, reconditionné en laboratoire dans de plus petits emballages, notamment par Novartis. Les deux produits sont donc reconditionnés selon les directives internationales en vigueur. Ce reconditionnement peut aussi bien se faire dans une pharmacie d'hôpital que dans les laboratoires de Novartis.

*Financier*

Les ophtalmologues dénoncent le prix élevé des médicaments anti-VEGF. Au cours des deux premières années (à partir de 2006), seul l'Avastin a été utilisé parce que ce médicament était utile pour le traitement de la MDLA. Les ophtalmologues ont pris note du fait qu'*a posteriori*, des médicaments beaucoup plus chers ont été mis sur le marché pour le traitement de la MDLA, ce qui a entraîné une augmentation du coût du traitement de cette affection pour le patient et pour la société. Qui

<sup>3</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:62017CJ0029>

*Juridisch*

Geneesmiddelen mogen in principe enkel worden gebruikt voor de indicaties die op de bijsluiter zijn opgenomen.

In Italië werd een klacht ingediend tegen Roche en Novartis over misbruik van hun mededingingspositie met betrekking tot het gebruik van Avastin. Het Europese Hof van Justitie heeft daarover op 21 november 2018 een uitspraak<sup>3</sup> gedaan.

Het Italiaanse geneesmiddelenbureau had beslist om Avastin op te nemen als geneesmiddel voor de behandeling van LMD. Het was opgenomen op de lijst van terugbetaalbare geneesmiddelen voor de behandeling van LMD voor zover aan bepaalde voorwaarden werd voldaan.

Novartis had die beslissing echter aangevochten op grond van een schending van de Europese farmaceutische regelgeving.

Het Hof besliste echter dat er geen nieuwe productievergunning vereist is voor het op de markt brengen van het geneesmiddel in een nieuwe verpakking op voorwaarde dat die verrichting wordt voorgeschreven door een oftalmoloog in een individueel medicatie voorschrift en door een apotheker wordt uitgevoerd. Ook het bedrijf zelf mag de kleinere verpakking maken.

Soms wordt geopperd dat Avastin minder veilig zou zijn omdat het van een grotere naar een kleinere verpakking moet worden herverdeeld. Doch Lucentis wordt ook onder meer door Novartis in de labo's van grotere naar kleinere verpakkingen herverdeeld. Beide producten worden dus herverpakt volgens de geldende internationale richtlijnen. Die herverpakking kan zowel in een ziekenhuisapotheek gebeuren als in de labo's van Novartis.

*Financieel*

Oogartsen betreuren de hoge prijs van de anti-VEGF geneesmiddelen. De eerste twee jaren (vanaf 2006) werd enkel Avastin gebruikt omdat dit geneesmiddel efficiënt was voor de behandeling van LMD. De oftalmologen hebben nota genomen van het feit dat achteraf veel duurdere geneesmiddelen voor de behandeling van LMD op de markt kwamen. Dit verhoogt de kost voor de behandeling van LMD voor de patiënt en de maatschappij. Daarenboven zijn er voor de patiënt

<sup>3</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/ALL/?uri=CELEX:62017CJ0029>

plus est, le patient doit aussi souvent faire face à des frais supplémentaires non remboursés pour le traitement et les examens de suivi.

En 2018, 153 904 injections ont été réalisées. Selon les estimations, l'Eylea et le Lucentis ont été utilisés dans 128 000 de ces injections<sup>4</sup>. Pour les 25 000 injections restantes, l'Avastin a encore été utilisé.

Le problème du non-remboursement de l'Avastin a refait surface lorsqu'un patient a écrit à la ministre De Block pour lui demander pourquoi ce médicament n'était pas remboursé. Un courrier de l'INAMI, mentionnant l'avis à ce sujet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), a affirmé que le choix du médecin en faveur d'un traitement à base d'Avastin n'était pas sans risque. La prescription hors indication relève toutefois de la liberté thérapeutique des médecins. La lettre ajoutait que la ministre ne pouvait pas accéder à la demande de remboursement de l'Avastin parce que le médicament ne disposait d'aucune autorisation pour l'indication MDLA et que plusieurs effets secondaires avaient été signalés lors de l'utilisation de l'Avastin pour cette indication.

Malgré cette situation, les ophtalmologues continuent à choisir d'utiliser l'Avastin.

L'orateur souligne que le fait de prescrire davantage d'Avastin peut permettre de réaliser d'importantes économies. Pour étayer son propos, il présente le calcul suivant:

1. Coût de l'administration de l'Eylea/Lucentis en 2018:

128 000 x 686 euros/ampoule = 87 808 000 euros

2. Utilisation hypothétique du scénario "Avastin/Zaltrap":

Prix unitaire commercial de l'Avastin: 51,407 euros

128 000 x 51,407 euros/injection = 6 580 096 euros

Cela signifie que l'utilisation de l'Avastin est 13,5 fois moins chère, ce qui générerait une économie théorique de 80 millions d'euros.

L'économie réaliste représenterait 50 millions d'euros sur une base annuelle dans la mesure où, dans certains cas individuels, il est d'abord décidé d'administrer l'Avastin, avant de passer à un autre produit plus cher.

<sup>4</sup> Il s'agit d'une estimation basée sur les données de Pharmanet (INAMI/RIZIV), étant entendu que le coût de Lucentis, qui figure dans un accord confidentiel entre les autorités et l'entreprise, n'est pas connu.

vaak nog bijkomende, niet terugbetaalde, kosten voor behandelingen en opvolgingsonderzoeken.

In 2018 werden 153 904 injecties uitgevoerd. De schatting is dat voor 128 000 inspuitingen Eylea en Lucentis worden gebruikt<sup>4</sup>. Voor de overige 25 000 inspuitingen wordt nog steeds Avastin gebruikt.

Het probleem van de niet –terugbetaling van Avastin is terug boven water gekomen omdat een patiënt een brief naar minister De Block had gestuurd met de vraag waarom het geneesmiddel Avastin niet werd terugbetaald. In een brief van het RIZIV, met het advies hierover van het Federaal Agentschap voor de Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), werd gesteld dat het feit dat de arts voor een behandeling met Avastin opteert niet zonder risico's is. Het offlabel voorschrijven behoort wel tot de therapeutische vrijheid van artsen. In de brief werd ook aangegeven dat de minister niet kon ingaan op de vraag tot terugbetaling van Avastin omdat het geneesmiddel geen vergunning heeft voor de indicatie LMD en gezien er reeds meerdere neveneffecten werden gemeld bij het gebruik van Avastin in die indicatie.

Ondanks die situatie blijven de oftalmologen ervoor kiezen om Avastin te gebruiken.

De spreker wijst erop dat het meer voorschrijven van Avastin een belangrijke besparing kan opleveren. Daarvoor legt hij de volgende berekening voor:

1. Kost van toedienen van Eylea/Lucentis in 2018:

128 000 x 686 euro/ampoule = 87 808 000 euro

2. Het hypothetisch gebruik van het "Avastin/Zaltrap" scenario:

Commerciële eenheidsprijs Avastin 51,407 euro

128 000 x 51,407 euro/spuit = 6 580 096 euro

Dit betekent dat het gebruik van Avastin 13,5 maal goedkoper is wat een theoretische besparing van 80 miljoen euro betekent.

De realistische besparing zou 50 miljoen euro op jaarbasis vertegenwoordigen omdat soms in individuele gevallen de beslissing wordt genomen om eerst Avastin toe te dienen en nadien over te schakelen op een ander,

<sup>4</sup> Het gaat om een schatting gebaseerd op gegevens van farmanet (RIZIV/INAMI) waarbij rekening moet worden gehouden dat de kost van Lucentis die opgenomen is in een confidentiële overeenkomst tussen de overheid en het bedrijf niet is gekend.

Après concertation avec les instances concernées, on pouvait proposer d'administrer systématiquement l'Avastin dans les cinq premières injections avant de passer, si nécessaire, à un autre produit.

Sur la base des différences de coûts, de la non-infériorité<sup>5</sup> et des connaissances actuelles des effets secondaires systémiques, l'Avastin constitue le premier choix des ophtalmologues pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

L'orateur affirme que, pour le médecin, le choix de l'Avastin est un premier choix qui se justifie d'un point de vue éthique et économique.

### Conclusion

Depuis 2006, un appel a été lancé pour reconnaître l'Avastin comme premier choix de traitement de la MDLA. Il ne s'agit toutefois pas du seul problème que pose la politique de remboursement en matière de soins oculaires.

D'autres difficultés se sont entre-temps fait jour dans ce domaine. L'orateur évoque le remboursement d'exams tels que la TCO. À la suite de l'instauration de la loi qualité, la présence obligatoire d'un anesthésiste est requise pour la correction de la paupière supérieure, mais pas pour celle de la paupière inférieure. On assiste en outre à une commercialisation des soins oculaires. On constate un déplacement de l'examen oculaire médical de l'ophtalmologue vers le magasin. Ces sont des phénomènes préoccupants.

L'orateur préconise d'écouter davantage le groupe professionnel des ophtalmologues lorsqu'il s'agit de définir la politique en matière de soins oculaires.

### B. Questions des membres

*Mme Karin Jiroflée (sp.a)*, demande si l'Avastin est encore utilisé pour le traitement de la MDLA. L'Avastin est tout aussi sûr que les autres médicaments pour soigner la MDLA, mais il n'est pas disponible dans le bon dosage. L'orateur peut-il préciser les risques que pose le reconditionnement du médicament?

Pourquoi n'y a-t-il eu de contacts avec le cabinet de la ministre de la Santé qu'en 2014-2015? Pourrait-on disposer des avis et des documents qui ont entre-temps été échangés entre le cabinet et les ophtalmologues?

<sup>5</sup> Les tests de non-infériorité visent à prouver qu'un nouveau traitement n'est pas moins efficace ("non inférieur") qu'un traitement standard.

duurder product. Na overleg met de betrokken instanties zou er kunnen voorgesteld worden om systematisch de eerste vijf inspuitingen met Avastin te doen en nadien indien nodig over te schakelen op een ander product.

Op basis van de kostenverschillen, "non inferiority"<sup>5</sup> en de huidige inzichten over de systemische bijwerkingen is Avastin de eerste keuze van de oftalmologen voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

De spreker stelt dat voor de arts de keuze voor Avastin een ethische en economisch verantwoorde eerste keuze is.

### Besluit

Sinds 2006 werd een oproep gelanceerd om Avastin als eerste keuze voor de behandeling van LMD te erkennen. Dit is echter niet het enige probleem bij de terugbetalingsbeleid inzake oog zorg.

Er zijn intussen nog andere problemen gerezen bij de terugbetaling van de oog zorg. De spreker verwijst naar de terugbetaling van het onderzoek zoals OCT. Door de invoering van de kwaliteitswet wordt een verplichte aanwezigheid van een anesthesist gevraagd voor de correctie van het bovenste ooglid, maar niet voor het onderste ooglid. Bovendien is er een commercialisatie van de oog zorg. Het medisch oogonderzoek verschuift van de oftalmoloog naar de winkel. Dit zijn storende factoren.

De spreker roept op om voor het uitstippelen van het beleid inzake oog zorg meer naar de beroepsgroep oftalmologie te luisteren.

### B. Vragen van de leden

*Mevrouw Karin Jiroflée (sp.a)*, wenst te vernemen of Avastin nog steeds voor de behandeling van LMD wordt gebruikt. Avastin is even veilig dan de andere geneesmiddelen voor de behandeling van LMD maar is niet beschikbaar in de aangepaste dosering. Kan de spreker dieper ingaan op de mogelijke risico's bij de herverpakking van het geneesmiddel.

Waren er enkel in 2014-2015 contacten met het Kabinet van de minister van Volksgezondheid? Is het mogelijk om te kunnen beschikken over de adviezen en documenten die tussen het Kabinet en de oftalmologen werden uitgewisseld?

<sup>5</sup> "Non-inferiority"-studies hebben tot doel om aan te tonen dat een nieuwe behandeling niet minder effectief is dan een standaardbehandeling, ofwel niet-inferieur.



*Mme Kathleen Depoorter (N-VA)*, indique que l'explication scientifique de l'orateur était limpide. Elle aimerait toutefois savoir si le reconditionnement du produit a donné lieu à des complications.

Elle demande par ailleurs à l'orateur s'il considère que les ophtalmologues doivent être davantage associés à la détermination des médicaments qui doivent ou non être remboursés. En d'autres termes, les médecins doivent-ils participer davantage à l'élaboration de la politique de remboursement des médicaments et des thérapies?

Quand a eu lieu le premier contact du syndicat ophtalmologique avec l'Autorité belge de la concurrence (ABC)?

*M. Patrick Prévot (PS)* prend note du fait que l'Avastin est le premier choix des ophtalmologues. Le protocole établi en France définit très strictement les conditions d'utilisation de ce médicament en ophtalmologie. Il précise que l'Avastin peut uniquement être utilisé lorsqu'il a été prescrit et qu'il a été préparé par un pharmacien hospitalier pour être administré à l'hôpital. L'orateur pourrait-il communiquer son point de vue à cet égard?

Il était également prévu que ce protocole serait valable pour une durée de trois ans et qu'il pourrait ensuite être renouvelé en fonction de la sécurité et de l'efficacité qu'il offre aux patients. L'orateur dispose-t-il d'informations en la matière? A-t-on déjà réalisé une évaluation?

*Mme Sofie Merckx (PVDA-PTB)* demande si l'Avastin occasionne davantage de complications lorsqu'il est injecté dans l'oeil. L'Avastin est encore régulièrement utilisé (environ 25 000 injections). Les médecins prennent-ils plus de risques lorsqu'ils ont recours à ce médicament?

Des contacts ont été entretenus avec le SPF Santé publique entre 2006 et 2014 concernant l'utilisation de l'Avastin dans le traitement de la DMLA. Pourquoi ces contacts ont-ils ensuite été interrompus? Une concertation a-t-elle à nouveau été initiée en vue du remboursement de l'Avastin?

*M. Robby De Caluwé (Open Vld)* demande tout d'abord dans quelle mesure le reconditionnement des flacons est sûr et si les mêmes critères de sécurité sont appliqués partout.

L'orateur a indiqué que le médecin décide dans certains cas de commencer par administrer de l'Avastin et de passer ensuite à un autre produit. Il est permis de se demander à cet égard si tous les produits ont le même effet.

*Mevrouw Kathleen Depoorter (N-VA)*, stelt dat de wetenschappelijke uitleg van de spreker zeer duidelijk was. Ze wenst echter te weten of er meldingen zijn geweest over de complicaties bij het herverpakken van het product.

Verder vraagt ze of de spreker vindt dat de oogartsen meer moeten worden betrokken bij het bepalen welke geneesmiddelen al dan niet moeten worden terugbetaald. Met ander woorden moeten artsen meer inspraak krijgen bij het uitstippelen van het beleid inzake de terugbetaling van geneesmiddelen en therapieën.

Wanneer was er het eerste contact van de vzw-oogartsen met de Belgische mededingingsautoriteit (BMA)?

*De heer Patrick Prévot (PS)*, neemt er nota van dat Avastin de eerste keuze is voor het oogartsen. Het protocol in Frankrijk bepaalt zeer strikt over hoe Avastin mag worden gebruikt in oogheelkunde. Het stelt dat het gebruik van Avastin enkel is toegelaten, wanneer dit door een ziekenhuisapotheker wordt voorgeschreven en voorbereid voor intern gebruik in het ziekenhuis. Welke opmerkingen heeft de spreker hierop?

Er werd tevens bepaald dat dit protocol voor drie jaar geldig was en dat het nadien kon worden hernieuwd in functie van de veiligheid en doeltreffendheid voor de patiënten. Beschikt de spreker over gegevens hierover en werd er al een evaluatie over gemaakt?

*Mevrouw Sofie Merckx (PVDA-PTB)*, wenst te weten of Avastin meer complicaties veroorzaakt wanneer het in het oog wordt ingespoten. Avastin wordt nog regelmatig gebruikt (ongeveer 25 000 inspuitingen). Worden er meer risico's genomen door de artsen bij het gebruik van dit geneesmiddel?

Vanaf 2006 en tot 2014 waren er contacten met de FOD Volksgezondheid over het gebruik van Avastin voor de behandeling van LMD. Waarom werden die contacten toen onderbroken en is er intussen opnieuw overleg opgestart met het oog op de terugbetaling van Avastin?

*De heer Robby De Caluwé (Open Vld)*, wenst in de eerste plaats te weten hoe veilig de herconditionering van de flacons is en of overal dezelfde veiligheidscriteria worden toegepast.

De spreker haalde aan dat de arts soms beslist om de behandeling met Avastin te beginnen en dan over te gaan op een ander product. De vraag is dan of alle producten niet dezelfde werking hebben.

*M. Steven Creyelman (Vlaams Belang)* indique que les Pays-Bas ont dans le passé utilisé le Macugen pour traiter la DMLA. Pourquoi n'a-t-on plus recours à ce produit aujourd'hui?

Cochrane a-t-elle encore réalisé de nouvelles études sur les résultats de l'Avastin après 2012? S'est-on penché plus avant sur les effets secondaires éventuels de l'utilisation hors étiquette de l'Avastin?

### C. Réponses de l'orateur

*Le docteur Marnix Claeys, représentant du syndicat ophtalmologique*, précise que des contacts ont eu lieu en 2014-2015 avec le cabinet de la ministre de la Santé publique en raison de l'attention médiatique accordée à ce dossier. Il y a eu des contacts entre l'AFMPS, l'INAMI, les représentants du cabinet et le syndicat ophtalmologique. Des documents ont été rédigés à cette occasion en vue du remboursement de l'Avastin. La ministre a ensuite décidé de travailler dans le cadre d'une convention confidentielle. Il n'y a plus eu de contacts par après entre les différents acteurs. L'orateur ne dispose plus de ces documents. Ils doivent être réclamés à l'administration.

Le docteur Claeys confirme que l'Avastin est utilisé depuis 2006 pour traiter la DMLA et qu'on y a encore recours à l'heure actuelle, ainsi qu'il ressort de la comparaison du nombre de remboursements et du nombre d'injections réalisées.

Le Lucentis et l'Avastin ont un effet identique. Ces produits sont composés en majeure partie des mêmes molécules. Le remplacement de l'un par l'autre n'est donc pas nécessairement la solution idéale, mais il peut, dans certains cas, donner de meilleurs résultats. Il est toutefois possible de passer de l'Avastin à l'Eylea/Zaltrap. Ce remplacement permet d'obtenir de meilleurs résultats chez certains patients individuels.

L'orateur précise que le reconditionnement des médicaments doit respecter des normes internationales. Fagron (une entreprise commerciale qui (ré)emballe des médicaments en Belgique) et les pharmacies hospitalières qui procèdent au reconditionnement se conforment aux mêmes normes que celles imposées à Novartis ou à Bayer. Étant donné que les différents médicaments utilisés dans le traitement de la DMLA doivent être redistribués, cet élément ne doit pas être considéré comme constituant un risque supplémentaire en ce qui concerne l'utilisation de l'Avastin en ophtalmologie.

Le reconditionnement des médicaments est généralement traité avec beaucoup de prudence, car des problèmes importants peuvent se poser si l'on n'y prête

*De heer Steven Creyelman (Vlaams Belang)*, verwijst naar Nederland waar in het verleden Macugen wordt gebruikt voor de behandeling van LMD. Waarom wordt dit middel nu niet meer gebruikt?

Heeft Cochrane na 2012 bijkomend onderzoek gedaan naar de resultaten van Avastin? Werd er dieper ingegaan op de mogelijke bijwerkingen van het offlabel gebruik van Avastin?

### C. Antwoorden van de spreker

*Dr. Marnix Claeys, vertegenwoordiger van vzw-oogartsen*, verduidelijkt dat er in 2014-2015 contacten waren met het Kabinet van de minister van Volksgezondheid naar aanleiding van de media-aandacht aan het dossier. Er waren contacten tussen het FAGG, RIZIV, vertegenwoordigers van het Kabinet en het oogartsensyndicaat. Er werden toen documenten opgemaakt met het oog op de terugbetaling van Avastin. De minister heeft daarna beslist om te werken via een confidentiële overeenkomst. Nadien zijn er geen contacten meer geweest tussen de verschillende actoren. De spreker zelf beschikt niet meer over die documenten en ze moeten derhalve bij de administratie worden opgevraagd.

Dokter Claeys bevestigt dat Avastin sedert 2006 wordt gebruikt voor de behandeling van LMD en dat dat nu nog steeds zo is. Dat blijkt uit de vergelijking van de cijfers van het aantal terugbetalingen en het aantal uitgevoerde inspuitingen.

Lucentis en Avastin hebben dezelfde werking en bestaan hoofdzakelijk uit dezelfde moleculen. Een overstappen van het een naar het andere product is dus niet zo zinvol maar kan toch soms een beter resultaat geven bij wisselen van product. Er is echter wel een mogelijkheid om van Avastin over te stappen naar Eylea/Zaltrap. In dit geval kunnen bij individuele patiënten betere resultaten worden bereikt.

De spreker verduidelijkt dat er internationale standaarden moeten worden nageleefd voor de herconditionering van geneesmiddelen. Indien Fagron (een commercieel bedrijf dat in België geneesmiddelen (her)verpakt) of ziekenhuisapotheken die herverpakken volgen ze dezelfde standaarden die ook door Novartis of Bayer moeten worden gevolgd. Gezien de verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van LMD moeten worden herverdeeld kan dit niet als een bijkomend risico voor het gebruik van Avastin in oogheelkunde worden beschouwd.

Er wordt over het algemeen zeer voorzichtig omgegaan met herconditionering van geneesmiddelen omdat er serieuze problemen kunnen ontstaan wanneer men

pas une attention suffisante. Lorsque les hôpitaux procèdent au reconditionnement, l'entreprise Novartis attire leur attention sur les risques potentiels. Dans certains cas, les hôpitaux confient le reconditionnement à des entreprises commerciales (comme Fagron), qui sont alors responsables du bon déroulement de la procédure. Les grands hôpitaux qui utilisent des quantités importantes d'Avastin procèdent souvent eux-mêmes au reconditionnement afin de réduire les coûts.

Bien que le traitement à base d'Avastin n'entraîne pas plus de complications, il faut tenir compte du fait que des complications sont toujours possibles en médecine. Mais lorsqu'un problème se pose avec l'Avastin, on en parle davantage que lorsque d'autres médicaments sont en cause.

Huit mille patients ont participé à l'étude portant sur les effets de l'Avastin en ophtalmologie. Cette étude n'a pas constaté l'existence de complications plus nombreuses. Les Français ont également participé à l'analyse réalisée par Cochrane. Pour connaître les effets secondaires potentiels d'un médicament, il faut examiner son influence sur des groupes de patients. Il ne sert à rien d'analyser la situation d'un patient individuel.

Le Macugen n'est plus utilisé, car le Lucentis donne de meilleurs résultats.

En 2014-2015, les ophtalmologues ont invoqué les directives de redistribution de l'Avastin en France pour formuler une proposition de remboursement en Belgique.

L'utilisation de l'Avastin en ophtalmologie est parfaitement légale aux Pays-Bas, en France, en Italie et au Royaume-Uni. En Belgique, les médecins qui ont recours à ce médicament sont montrés du doigt. Il faudrait déjà veiller dans un premier temps à ce que l'utilisation de l'Avastin ne fasse pas l'objet d'une appréciation négative de la part des pouvoirs publics.

L'orateur estime que les ophtalmologues sont bien trop peu associés à l'élaboration de la politique de remboursement. Ils souhaiteraient être impliqués davantage, étant donné qu'ils connaissent la situation sur le terrain et qu'ils possèdent les connaissances scientifiques nécessaires. Leur participation à l'élaboration de la politique profiterait également à la société.

#### D. Répliques

*Mme Kathleen Depoorter (N-VA)* demande si des complications se sont déjà présentées dans le cadre de la redistribution de l'Avastin. Quand a eu lieu le premier contact entre l'asbl d'ophtalmologues et l'AFMPS?

er niet voldoende aandacht aan biedt. Wanneer de ziekenhuizen de herconditionering uitvoeren wijst het bedrijf Novartis hen op de mogelijke risico's. Soms wordt die handeling door de ziekenhuizen doorgegeven aan commerciële bedrijven (zoals Fagron) die dan voor de goede afhandeling van de procedure instaan. Grote ziekenhuizen die grote hoeveelheden van Avastin gebruiken doen de herverpakking vaak zelf om de kost te drukken.

Hoewel de behandeling met Avastin geen aanleiding tot meer complicaties geeft moet men er wel rekening mee houden dat in geneeskunde altijd complicaties mogelijk zijn. Wanneer er een probleem is met Avastin wordt er wel meer kenbaarheid aan gegeven.

Er werden 8 000 patiënten betrokken bij het onderzoek naar de werking van Avastin in oogheelkunde en er werd geen groter aantal complicaties vastgesteld. Ook de Fransen hebben meegedaan aan de Cochrane-analyse. Om de mogelijke bijwerkingen van een geneesmiddel te kennen moeten de invloed ervan op groepen patiënten worden nagegaan. Het heeft geen zin om de situatie van een individuele patiënt te beoordelen.

Macugen wordt niet meer gebruikt omdat Lucentis betere resultaten oplevert.

In 2014-2015 hebben de oftalmologen zich gebaseerd op de richtlijnen van herverdeling van Avastin in Frankrijk om een voorstel over de mogelijke terugbetaling in België te formuleren.

In Nederland, Frankrijk, Italië en het Verenigd Koninkrijk kan Avastin volledig legaal worden gebruikt in oogheelkunde. In België wordt de arts die er gebruik van maakt echter met de vinger gewezen. Een eerste positieve stap zou al zijn dat het gebruik van Avastin geen negatieve beoordeling van de overheid zou veroorzaken.

De spreker vindt dat oogartsen veel te weinig worden betrokken bij het bepalen van het terugbetalingsbeleid. Ze zouden graag meer betrokken worden omdat ze uiteindelijk de toestand op het terrein kennen en over de nodige wetenschappelijke kennis beschikken. Hun betrokkenheid bij het uitstippelen van het beleid is ook positief voor de maatschappij.

#### D. Replieken

*Mevrouw Kathleen Depoorter (N-VA)* vraagt of er complicaties bij de herverdeling van Avastin zijn opgetreden. Wanneer was er het eerste contact tussen de vzw van de oogartsen en het FAGG?

*Mme Sofie Mertens (PVDA-PTB)* souligne que l'Avastin et le Lucentis sont aussi efficaces l'un que l'autre. L'Avastin est le premier choix des ophtalmologues, parce qu'il est meilleur marché. Lorsqu'il n'y a pas de remboursement, c'est l'Avastin qui est utilisé. L'orateur pourrait-il préciser ce qu'il a voulu dire lorsqu'il a déclaré que les médecins qui prescrivent l'Avastin sont montrés du doigt?

*Le docteur Marnix Claeys, syndicat ophtalmique,* indique que la prescription hors RCP d'Avastin est loin d'être encouragée par l'administration, qui envoie souvent aux patients concernés un courrier leur décrivant les risques potentiels liés à l'utilisation de ce médicament pour les maladies oculaires. L'ophtalmologue doit alors donner des explications à son patient. Il s'ensuit que de nombreux ophtalmologues n'osent pas prescrire ce médicament hors RCP. Mais cela signifie également que le traitement des patients diabétiques, par exemple, n'est entamé que lorsqu'ils ont déjà perdu 50 % de leur vision, ce qui est regrettable. L'orateur rappelle que le fait de ne plus dissuader l'ophtalmologue et le patient d'utiliser l'Avastin serait déjà une première avancée importante. On pourrait dans un second temps décider de rembourser le produit également pour des indications ophtalmologiques.

Les concertations avec l'AFMPS datent de 2014-2015. Un premier contact avait déjà eu lieu avec Mme Laurette Onkelinx, qui était à l'époque ministre de la Santé publique.

Des problèmes peuvent toujours se présenter lors de la redistribution de médicaments, car il s'agit d'un travail effectué par des êtres humains. De tels problèmes peuvent également survenir lorsque le conditionnement est assuré par Novartis/ Bayer. La redistribution de l'Avastin ne pose pas plus de problèmes que le conditionnement d'autres médicaments. Le docteur Claeys conclut son exposé en constatant qu'en médecine, il y a toujours un risque de complications. On ne peut jamais donner de garanties.

*Mevrouw Sofie Mertens (PVDA-PTB),* wijst erop dat Avastin en Lucentis dezelfde werkzaamheid hebben. Avastin is de eerste keuze voor de oogartsen omdat het goedkoper is. Indien er geen terugbetaling is wordt Avastin gebruikt. Kan de spreker verduidelijken wat hij bedoeld met het stellen dat de artsen die Avastin voorschrijven met vinger worden gewezen?

*Dokter Marnix Claeys, vzw-oogartsen,* merkt op het voorschrijven van Avastin offlabel zeker niet wordt aangemoedigd door de administratie. De patiënt ontvangt dan vaak een schrijven waarbij gewezen wordt op de mogelijke risico's bij het gebruik van het geneesmiddel voor oogziekten. De oogarts moet dan een uitleg verstrekken aan zijn patiënt. Dit heeft voor gevolg dat veel oftalmologen dit geneesmiddel niet offlabel durven voor te schrijven. Maar dit heeft ook voor gevolg dat de behandeling van bijvoorbeeld diabetespatiënten pas wordt opgestart als ze al 50 % van hun zicht hebben verloren. Dit is geen goede situatie. De spreker herhaalt dat het al een goede stap voorwaarts zou zijn dat de oogarts en de patiënt niet worden afgeraden om Avastin te gebruiken. Een tweede stap zou dan zijn om het product ook voor oftalmologische indicaties terug te betalen.

De gesprekken met het FAGG dateren van 2014-2015. Er was eerst een eerste contact met mevrouw Laurette Onkelinx, de toenmalige minister van Volksgezondheid.

Er kunnen altijd problemen optreden bij de herverdeling van geneesmiddelen gezien het werk wordt uitgevoerd door mensen. Ook wanneer de herconditionering door Novartis/ Bayer wordt uitgevoerd kunnen er problemen optreden. Er zijn niet meer problemen bij de herverdeling van Avastin dan bij de herconditionering van andere middelen. Dokter Claeys besluit zijn betoog met de vaststelling dat in geneeskunde altijd complicaties kunnen optreden. Er kunnen nooit garanties worden gegeven.

## II. — EXPOSÉ INTRODUCTIF DE MME JULIE FRÈRE, PORTE-PAROLE, ET DU DOCTEUR MARTINE VAN HECKE, EXPERTE SANTÉ, TEST-ACHATS

*Mme Julie Frère, porte-parole de Test-Achats, retrace la chronologie des faits.*

### A. Dossier Avastin/Lucentis: problématique

Le médicament Lucentis (Novartis) est prescrit pour le traitement de la forme humide de la DMLA.

L'Avastin (Roche), un médicament habituellement utilisé dans le traitement contre le cancer, est également prescrit hors RCP (*off-label*) depuis 2005 pour le traitement de la dégénérescence maculaire (DMLA).

Plusieurs études (dont l'étude Cochrane de 2014) révèlent toutefois que les différents médicaments sont équivalents en terme d'efficacité et de sécurité. Étant donné qu'il existe des liens financiers entre les firmes Roche et Novartis, que le Lucentis, en particulier, est développé par Genentech (Roche) et que Novartis est actionnaire à 30 % de Roche, les firmes n'ont aucun intérêt à faire enregistrer l'Avastin pour le traitement de la DMLA.

Selon les calculs du Syndicat ophtalmologique, 200 millions d'euros ont été gaspillés en cinq ans en remboursant le Lucentis au lieu de l'Avastin.

### B. Le traitement du dossier par l'Autorité belge de la concurrence (ABC)

En mars 2014, les firmes Roche et Novartis sont condamnées à une amende de 182 millions d'euros par l'Autorité italienne de la Concurrence. Le pendant italien de Test-Achats s'est joint à la procédure.

En novembre 2014, Test-Achats dépose une plainte auprès de l'Autorité belge de la Concurrence (ABC).

En mars 2015, Test-Achats informe l'Autorité belge de la Concurrence de l'avis positif de l'Agence française des médicaments concernant l'utilisation de l'Avastin pour le traitement de la forme humide de la DMLA.

Début septembre 2015, Test-Achats contacte de manière informelle l'ABC pour connaître l'état d'avancement du dossier. Fin septembre 2015, Test-Achats informe l'ABC de l'étude du KCE<sup>1</sup> sur l'utilisation hors RCP des médicaments. Dans cette étude, l'affaire Avastin / Lucentis est mentionnée.

<sup>1</sup> Rapport consultable sur [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_252\\_Off-label%20drugs\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_252_Off-label%20drugs_Report.pdf)

## II. — INLEIDENDE UITEENZETTING VAN MEVROUW JULIE FRÈRE, WOORDVOEDSTER, EN DOKTER MARTINE VAN HECKE, EXPERTE GEZONDHEID, TEST AANKOOP

*Mevrouw Julie Frère, woordvoerder van Test Aankoop geeft de chronologie van de feiten.*

### A. Dossier Avastin / Lucentis: probleemstelling

Het geneesmiddel Lucentis (Novartis) wordt voorgeschreven voor de behandeling van de natte vorm van LMD.

Avastin (Roche), een geneesmiddel dat gewoonlijk wordt gebruikt voor de behandeling van kanker, wordt sinds 2005 ook off-label voorgeschreven voor de behandeling van maculadegeneratie (LMD).

Meerdere studies (waaronder Cochrane, 2014), tonen echter de gelijkaardige werkzaamheid en veiligheid van de verschillende geneesmiddelen aan. Omdat er financiële banden zijn tussen Roche en Novartis, meer bepaald Lucentis wordt ontwikkeld door Genentech (Roche) en Novartis is voor 30 % aandeelhouder van Roche, hebben de bedrijven er geen belang bij om Avastin voor de behandeling van LMD te laten registreren.

Door Lucentis terug te betalen in plaats van Avastin werd er volgens de berekening van het Oftalmologisch Syndicaat 200 miljoen euro in 5 jaar verspild.

### B. De behandeling van het dossier bij de Belgische mededingingsautoriteit (BMA)

In maart 2014 worden Roche en Novartis in Italië veroordeeld door de Mededingingsautoriteit tot een boete van 182 miljoen euro. De zusterorganisatie van Test Aankoop in Italië neemt deel aan de procedure.

In november 2014 dient Test Aankoop een klacht in bij de Belgische Mededingingsautoriteit (BMA).

In maart 2015 licht Test Aankoop de Belgische mededingingsautoriteit in over het positief advies van het Franse geneesmiddelen-agentschap voor gebruik Avastin voor de behandeling van de natte vorm van LMD.

Begin september 2015 neemt Test Aankoop informeel contact op met de BMA om de stand van zaken van het dossier te kennen. Eind september 2015 licht Test Aankoop het BMA in over de studie van het KCE<sup>1</sup> wat betreft het off-label gebruik van geneesmiddelen. In die studie wordt de zaak Avastin / Lucentis aangehaald.

<sup>1</sup> Verslag raadpleegbaar op [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_252\\_Off-label%20drugs\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_252_Off-label%20drugs_Report.pdf)

Début janvier 2016, Test-Achats demande à l'ABC où en est le dossier. L'ABC confirme que la première phase d'enquête est terminée et Test-Achats demande quelles sont les prochaines étapes de l'enquête. En mars et avril 2016, il y aura de nouveaux contacts entre Test-Achats et l'ABC.

Fin mai et début juin 2016, l'ABC annonce que le dossier n'est "pas prioritaire" et que la Belgique attend la décision de la Cour européenne de justice dans le dossier italien en la matière. De nouveaux contacts avec l'ABC ont lieu en mai et septembre 2017.

En janvier 2018, Test-Achats envoie l'arrêt de la Cour de justice européenne à l'ABC. Cet arrêt valide l'interprétation de la loi par l'autorité italienne de la concurrence. La CJUE indique qu'il pourrait s'agir d'une restriction de la concurrence "par objet", ce qui constitue une infraction très grave.

Cela facilite la tâche de l'ABC, car les effets néfastes de l'infraction sont supposés pour le marché.

En février 2018, Test-Achats transmet à l'ABC un article publié dans le *British Medical Journal* (BMJ) concernant l'évaluation, par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), des traitements de la DMLA.

L'ABC répète cependant que le dossier n'est pas une priorité. En mai, octobre et décembre 2018, Test-Achats recontacte l'ABC.

De nouveaux contacts sont pris avec l'ABC en février 2019 à la suite de l'enquête ouverte en France contre Novartis, soupçonnée d'enfreindre le droit de la concurrence sur le marché français des inhibiteurs de vasoconstriction dans le cadre du traitement de la forme humide de la DMLA, entre 2008 et 2013.

En février 2019, Test Achats reprend contact avec l'Autorité de la concurrence suite à l'enquête ouverte en France dans le même dossier.

En juillet 2019, Test-Achats communique la décision du Conseil d'État italien à l'ABC. La décision confirme l'amende infligée à Roche et Novartis en ce qui concerne le dossier Avastin-Lucentis.

Begin januari 2016 vraagt Test Aankoop aan BMA hoe het dossier verder verloopt. BMA bevestigt dat de eerste onderzoeksfase werd gefinaliseerd en Test Aankoop vraagt wat de volgende stappen van het onderzoek zijn. In maart en april 2016 zijn er nieuwe contacten tussen Test Aankoop en BMA.

Eind mei en begin juni 2016 laat BMA weten dat het dossier "niet prioritair" is en dat België de beslissing van het Europese Hof van Justitie in het Italiaanse dossier ter zake afwacht. In mei en september 2017 zijn er nieuwe contacten met de BMA.

In januari 2018 stuurt Test Aankoop het arrest van het Europees Hof van Justitie naar de BMA. Dit arrest valideert de interpretatie die de Italiaanse mededingingsautoriteit van de wet maakt. Het Europees Hof geeft aan dat het in dezen om een mededingingsbeperking naar strekking zou kunnen gaan, een bijzonder ernstige overtreding.

Dit vergemakkelijkt de taak van de BMA omdat de nadelige effecten van het misdrijf voor de markt worden verondersteld.

In februari 2018 bezorgt Test Aankoop een artikel verschenen in de *British Medical Journal* (BMJ) met betrekking tot de evaluatie van behandelingen voor LMD door het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) aan de BMA.

De BMA herhaalt echter dat het dossier niet prioritair is. In mei, oktober en december 2018 neemt Test Aankoop steeds opnieuw contact op met de BMA.

In februari 2019 is er opnieuw contact met de BMA naar aanleiding van het in Frankrijk geopende onderzoek tegen Novartis, die ervan verdacht wordt inbreuk te hebben gepleegd op de mededingingswetgeving op de Franse markt met betrekking tot vaatgroeiremmers in het kader van de behandeling van de natte vorm van LMD, tussen 2008 en 2013.

In februari 2019 neemt Test Aankoop opnieuw contact op met de Mededingingsautoriteit, ingevolge het in Frankrijk geopende onderzoek in hetzelfde dossier.

In juli 2019 maakt Test Aankoop de beslissing van Italiaanse Raad van State over aan de BMA. De beslissing bevestigt de boete voor Roche en Novartis met betrekking tot Avastin-Lucentis.

En Belgique, le dossier sera remis sur la table en octobre 2019 à la suite d'un article dans "*Het Laatste Nieuws*".<sup>2</sup>

### C. La problématique du remboursement de l'Avastin

Mme Martine Van Hecke, *experte santé, Test-Achats*, rappelle qu'en l'attente d'une décision de la ministre de la Santé, Test-Achats que Test-Achats a adressé un courrier à la ministre de la Santé publique, Mme De Block, pour demander le remboursement de l'Avastin ainsi qu'une diminution significative du prix du Lucentis et de l'Eylea. Dans l'attente d'une réaction de la ministre, Test-Achats, conjointement avec les autres représentants de patients et de consommateurs, a inscrit cette question à l'ordre du jour du Comité consultatif de l'AFMPS. Test-Achats figure en effet parmi les parties prenantes de ce comité.

Lors de la réunion du Comité consultatif de décembre 2014, les représentants des patients et des consommateurs ont par conséquent demandé au Comité consultatif de l'AFMPS de conseiller la ministre d'agir contre les firmes pharmaceutiques ayant de telles pratiques. L'Administrateur général de l'AFMPS, M. De Cuyper, a appuyé cette demande.

Mme Van Hecke résume ensuite les discussions qui ont été menées au sein de ce comité sur la base d'extraits de plusieurs comptes-rendus de l'année 2015:

— en mars 2015, "lors d'un entretien entre la cellule stratégique, l'agence, l'INAMI et une représentation d'ophtalmologues, le résultat d'une enquête menée auprès des différentes *European licency agencies* visant à savoir quelle position elles adoptent à propos du remboursement de l'Avastin a été communiquée."

"Entre-temps, de nouvelles mises à jour scientifiques concernant l'utilisation d'Avastin sont apparues. Dès que le cabinet en aura donné la mission, les évaluateurs de l'AFMPS évalueront les données scientifiques et les soumettront à la Commission des médicaments."

"L'INAMI effectuera une étude pour faire l'inventaire de l'utilisation off-label d'Avastin.";

— en juin 2015, "le ministre a demandé à l'AFMPS d'effectuer une étude globale. Il ressort toutefois de l'étude globale qu'il y a encore un *Health Benefit Risk* lié à l'utilisation d'Avastin pour la dégénérescence maculaire humide et que les inquiétudes relatives aux *Safety Events* persistent également. Une autorisation pour l'application

<sup>2</sup> HLN, 7 octobre 2019.

In België komt het dossier in oktober 2019 opnieuw op de tafel naar aanleiding van een artikel in "*Het Laatste Nieuws*".<sup>2</sup>

### C. Het probleem met de terugbetaling van Avastin

Mevrouw Martine Van Hecke, *gezondheidsexpert bij Test Aankoop*, wijst erop dat Test Aankoop minister van Volksgezondheid De Block aangeschreven heeft om de terugbetaling van Avastin te vragen, evenals een stevige prijsdaling van Lucentis en Eylea. In afwachting van een reactie plaatste Test Aankoop dit onderwerp, samen met de andere vertegenwoordigers van patiënten en consumenten, op de agenda van het Raadgevend Comité van het Fagg. Test Aankoop is immers vertegenwoordigd in dat comité.

Op de vergadering van het Raadgevend Comité van december 2014 verzochten de vertegenwoordigers van patiënten en consumenten het Raadgevend Comité van het FAGG dus om de minister advies te geven en actie te ondernemen tegen de farmaceutische bedrijven die dergelijke praktijken aan de dag leggen. De administrateur-generaal van het FAGG, de heer De Cuyper, steunde dat verzoek.

Mevrouw Van Hecke vat daarop de besprekingen samen die binnen het comité werden gevoerd, aan de hand van uittreksels van verschillende notulen uit 2015:

— maart 2015: tijdens een vergadering tussen de beleidscel, het agentschap, het RIZIV en een vertegenwoordiging van oogartsen wordt het resultaat meegedeeld van een onderzoek bij de verschillende *European licencing agencies*, om te weten te komen welk standpunt die over de terugbetaling van Avastin innemen.

Nieuwe wetenschappelijke updates over het gebruik van Avastin zijn inmiddels bekendgemaakt. Zodra het kabinet daar de opdracht toe geeft, zullen de FAGG-evaluatoren de wetenschappelijke gegevens evalueren en aan de Geneesmiddelencommissie voorleggen.

Het RIZIV zal een studie uitvoeren teneinde een overzicht op te maken van het off-labelgebruik van Avastin.

— Juni 2015: de minister heeft het FAGG verzocht een omvattende studie uit te voeren ze. Uit de omvattende studie blijkt echter dat er nog een *health benefit-risk* gepaard gaat met het gebruik van Avastin voor natte maculadegeneratie en dat er ook omtrent de *safety events* nog reden tot ongerustheid is. Een toestemming

<sup>2</sup> HLN, 7 oktober 2019.

d'Avastin dans le cas ci-dessus n'est donc pas encore à l'ordre du jour."

Toutefois, l'AFMPS a décidé de continuer à se concerter à propos de ce problème avec l'INAMI, les ophtalmologues, les présidents de la Commission des médicaments...

Différentes réunions furent organisées au cours desquelles il fut décidé de poursuivre l'examen de la question de l'étude spécifique visée à l'article 56 de la convention, des critères à fixer pour les centres où a lieu cette étude et à une enquête pour les ophtalmologues en vue de mieux encadrer l'utilisation off-label.

Mme Van Hecke expose que l'AFMPS renvoie également à une étude du Centre fédéral d'Expertise des soins de santé (KCE) sur l'usage "off-label" en général. Dès que les résultats de celle-ci seront connus, ceux-ci pourront également être passés en revue pour le cas Avastin/Lucentis;

— en septembre 2015, le dossier Avastin a été à nouveau discuté au sein du Comité consultatif. Le compte-rendu énonce que "comme convenu lors du précédent Comité consultatif, [...] fait un compte rendu des réunions de concertation relatives à la question Avastin Lucentis entre l'AFMPS, le KCE, l'INAMI et les ophtalmologues. Le but de cette réunion est d'élaborer un protocole de réorientation dans lequel, entre autres, les certificats de sécurité et les exigences de qualité nécessaires pour l'utilisation d'Avastin seront établis dans le cas de dégénérescence maculaire humide. Une nouvelle réunion de concertation est prévue le 6 octobre."

Mme Van Hecke souligne qu'au mois de septembre, le KCE publiait son rapport "Pistes pour mieux encadrer l'usage "off-label" des médicaments"<sup>3</sup> duquel il ressort qu'un gouvernement peut, via la diffusion d'une information scientifique neutre combinée à une politique de remboursement, ouvrir la perspective d'une utilisation off-label responsable sous la responsabilité d'un médecin. Moyennant le respect de différentes étapes, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé indique que "dans l'attente d'une optimisation de la législation, le remboursement de certains médicaments off-label peut être réglé notamment par une convention art. 56 (entre l'INAMI et des groupes de médecins). Une telle convention peut prévoir des exigences quant à la qualité

<sup>3</sup> Rapport "Pistes pour mieux encadrer l'usage "off-label" des médicaments" du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de septembre 2015, disponible sur <https://kce.fgov.be/fr/pistes-pour-mieux-encadrer-l%E2%80%99usage-%E2%80%98off-label%E2%80%99-des-m%C3%A9dicaments>

om Avastin toe te dienen in bovengenoemd geval is nog niet aan de orde.

Het FAGG heeft echter beslist om over dit probleem te blijven overleggen met het RIZIV, de oogartsen, de voorzitters van de Geneesmiddelencommissie enzovoort

Er hebben verschillende vergaderingen plaatsgevonden, tijdens welke is beslist voort na te denken over de in artikel 56 van de conventie bedoelde specifieke studie, de vaststelling van de criteria voor de centra waar die studie plaatsvindt en een enquête onder de oogartsen om het off-labelgebruik beter te regelen.

Mevrouw Van Hecke legt uit dat het Fagg ook verwijst naar een onderzoek van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) over off-label gebruik in het algemeen. Zodra de resultaten daarvan bekend zijn, kunnen die ook onder de loep worden genomen voor Avastin/Lucentis;

— September 2015: het dossier-Avastin wordt in het Raadgevend Comité opnieuw besproken. In de notulen staat te lezen dat, zoals overeengekomen bij het vorige Raadgevend Comité, er verslag wordt uitgebracht over de overlegvergaderingen over Avastin/Lucentis tussen het FAGG, het KCE, het RIZIV en de oogartsen. Bedoeling is een heroriëntatieprotocol te ontwikkelen waarin, onder andere, de nodige veiligheidscertificaten en kwaliteitsvereisten om bij natte maculadegeneratie Avastin te gebruiken zullen worden vastgesteld. Een nieuwe overlegvergadering staat gepland op 6 oktober.

Mevrouw Van Hecke benadrukt dat het KCE in de maand september rapport "Pistes voor een beter omkaderd off-labelgebruik van geneesmiddelen" publiceerde<sup>3</sup>. Daaruit blijkt dat een overheid, door de verspreiding van neutrale wetenschappelijke informatie te koppelen aan een terugbetalingsbeleid, de weg kan vrijmaken voor verantwoord off-labelgebruik onder de verantwoordelijkheid van een arts. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg stelt dat, mits verschillende stappen worden nageleefd, de terugbetaling van sommige off-labelgeneesmiddelen onder andere via een artikel 56-conventie (afgesloten tussen het RIZIV en groepen van artsen) kan worden geregeld in afwachting van een verdere optimalisatie van de wetgeving. In zulke

<sup>3</sup> Rapport "Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen" van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, september 2015, raadpleegbaar op <https://kce.fgov.be/nl/pistes-voor-een-beter-omkaderd-off-label-gebruik-van-geneesmiddelen>.



et/ou l'utilisation du produit."<sup>4</sup> Selon Test-Achats, ces recommandations peuvent être mises en œuvre pour régler le remboursement de l'Avastin dans notre pays.

En décembre 2015, le cabinet de la ministre De Block informe Test-Achats qu'une négociation dite "art.81"<sup>5</sup> est en cours pour obtenir le Lucentis et l'Eylea à un prix inférieur. Si cette négociation devait échouer, le cabinet annonce qu'il prendra rapidement des mesures afin de garantir le remboursement de l'Avastin pour les injections intravitréennes.

Mme Van Hecke souligne qu'à ce stade le cabinet de la ministre De Block ne fait nullement mention d'éventuels problèmes de sécurité liés à l'utilisation d'Avastin. Il s'agit d'un élément important à signaler, car la ministre De Block avait indiqué en réunion de la commission de la Santé publique qu'elle ne souhaitait pas rembourser l'Avastin au motif que l'utilisation de ce médicament pose des problèmes de sécurité. Les rapports du Comité consultatif montrent aussi que des discussions relatives au remboursement de l'Avastin ont eu lieu après la publication de l'avis de l'AFMPS au sujet de la sécurité.

En ce qui concerne le remboursement de l'Avastin dans d'autres pays, Mme Van Hecke précise ce qui suit:

— l'Avastin est remboursé aux Pays Bas, en Italie et en France (en 2018 en France, la recommandation temporaire d'usage édictée en 2015 a été prolongée jusqu'en 2021);

— pour la DMLA, l'Avastin figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) contrairement au Lucentis;

— Au Royaume-Uni, le *High Court of Justice* a jugé en 2018 que différents *Clinical Commissioning Groups* avaient le droit d'offrir à leurs patients l'Avastin dans le

conventie kunnen vereisten qua kwaliteit en gebruik worden gesteld<sup>4</sup>. Volgens Test Aankoop kunnen deze aanbevelingen toegepast worden om de terugbetaling van Avastin in ons land te regelen.

In december 2015 stelt het kabinet van minister De Block Test Aankoop ervan op de hoogte dat zogenaamde artikel 81-onderhandelingen<sup>5</sup> lopen om een lagere prijs voor Lucentis en Eylea te verkrijgen. Mochten die onderhandelingen mislukken, dan zal het kabinet snel maatregelen nemen om de terugbetaling van Avastin voor intravitreale injecties te waarborgen.

Mevrouw Van Hecke benadrukt dat het kabinet van minister De Block op dat moment geenszins melding maakt van eventuele veiligheidsproblemen bij het gebruik van Avastin. Dat is een belangrijk om te vermelden omdat minister De Block tijdens de commissiezitting volksgezondheid vermeldde dat ze Avastin niet wenste terug te betalen omdat er veiligheidsproblemen zouden zijn. Ook uit de verslagen van het Raadgevend Comité blijkt dat de gesprekken over de terugbetaling van Avastin verder gezet werden na het advies van het Fagg mbt veiligheid.

Aangaande de terugbetaling van Avastin in andere landen geeft mevrouw Van Hecke deze verduidelijkingen:

— Avastin wordt terugbetaald in Nederland, Italië en Frankrijk (de tijdelijke gebruiksaanbeveling die Frankrijk in 2015 invoerde, werd in 2018 verlengd tot en met 2021);

— wat LMD betreft, staat Avastin op de lijst van essentiële geneesmiddelen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), in tegenstelling tot Lucentis;

— in het Verenigd Koninkrijk heeft het *High Court of Justice* in 2018 geoordeeld dat verschillende *Clinical Commissioning Groups* het recht hadden hun patiënten

<sup>4</sup> Synthèse du rapport disponible sur [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_252B\\_Utilisation\\_off-label\\_medicaments\\_Synthese\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252B_Utilisation_off-label_medicaments_Synthese_0.pdf).

<sup>5</sup> "Le système de "convention article 81" est une procédure parallèle à la procédure classique d'accès au remboursement. L'INAMI la met en œuvre quand certaines incertitudes persistent encore autour de l'efficacité du médicament (ou de son rapport coût-efficacité, ou de son impact budgétaire), mais que l'on souhaite quand même mettre ce médicament à la disposition des patients. De tels accords s'accompagnent généralement de ristournes confidentielles sur le prix du produit en question, qui sont reversées annuellement à l'INAMI" (cfr. <https://kce.fgov.be/nl/node/3205>)

<sup>4</sup> Een synthese van het rapport raadpleegbaar op: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_252A\\_off-label\\_gebruik\\_Geneesmiddelen\\_Synthese.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252A_off-label_gebruik_Geneesmiddelen_Synthese.pdf).

<sup>5</sup> "Het systeem van de artikel 81-conventie is een procedure voor de terugbetaling van geneesmiddelen die parallel loopt met de klassieke procedure. Het RIZIV stelt ze in werking wanneer er nog onzekerheden bestaan omtrent de werkzaamheid (of de kosteneffectiviteit of budgetimpact) van een geneesmiddel, maar men het toch al beschikbaar wil maken voor de patiënt. Meestal worden bij het afsluiten van dergelijke vertrouwelijke overeenkomsten vertrouwelijke kortingen door de firma's gegeven, die jaarlijks aan het RIZIV worden terugbetaald." (cf. <https://kce.fgov.be/nl/news/voorschrijven-van-innovatieve-geneesmiddelen-wat-u-moet-weten>).

cadre d'un traitement de la DMLA<sup>6</sup>. En outre, l'Agence des médicaments britannique a modifié sa position en 2019 en considérant que l'Avastin pouvait faire l'objet d'un usage off-label.

#### D. Autres dossiers

*Mme Frère* souhaite également aborder 3 autres dossiers afin d'illustrer le fait que le dossier Avastin n'est pas un cas isolé:

— le dossier Aspen

*Mme Frère* indique que la société Aspen a imposé des hausses de prix extrêmes, atteignant parfois près de 1500 %, pour 5 médicaments (tels qu'Alkeran et Leukeran) contre certains cancers du sang.

Les autorités italiennes ont accepté ces hausses de prix parce que la société Aspen menaçait de ne plus commercialiser lesdits médicaments. Une plainte fut toutefois déposée par l'organisation-sœur *Altroconsumo* fin 2014. Fin 2016, la société Aspen fut condamnée en Italie à une amende de 5 millions d'euros pour abus de position dominante.

En Belgique, la situation est similaire. Ainsi, le prix du Leukeran est passé de 10 à 118 €. Test-Achats estime que ce chantage entraîne pour la sécurité sociale une dépense supplémentaires d'environ 2,8 millions d'euros par an; soit une augmentation de pas moins de 960 % par rapport au budget d'origine. Aussi, Test-Achats a adressé un courrier en 2016 à la ministre De Block et au ministre Peeters ainsi qu'à l'ABC.

*Mme Frère* indique qu'une enquête a été ouverte dans ce dossier par la Commission européenne en 2017;

— le dossier CDCA Leadiant

*Mme Frère* rappelle que la firme pharmaceutique Leadiant a obtenu en 2017 l'autorisation de commercialiser le médicament CDCA Leadiant traitant la maladie rare xanthomatose cérébrotendineuse (CTX). Le CDCA fut déjà commercialisé en Belgique en off-label sous le nom Chenofalk<sup>7</sup> pour le traitement de calculs biliaires. En 2005, le prix d'une capsule coûtait 0,39 euros; soit 427 euros pour une année de traitement. Or, depuis 2018, le prix d'une capsule est de 140 euros; soit 153 300 €

<sup>6</sup> Royal Courts of Justice, Bayer Plc and Novartis Pharmaceuticals UK Ltd v Various Clinical Commissioning Groups, 21 Septembre 2018, disponible sur <https://www.judiciary.uk/wp-content/uploads/2018/09/bayer-and-novartis-v-nhs-darlington-ccg-judgment.pdf>.

<sup>7</sup> Le Chenofalk fut enregistré en 1976.

Avastin voor te stellen om LMD te behandelen<sup>6</sup>. Bovendien heeft het Britse geneesmiddelenagentschap in 2019 zijn standpunt gewijzigd en voor Avastin *off label*-gebruik toegestaan.

#### D. Overige dossiers

*Mevrouw Frère* wil voorts drie andere dossiers ter sprake brengen om duidelijk te maken dat het Avastin-dossier geen alleenstaand geval is:

— Aspen-dossier

*Mevrouw Frère* geeft aan dat de firma Aspen bijzonder forse prijsstijgingen, met soms wel 1 500 %, heeft opgelegd voor vijf geneesmiddelen (waaronder Alkeran en Leukeran) tegen bepaalde vormen van bloedkanker.

De Italiaanse autoriteiten hebben die prijsverhogingen aanvaard omdat de firma Aspen ermee dreigde die geneesmiddelen anders niet langer op de markt te brengen. Toch werd eind 2014 een klacht ingediend door *Altroconsumo*, de Italiaanse zusterorganisatie van Test Aankoop. Eind 2016 werd de firma Aspen in Italië veroordeeld tot een geldboete van 5 miljoen euro voor misbruik van machtspositie.

In België doet zich een gelijkaardige situatie voor. Zo is de prijs van Leukeran gestegen van 10 tot 118 euro. Test Aankoop is van mening dat die chantage de sociale zekerheid opzadelt met ongeveer 2,8 miljoen euro per jaar aan extra uitgaven; daarmee stijgt het oorspronkelijke budget met liefst 960 %. Test-Aankoop heeft in 2016 dan ook een brief gericht aan de ministers De Block en Peeters en aan de BMA.

*Mevrouw Frère* geeft aan dat de Europese Commissie in 2017 een onderzoek heeft ingesteld naar dit dossier.

— CDCA Leadiant-dossier

*Mevrouw Frère* herinnert eraan dat het farmaceutisch bedrijf Leadiant in 2017 de machtiging heeft verkregen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel CDCA Leadiant voor de behandeling van de zeldzame ziekte cerebrotendineuze xanthomatose (CTX). CDCA werd in België al onder de naam Chenofalk<sup>7</sup> off-label gebruikt voor de behandeling van galstenen. In 2005 kostte één capsule 0,39 euro; dat wil zeggen 427 euro per behandelingsjaar. Sinds 2018 kost die capsule echter

<sup>6</sup> Royal Courts of Justice, Bayer Plc and Novartis Pharmaceuticals UK Ltd vs. Various Clinical Commissioning Groups, 21 september 2018, raadpleegbaar op <https://www.judiciary.uk/wp-content/uploads/2018/09/bayer-and-novartis-v-nhs-darlington-ccg-judgment.pdf>.

<sup>7</sup> Chenofalk werd geregistreerd in 1976.

pour une année de traitement (multiplication du prix par 360 alors que le médicament est identique). Test-Achats a donc déposé plainte auprès de l'ABC en avril 2019.

Le ministre de l'Economie, Wouter Beke, a annoncé le 4 septembre 2019 la limitation du prix maximum du médicament CDCA à un quart du montant demandé par la firme pharmaceutique Leadiant. On ignore toutefois les éléments qui permettent d'affirmer que cette limite est raisonnable.

Mme Frère signale encore que des perquisitions ont été effectuées en Italie en octobre 2019 suite à plainte introduite par Altroconsumo le 30 juillet 2019.

— le dossier Spinraza (cas de la “petite Pia”).

Mme Frère expose que le groupe pharmaceutique Biogen commercialise le Spinraza en Belgique depuis 2018. Ce médicament est reconnu comme médicament orphelin par la Commission européenne, ce qui permet à la firme Biogen de disposer d'une exclusivité commerciale jusqu'en 2029.

Le Spinraza vise le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA), maladie héréditaire dégénérative très rare. Le développement de ce médicament a eu lieu essentiellement en milieu universitaire financé en grande partie par des fonds publics. Or, le prix public d'un flacon de Spinraza s'élève aujourd'hui à 88 300€. Le traitement d'un patient revient donc à 529 800€ la première année, puis à 264 900€ les suivantes. La 1ère année de commercialisation a donc permis à la société Biogen de récupérer son investissement. En deux ans, les ventes du Spinraza ont atteint 2,61 milliards de dollars pour un investissement de 648 millions de dollars.

Le Spinraza est remboursé en Belgique mais à un prix inconnu puisqu'il s'agit d'un accord secret BeNeLuxA.

Test-Achats a déposé plainte auprès de l'ABC pour abus de position dominante. En attendant l'issue de cette plainte, Test-Achats craint que le prix du médicament Zolgensma qui traite la même pathologie sera déterminé en Belgique en se basant sur celui du Spinraza.

### E. Les recommandations de Test-Achats

Mme Martine Van Hecke indique que le dossier Avastin/Lucentis pose la question de l'abordabilité des

140 euro, wat neerkomt op 153 300 euro voor één jaar behandeling (het 360-voudige, terwijl het om hetzelfde geneesmiddel gaat). Test-Aankoop heeft in april 2019 dan ook klacht ingediend bij de BMA.

De minister van Economie, Wouter Beke, heeft op 4 september 2019 aangegeven dat de maximumprijs van het geneesmiddel CDCA zou worden ingeperkt tot een kwart van wat het farmaceutische bedrijf Leadiant vroeg. Nochtans is vooralsnog niet geweten op basis van welke elementen het nieuwe maximum redelijk zou zijn.

Mevrouw Frère wijst er voorts op dat in oktober 2019 in Italië huiszoekingen zijn uitgevoerd nadat *Altroconsumo* op 30 juli 2019 een klacht had ingediend.

— Spinraza-dossier (de zaak van “de kleine Pia”)

Mevrouw Frère legt uit dat het farmaceutisch bedrijf Biogen het geneesmiddel Spinraza sinds 2018 in België op de markt brengt. Het betreft een door de Europese Commissie erkend weesgeneesmiddel, waardoor het bedrijf Biogen tot en met 2029 over de verhandelings-exclusiviteit beschikt.

Spinraza is ontwikkeld voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA), een uiterst zeldzame degeneratieve erfelijke aandoening. De ontwikkeling van dat geneesmiddel gebeurde haast uitsluitend in een universitaire omgeving en werd grotendeels gefinancierd met overheidsmiddelen. De openbare verkoopprijs van een flesje Spinraza bedraagt momenteel echter 88 300 euro. De behandeling van één patiënt kost dus 529 800 euro het eerste jaar en vervolgens 264 900 euro elk daaropvolgend jaar. De firma Biogen heeft zijn investering dus al terugverdiend na het eerste verkoopjaar. Op twee jaar tijd heeft de verkoop van Spinraza 2,61 miljard dollar opgebracht, voor een investering van 648 miljoen dollar.

Spinraza wordt in België terugbetaald, maar in welke mate is niet bekend, aangezien daaromtrent een geheime, voor de Benelux en Duitsland geldende overeenkomst werd gesloten.

Test Aankoop heeft bij de BMA een klacht wegens misbruik van machtspositie ingediend. In afwachting van de uitkomst van die klacht vreest Test Aankoop dat de prijs van het geneesmiddel Zolgensma in België op basis van de prijs van Spinraza zal worden vastgesteld, aangezien beide medicijnen voor de behandeling van dezelfde aandoening worden ingezet.

### E. Aanbevelingen van Test Aankoop

Mevrouw Martine Van Hecke geeft aan het dossier Avastin/Lucentis vragen in verband met de betaalbaarheid

médicaments. À cet égard, elle souligne qu'en collaboration avec Kom op tegen Kanker et Médecins du monde, Test-Achats a élaboré une série de dix recommandations<sup>8</sup> pour des médicaments à prix abordable:

— la recommandation 8.1 encourage les autorités de concurrence à lutter plus activement contre les pratiques anticoncurrentielles dans le secteur des médicaments:

“Les autorités de concurrence doivent lutter plus activement contre les pratiques anticoncurrentielles dans le secteur des médicaments:

- L'Autorité belge de la Concurrence doit enquêter sur le secteur pharmaceutique et examiner si la concurrence peut jouer son rôle de façon optimale et s'il existe des pratiques anticoncurrentielles.

- L'Autorité belge de la Concurrence et la Commission européenne doivent réprimer énergiquement les pratiques qui entravent la concurrence dans le secteur pharmaceutique.” (recommandation 8.1);

— la recommandation 5 plaide pour l'abolition au niveau européen du système de conventions pour négocier des remises de prix secrètes. Dans l'attente, “tant que ces conventions secrètes existeront, un organisme public indépendant doit pouvoir les consulter pour effectuer une évaluation de fond de ce système de remboursement.” (recommandation 5).

Enfin, Mme Van Hecke relève également avec satisfaction que, tout comme en 2017 et 2018, la note de politique de priorités 2019 de l'ABC publiée en mars 2019 prévoit explicitement que “le secteur pharmaceutique sera une priorité pour l'ABC, comme il l'est dans d'autres pays européens”.<sup>9</sup>

van de geneesmiddelen doet rijzen. Zij beklemtoont dat Test Aankoop ter zake in samenwerking met Kom op tegen kanker en *Médecins du monde* een reeks aan aanbevelingen met betrekking tot betaalbare geneesmiddelen heeft uitgewerkt<sup>8</sup>.

Aanbeveling 8.1 strekt ertoe de overheid aan te moedigen om concurrentiebelemmerende praktijken in de geneesmiddelenbranche actiever aan te pakken en omvat onder meer het volgende:

“De instanties bevoegd voor mededinging moeten een actievere rol opnemen in het aanpakken van anti-concurrentiële praktijken in de geneesmiddelensector”;

“De Belgische Mededingingsautoriteit moet de farmaceutische sector aan een onderzoek onderwerpen, en hierbij nagaan of concurrentie op een optimale manier kan spelen en of er anti-concurrentiële praktijken plaatsvinden.”;

“De Belgische Mededingingsautoriteit en de Europese Commissie moeten kordaat optreden tegen praktijken die de mededinging in de farmaceutische sector belemmeren.”. (aanbeveling 8.1).

In aanbeveling 5 wordt ervoor gepleit om op Europees niveau de onderhandelde overeenkomsten inzake geheime prijskortingen af te schaffen. In afwachting daarvan wordt het volgende aanbevolen: “Zolang deze geheime contracten blijven bestaan, moet een onafhankelijk publiek orgaan inzage krijgen in de details van de overeenkomsten opdat een evaluatie ten gronde van dit terugbetalingssysteem kan gebeuren.” (aanbeveling 5).

Tot slot is mevrouw Van Hecke erover verheugd dat in de in maart 2019 uitgebrachte nota met de beleidsprioriteiten van de BMA uitdrukkelijk net zoals in 2017 en 2018 het volgende wordt gesteld: “De farmaceutische sector zal een prioriteit zijn voor de BMA, zoals het geval is in andere Europese landen.”<sup>9</sup>

<sup>8</sup> “Accessibilité et développement des médicaments” - recommandations politiques symposium 8 novembre 2018, disponible sur <https://www.test-achats.be/sante/maladies-et-medicaments/medicaments/dossier/medicaments-trop-chers/nos-recommandations>

<sup>9</sup> [https://www.bma-abc.be/sites/default/files/content/download/files/2019\\_prioriteitenbeleid\\_bma\\_1.pdf](https://www.bma-abc.be/sites/default/files/content/download/files/2019_prioriteitenbeleid_bma_1.pdf).

<sup>8</sup> *Betaalbaarheid en ontwikkeling van geneesmiddelen: Beleidsaanbevelingen – Symposium 8 november 2018*, raadpleegbaar op: <https://www.test-aankoop.be/gezond/ziekten-en-geneesmiddelen/geneesmiddelen/dossier/betaalbare-geneesmiddelen>.

<sup>9</sup> [https://www.bma-abc.be/sites/default/files/content/download/files/2019\\_prioriteitenbeleid\\_bma\\_1.pdf](https://www.bma-abc.be/sites/default/files/content/download/files/2019_prioriteitenbeleid_bma_1.pdf).

### III. — EXPOSÉ INTRODUCTIF DE M. JOHAN DE COCK, ADMINISTRATEUR GÉNÉRAL, INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ (INAMI)

*M. Johan De Cock, administrateur général de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI)* indique que l'INAMI est toujours disposé à fournir, dans le cadre légal existant, des explications sur les questions qui ont surgi à propos de la problématique des médicaments contre la dégénérescence maculaire (mieux connue sous le nom de "discussion Lucentis – Avastin).

Sur la base des discussions parlementaires qui ont eu lieu ces dernières semaines, M. De Cock souhaite clarifier quatre éléments:

— Quel est le montant des dépenses pour les médicaments susmentionnés?

M.<sup>o</sup> De Cock observe que les dépenses totales cumulées de Lucentis (depuis 2007) et d'Eylea (depuis 2013<sup>10</sup>) pour la période 2007-2018 se sont élevées à 516,3 millions EUR. Il ne voit donc pas comment le remplacement des spécialités en question par des alternatives moins coûteuses aurait pu conduire à une réduction des dépenses de 500 millions d'euros.

De plus, ces chiffres de dépenses ne tiennent pas compte des remboursements contractuellement convenus depuis 2016. La dépense totale est donc inférieure à 500 millions d'euros.

Il est clair qu'un certain nombre d'accords ont été conclus dans le cadre de cette convention dans le but d'aligner largement les coûts des traitements au Lucentis et à l'Avastin, en tenant compte du fait que l'Avastin ne peut être utilisé dans toutes les circonstances et que les coûts du reconditionnement doivent être pris en compte.

— Quels efforts l'INAMI a-t-il consentis pour accepter l'Avastin comme traitement alternatif de la dégénérescence maculaire humide liée à l'âge?

M. De Cock indique que depuis 2011, divers commissions et conseils de l'INAMI ont planché sur la possibilité de facturer l'Avastin en plus du Lucentis.

L'AFMPS a été contactée à cet effet le 15 février 2012. Une réponse provisoire a été envoyée le 5 mars 2012.

<sup>10</sup> Date de remboursement.

### III. — INLEIDENDE UITEENZETTING VAN DE HEER JOHAN DE COCK, ADMINISTRATEUR-GENERAAL, RIJKSDIENST VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING (RIZIV)

*De heer Johan De Cock, administrateur-generaal, Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV)* geeft aan dat het Riziv altijd bereid is om binnen de bestaande wettelijke kaders toelichting te verschaffen bij de vragen die zijn gerezen met betrekking tot de problematiek van de geneesmiddelen tegen maculadegeneratie (beter bekend als de Lucentis - Avastin discussie).

Op basis van de parlementaire discussies die de afgelopen weken werden gevoerd wenst de heer De Cock vier elementen toe te lichten:

— wat is het bedrag van de uitgaven met betrekking tot voornoemde geneesmiddelen?

De heer De Cock merkt op dat de totale uitgaven van Lucentis (sinds 2007) en Eylea (sinds 2013<sup>10</sup>) voor de periode 2007-2018 gecumuleerd 516,3 miljoen euro bedroegen. Hij ziet dus niet goed in hoe de vervanging van de betrokken specialiteiten door goedkopere alternatieven tot een minderausgave van 500 miljoen euro zou hebben kunnen leiden.

Deze uitgavencijfers houden bovendien geen rekening met de terugstortingen die sinds 2016 contractueel werden bedongen. De totale uitgaven liggen dus onder de 500 miljoen euro.

Het is duidelijk dat in die overeenkomst een aantal afspraken zijn gemaakt die tot doel hebben om de kost van een behandeling met Lucentis en Avastin grotendeels gelijk te schakelen, rekening houdend met het feit dat Avastin ook niet in alle omstandigheden gebruikt kan worden en dat de kosten voor herconditionering in aanmerking moeten worden genomen.

— welke inspanningen heeft het Riziv geleverd om Avastin als een alternatieve behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie te aanvaarden?

De heer De Cock geeft aan dat sinds 2011 in verschillende commissies en raden van het RIZIV de vraag werd gesteld over de mogelijkheid tot aanrekening van Avastin naast Lucentis.

Hiertoe werd op 15 februari 2012 met het FAGG contact opgenomen. Een voorlopig antwoord werd toegestuurd

<sup>10</sup> Datum van terugbetaling.

Une lettre complémentaire datée du 6 avril 2012 (reçue par l'INAMI le 16 avril 2016) indique ce qui suit:

“La décision (validée par la Commission pour les médicaments à usage humain) est que, sur la base des données disponibles à ce jour, il est déconseillé de considérer l'Avastin comme un traitement de la dégénérescence maculaire. Cela étant, la volonté existe de réévaluer la situation dès que les recherches cliniques en cours, démontreront l'efficacité et l'innocuité de l'Avastin dans le traitement de la dégénérescence maculaire (humide) liée à l'âge.” (traduction).

Un nouveau rapport, daté du 17 avril 2015<sup>11</sup>, indique que, compte tenu des incertitudes relatives à la sécurité et du fait qu'en tant que gardienne de la santé publique, l'AFMPS doit tendre vers la plus grande clarté possible, elle n'a d'autre option que de considérer que le rapport risques/bénéfices est défavorable à l'heure actuelle. Ces conclusions sont très claires.

Enfin, à la demande de l'INAMI, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé a publié, en 2015, un rapport intitulé “*Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments*”, qui contient également un certain nombre de recommandations.

— Qu'en est-il de l'accord conclu avec Lucentis?

M. De Cock souligne qu'entre-temps, différentes pistes ont été examinées, notamment la possibilité de permettre, via l'article 56 de la loi SSI, l'utilisation hors RCP de médicaments dans des centres qui rempliraient certaines conditions. Ces avant-projets n'ont toutefois jamais été finalisés.

M. De Cock indique qu'un “accord article 81” a bien été conclu le 26 janvier 2016 avec la société Novartis, à propos du remboursement du Lucentis, sur la proposition de la Commission de remboursement des médicaments (CRM), qui a été suivie par la ministre, suite à l'étude sur la possibilité de lever les restrictions concernant le nombre de conditionnements remboursables et la durée de remboursement du traitement.

Cela a été rendu possible grâce à une baisse du prix officiel, passé de 777 euros à 647 euros, et à un mécanisme de compensation sous-jacent (confidentiel).

<sup>11</sup> Cf. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, *Clinical report “off-label use of bevacizumab in (n)amd”*, AFMPS, 17 avril 2015.

op 5 maart 2012. Een aanvullende brief gedateerd op 6 april 2012 (ontvangen op het Riziv op 16 april 2016) stelt het volgende:

“Het besluit (gevalideerd door de Commissie voor Geneesmiddelen voor menselijk gebruik) is dat op basis van de tot op heden beschikbare gegevens het afgeraden wordt om Avastin als behandeling voor maculadegeneratie te aanzien. Desalniettemin is er bereidheid de situatie te herevalueren van zodra er resultaten ter beschikking komen van lopend klinisch onderzoek, die de doeltreffendheid en veiligheid van Avastin voor de behandeling van (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie aantonen.”.

In een nieuw rapport van 17 april 2015<sup>11</sup> wordt gesteld dat “*Given the above uncertainty on the safety aspects of this issue, and the fact that as custodian of public health, we ought to be strive to as much clarity as possible, there is currently no choice other than to consider the B/R as unfavourable for the time being.*” Deze conclusies zijn zeer duidelijk.

Ten slotte werd op vraag van het Riziv door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg in 2015 een rapport gepubliceerd met als titel: “Pistes voor een beter omkaderd off label gebruik voor geneesmiddelen”. Hierin worden ook een aantal aanbevelingen geformuleerd.

— quid met de overeenkomst die met Lucentis werd afgesloten?

De heer De Cock benadrukt dat ondertussen verschillende pistes werden onderzocht, o.m. de mogelijkheid om via artikel 56 GvU-wet off label gebruik mogelijk te maken in centra die aan bepaalde voorwaarden zouden voldoen. Maar deze voorontwerpen werden nooit gefinaliseerd.

De heer De Cock geeft aan dat er op 26 januari 2016 wel een “overeenkomst artikel 81” gesloten werd met het bedrijf Novartis voor de vergoeding van Lucentis, op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) dat werd gevolgd door de minister, naar aanleiding van het onderzoek naar de mogelijkheid om de beperkingen voor het aantal vergoedbare verpakkingen en duurtijd van de vergoeding van de behandeling op te heffen.

Hierin werd dit mogelijk gemaakt, met een daling van de officiële lijstprijs van 777 euro naar 647 euro, én een onderliggend compensatiemechanisme (vertrouwelijk).

<sup>11</sup> Clinical report “off-label use of bevacizumab in (n)amd” van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG, 17 april 2015).

L'entreprise a été priée de collecter, auprès des différents groupes cibles de patients, des informations sur l'utilisation exacte de cette spécialité dans ses différentes indications, outre les nouvelles preuves scientifiques.

Ces informations ont été transmises le 28 septembre 2018 et ont fait l'objet d'une évaluation.

M. De Cock souligne qu'entre-temps, quelques modifications ont été apportées au contrat (notamment en ce qui concerne le remboursement de la spécialité lorsqu'elle est utilisée dans de nouvelles indications et auprès d'un groupe-cible plus large de patients) et que, le 28 mars 2019, le contrat a été prolongé de deux ans, notamment grâce à ces modifications.

Pour la spécialité Eylea, un accord comparable a été conclu le 28 avril 2016. Entre-temps, son remboursement a également été autorisé pour des indications supplémentaires et, le 28 juin 2019, cet accord a également été prolongé de deux ans.

— Quelle attitude l'INAMI a-t-il adoptée vis-à-vis de l'arrêt de la Cour de justice du 21 novembre 2018?

M. De Cock rappelle que, le 21 novembre 2018, la Cour de justice a décidé que le règlement 726/2004 du 31 mars 2004 devait être interprété en ce sens qu'il ne s'oppose pas à la réglementation nationale élaborée par l'Italie, réglementation en vertu de laquelle l'*Agenzia Italiana del Farmaco* est habilitée à contrôler des médicaments comme l'Avastin, dont l'utilisation hors RCP est prise en charge par le *Servizio Sanitario Nazionale*, et, le cas échéant, de prendre les mesures nécessaires en vue de protéger la sécurité du patient.

Dans la réglementation italienne, les principes suivants sont fixés dans la loi:

“La fourniture du médicament bevacizumab – Avastin s'effectue aux conditions suivantes, qui visent à protéger le patient lors de l'usage de ce médicament pour une indication ne figurant pas dans l'enregistrement:

a) aux fins de garantir la stérilité, le conditionnement en doses à usage unique du médicament bevacizumab pour l'usage intravitréen doit être effectué exclusivement par des pharmacies hospitalières répondant aux exigences requises, dans le respect des règles garantissant une bonne préparation;

b) l'administration du bevacizumab pour l'usage intravitréen est réservée aux services ophtalmologiques

Het bedrijf werd verzocht informatie te verzamelen over het exact gebruik van de specialiteit in de verschillende indicaties, bij de verschillende doelgroepen van patiënten, naast de nieuwe wetenschappelijke evidentie.

Deze informatie werd op 28 september 2018 overgemaakt en geëvalueerd.

De heer De Cock wijst erop dat een aantal wijzigingen intussen werden doorgevoerd aan het contract (onder andere voor de vergoeding van de specialiteit in nieuwe indicaties en bij een bredere doelgroep van patiënten) en werd het contract, mede daardoor, op 28 maart 2019 met twee jaar verlengd.

Voor de specialiteit Eylea werd op 28 april 2016 een vergelijkbare overeenkomst afgesloten, werden intussen ook bijkomende indicaties vergoed en werd de overeenkomst op 28 juni 2019 eveneens verlengd voor 2 jaar.

— welke houding heeft het Riziv aangenomen ten aanzien van het arrest van 21 november 2018 van het Hof van Justitie?

De heer De Cock herinnert eraan dat op 21 november 2018 door het Hof van Justitie werd beslist dat de verordening 726/2004 van 31 maart 2004 aldus moet worden geïnterpreteerd dat zij niet in de weg staat aan de door Italië vastgestelde nationale regeling waarbij aan het *Agenzia Italiana del Farmaco* de bevoegdheid wordt verleend om geneesmiddelen zoals Avastin waarvan het off label gebruik door de *Servizio Sanitario Nazionale* ten laste wordt genomen, te controleren en in voorkomend geval de noodzakelijke maatregelen vast te stellen ter bescherming van de veiligheid van de patiënt.

In de Italiaanse regeling werden volgende principes wettelijk vastgelegd:

“De levering van het geneesmiddel bevacizumab (Avastin) geschiedt onder de volgende voorwaarden, die tot doel hebben de patiënt te beschermen bij het gebruik van dit geneesmiddel voor een niet-ingeschreven indicatie:

a) met het oog op het garanderen van de steriliteit mag het verpakken van het geneesmiddel in doses voor eenmalig intravitreaal gebruik uitsluitend worden verricht in ziekenhuisapotheken die aan de gestelde eisen voldoen, met inachtneming van de regels die een juiste bereiding garanderen;

b) de toediening van bevacizumab voor intravitreaal gebruik is voorbehouden aan zeer gespecialiseerde

hautement spécialisés au sein d'hôpitaux publics désignés par les régions;

c) l'administration du médicament ne peut avoir lieu qu'après que le patient a signé une déclaration de consentement éclairé concernant les raisons scientifiques, accompagnées des informations adéquates relatives à l'existence de thérapies de remplacement approuvées, mais dont le coût pour le SSN est plus élevé;

d) mise en place d'un registre de suivi auquel le formulaire de déclaration des effets indésirables est joint."

Enfin, M. De Cock mentionne une étude, publiée en février 2017 par la Commission européenne, concernant l'*off label use of medicinal products in the EU*<sup>12</sup>. Cette étude indique que seuls 10 des 21 pays examinés possèdent une réglementation légale spécifique concernant le remboursement de l'utilisation de médicaments hors RCP. Comme la législation italienne précitée, ces réglementations prévoient uniquement un remboursement dans des situations et des circonstances très spécifiques.

Selon M. De Cock, il est évident que la discussion Lucentis-Avastin doit être située dans ce cadre plus large.

#### IV. — EXPOSÉ INTRODUCTIF DE MME GREET MUSCH, DIRECTRICE GÉNÉRALE DG PRE, AGENCE FÉDÉRALE DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTÉ (AFMPS)

*Mme Greet Musch, directrice générale DG PRE, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), retrace l'historique de ce dossier:*

— 12 janvier 2005: une autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'Avastin par voie intraveineuse dans le traitement de certaines tumeurs;

— 22 janvier 2007: une AMM est délivrée par l'EMA pour le Lucentis en injection intravitréenne pour le traitement de la dégénérescence maculaire;

<sup>12</sup> Consultable à l'adresse suivante: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use\\_.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf).

oogheekundige afdelingen binnen openbare ziekenhuizen die door de regio's zijn aangewezen;

c) de toediening van het geneesmiddel kan pas geschieden nadat de patiënt een toestemmingsverklaring heeft ondertekend waarin de wetenschappelijke redenen voor de therapie duidelijk worden gemaakt en die vergezeld gaat van adequate informatie over de beschikbaarheid van toegelaten alternatieve therapieën waarvan de kosten voor de SSN hoger zijn;

d) er wordt een controleregister opgezet waarbij het formulier voor de melding van bijwerkingen wordt gevoegd."

Tenslotte meldt de heer De Cock een studie die door de Europese Commissie in februari 2017 werd gepubliceerd in verband met *off label use of medicinal products in the EU*<sup>12</sup>. Hierin wordt melding gemaakt van het feit dat slechts in 10 van de 21 onderzochte landen een specifieke wettelijke regeling in verband met terugbetaling van het off label gebruik van geneesmiddelen bestaat. Deze regelingen voorzien, zoals voornoemde Italiaanse wetgeving, een terugbetaling enkel in heel specifieke situaties en omstandigheden.

Volgens de heer De Cock is het evident dat de Lucentis-Avastin discussie in dit ruimer kader moet worden gesitueerd.

#### IV. — INLEIDENDE UITEENZETTING VAN MEVROUW GREET MUSCH, DIRECTEUR-GENERAAL DG PRE, FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN (FAGG)

*Mevrouw Greet Musch, directeur-generaal DG PRE, Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) schets de historiek van dit dossier:*

— 12 januari 2005: een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) wordt toegekend door het *European Medicines Agency (EMA)* voor Avastin intraveneus voor de behandeling van bepaalde tumoren;

— 22 januari 2007: een VHB wordt toegekend door EMA voor Lucentis intravitreale injectie voor de behandeling van maculadegeneratie;

<sup>12</sup> Raadpleegbaar op: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use\\_.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf).



— 30 août 2012: le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'Avastin fait l'objet d'un rectificatif d'AMM: il s'agit d'une mise en garde et de précautions particulières pour l'utilisation intravitreuse dans le cas de certaines maladies oculaires:

— 21 novembre 2012: une AMM est délivrée par l'EMA pour l'Eylea pour le traitement de la dégénérescence maculaire;

— 27 février 2014: l'autorité italienne de la concurrence inflige des amendes en raison de la conclusion d'un accord de répartition des marchés entre Roche et Novartis:

— 15 avril 2014: le Conseil supérieur de la santé italien rend un avis faisant en sorte que l'autorité médicale italienne (AIFA) inscrit l'Avastin sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de la dégénérescence maculaire.

Mme Musch indique que l'AFMPS a rédigé plusieurs rapports d'évaluation en 2015. Chaque évaluation est fondée sur:

— les directives générales en vigueur de l'EMA pour l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché,

— et la littérature scientifique.

En 2015, l'efficacité de l'Avastin dans le traitement de la dégénérescence maculaire était jugé généralement positive et comparable à celle de Lucentis. Des questions subsistaient toutefois quant à la dose la plus efficace en fonction d'un risque potentiel accru d'effets secondaires et d'effets nocifs potentiels. Une incertitude existait donc quant au danger potentiel de réactions secondaires systémiques et/ou oculaires.

Mme Musch souligne qu'en cas d'utilisation hors RCP, on constate également un sous-rapportage des effets secondaires. L'appréciation de ces effets secondaires est un processus extrêmement complexe. Sont-ils dus aux excipients qui sont présents dans le produit et n'ont pas été spécifiquement testés pour l'utilisation ophtalmique? Ou sont-ils dus au médicament lui-même ou à une utilisation incorrecte?

En ce qui concerne les exigences de qualité, les contrôleurs de qualité examineront si le médicament peut être utilisé dans un emballage déterminé. Tout cela doit être décrit de façon détaillée (volume optimal de la seringue, date de conservation maximale, ...).

— 30 augustus 2012: er is een VHB-aanpassing van de *summary of product characteristics* (SmPC) van Avastin: het gaat om een bijzondere waarschuwing en voorzorgen bij intravitreaal gebruik bij oogaandoeningen;

— 21 november 2012: een VHB wordt toegekend door EMA voor Eylea voor de behandeling van maculadegeneratie;

— 27 februari 2014: er worden boetes opgelegd door de Italiaanse mededingingsautoriteit omdat er een marktverdelingsovereenkomst tussen Roche en Novartis werd gesloten;

— 15 april 2014: de Italiaanse Hoge Gezondheidsraad geeft een advies waardoor Avastin door de Italiaanse geneesmiddelenautoriteit (AIFA) opgenomen wordt op de lijst van terugbetaalde geneesmiddelen voor de behandeling van maculadegeneratie.

Mevrouw Musch verklaart dat het FAGG in 2015 verschillende evaluatierapporten heeft opgemaakt. Elke evaluatie is gebaseerd op:

— de algemene vigerende richtlijnen van het EMA voor de beoordeling van aanvragen tot marktvergunningen,

— en wetenschappelijke literatuur.

In 2015 werd de doeltreffendheid van Avastin voor maculadegeneratie in het algemeen gunstig en vergelijkbaar met Lucentis bevonden. Er waren echter nog vragen over de meest effectieve dosis in functie van een mogelijke verhoogd risico op bijwerkingen en mogelijke ongunstige effecten. Er was dus onzekerheid over het mogelijke gevaar van systemische en/of oculaire nevenreacties.

Mevrouw Musch onderstreept dat bij een off-label gebruik ook een onderrapportering van de bijwerkingen plaatsvindt. De beoordeling van deze bijwerkingen is zeer complex. Zijn die te wijten aan de *excipientia* die in het product aanwezig zijn en die niet specifiek getest zijn voor het gebruik in het oog? Aan het geneesmiddel zelf? of is het correct gebruik?

Voor wat betreft de kwaliteitsvereisten zullen de *quality assessoren* kijken of het geneesmiddel geschikt is om in een bepaalde verpakking gebruikt te worden. Dit moet men uitvoering beschrijven (optimale spuiten, maximale houdbaarheidsdatum enzovoort).

En ce qui concerne l'analyse de l'impact des arrêts des 23 janvier et 21 novembre 2018 de la Cour de justice, Mme Musch indique que l'utilisation hors RCP de l'Avastin sur le territoire national n'est pas en principe contraire à la directive UE 2001/83 ni aux compétences de l'EMA, pour autant:

— que le reconditionnement n'entraîne pas une adaptation de l'étiquetage et ne donne pas lieu à d'autres formes d'administration qui nécessiteraient l'élaboration d'une nouvelle AMM;

— que la surveillance des médicaments organisée par l'EMA bénéficie d'un soutien, ce qui signifie que les patients et les médecins doivent, eux aussi, signaler les effets secondaires éventuels par les canaux existants;

— que les systèmes de contrôle normaux de la chaîne de distribution soient respectés.

Du point de vue des agences d'octroi de licences, l'incertitude demeure donc quant à la question de savoir si l'Avastin est tout aussi sûr dans cette application, sachant que l'Eylea possède tout comme le Lucentis une AMM pour la dégénérescence maculaire.

## V. — EXPOSÉ INTRODUCTIF DE MME VÉRONIQUE THIRION, AUDITEUR GÉNÉRAL, AUTORITÉ BELGE DE LA CONCURRENCE (ABC)

### A. Rétroactes du dossier Test-Achats/Roche-Novartis (affaire CONC-P/K-14-0026).

Mme Véronique Thirion, auditeur général, Autorité belge de la concurrence (ABC) rappelle qu'en date du 20 novembre 2014, Test-Achats a déposé une plainte pour une infraction à l'article 101 TFUE "concernant les pratiques de deux entreprises pharmaceutiques relatives à la commercialisation de deux médicaments utilisés dans le cadre de cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)". Ce dossier de plainte était à l'origine composé uniquement de documents publics (études scientifiques, décisions d'autorités, rapports financiers, articles de presse).

L'instruction a été formellement ouverte par l'Auditorat le 2 décembre 2014, après avis du *Chief Economist* de l'ABC. Une équipe d'instruction composée d'un auditeur et d'un enquêteur spécialisé dans le secteur pharmaceutique fut immédiatement mobilisée et des actes d'instruction furent réalisés dès 2014. Mme Thirion

Inzake de impactanalyse van de arresten van het Hof van Justitie van 23 januari en 21 november 2018 geeft Mevrouw Musch aan dat het off-label gebruik van Avastin op nationaal gebied in principe niet in tegenspraak is met de EU-richtlijn 2001/83, noch met de competenties van het EMA op voorwaarde dat:

— de ompakking niet leidt tot een presentatie met aangepaste etikettering of andere toedieningsvormen die een nieuwe VHB zouden vereisen;

— de geneesmiddelenbewaking van het EMA ondersteund wordt. Zowel patiënten als artsen moeten dus de mogelijke bijwerkingen ook melden via de vigerende kanalen;

— de normale controlesystemen op de distributieketen gerespecteerd worden.

Dus vanuit een *licency agency* perspectief blijft echter de onzekerheid bestaan of Avastin even veilig is in deze toepassing, wetende dat er naast Lucentis ook Eylea een VHB voor maculadegeneratie bezit.

## V. — INLEIDENDE UITEENZETTING VAN MEVROUW VÉRONIQUE THIRION, AUDITEUR-GENERAAL BIJ DE BELGISCHE MEDEDINGINGSAUTORITEIT (BMA)

### A. Voorgeschiedenis van het dossier Test Aankoop/Roche-Novartis (zaak CONC-P/K-14-0026)

Mevrouw Véronique Thirion, auditeur-generaal bij de Belgische Mededingingsautoriteit (BMA) brengt in herinnering dat Test Aankoop op 20 november 2014 een klacht heeft ingediend wegens een inbreuk op artikel 101 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie; de klacht betrof de praktijken van twee farmaceutische ondernemingen bij het op de markt brengen van twee geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (LMD). Aanvankelijk bevatte het dossier van die klacht alleen openbaar toegankelijke documenten (wetenschappelijke studies, overheidsbeslissingen, financiële verslagen, persartikels).

Op 2 december 2014 heeft het auditoraat, na advies van de *chief economist* van de BMA, het onderzoek formeel opgestart. Er is onmiddellijk een onderzoeksteam bestaande uit een auditeur en een in de farmaceutische sector gespecialiseerde onderzoeker samengesteld, en al in 2014 hebben onderzoeksadren plaatsgegrepen.

relève toutefois que la publicité qui fut donnée par Test-Achat à sa plainte le 26 novembre 2014<sup>13</sup> n'a pas été un élément de nature à faciliter le travail de l'ABC. Une telle publicité peut avoir un effet contre-productif lorsque des devoirs d'enquête doivent encore être réalisés.

Mme Thirion précise que l'instruction est actuellement toujours ouverte. Des actes d'instruction ont été posés par l'Auditorat essentiellement en 2014, 2015 et 2016, mais également encore au début de l'année 2019. Des réponses précises ont été obtenues de la part des sociétés concernées (Roche et Novartis), d'entreprises tierces, de plusieurs autorités publiques, de différents hôpitaux et d'associations de médecins et de médecins universitaires spécialistes en ophtalmologie.

L'Auditorat a eu également de nombreuses interactions avec la Commission européenne ainsi qu'avec les autorités de concurrence italienne et française, dans le cadre du réseau *European Competition Network* (ECN), qui permet l'échange d'informations confidentielles.

## B. Politique des priorités de l'ABC

Mme Thirion souligne que les procédures formelles de poursuites d'infraction forment le noyau dur du dispositif dissuasif de l'ABC. Afin d'utiliser au mieux ses ressources, l'ABC concentre ses interventions là où le bénéfice escompté de ses actions est le plus élevé, étant donné les ressources nécessaires pour les mener à bien. En cours d'instruction, les priorités peuvent évoluer et avoir des conséquences sur les moyens affectés à une affaire.

Comme d'autres autorités de la concurrence, l'ABC tient compte de quatre facteurs pour évaluer l'intérêt d'une affaire:

- l'impact de l'infraction (l'importance du dommage direct ou indirect);
- l'importance stratégique de la question posée;
- les risques (de ne pas aboutir);
- les ressources consommées.

<sup>13</sup> Communiqué de presse du 26 novembre 2014 disponible sur <https://www.test-achats.be/action/espace-presse/communiques-de-presse/2014/avastin>.

Mevrouw Thirion merkt echter op dat de ruchtbaarheid die Test Aankoop op 26 november 2014 aan zijn klacht heeft gegeven<sup>13</sup>, het werk van de BMA niet eenvoudiger heeft gemaakt. Dergelijke ruchtbaarheid kan contraproductief werken als er nog onderzoeksdaden moeten worden gesteld.

Mevrouw Thirion stipt aan dat het onderzoek nog steeds loopt. Het Auditoraat heeft voornamelijk in 2014, 2015 en 2016 onderzoeksdaden verricht, maar ook nog begin 2019. Er werden nauwkeurige antwoorden ontvangen vanwege de betrokken bedrijven (Roche en Novartis), van andere bedrijven, van meerdere overheden, van verschillende ziekenhuizen en artsverenigingen, alsook van universitaire specialisten in de oftalmologie.

In het kader van het *European Competition Network* (ECN), waarbinnen vertrouwelijke informatie kan worden uitgewisseld, heeft het Auditoraat voorts talrijke contacten met de Europese Commissie en met de Italiaanse en Franse concurrentieoverheden gehad.

## B. Het prioriteitenbeleid van de BMA

Mevrouw Thirion benadrukt dat de formele procedures voor de vervolging van inbreuken de harde kern vormen van de middelen waarover de BMA beschikt om ontradend op te treden. Om die middelen optimaal te benutten, spitst de BMA haar interventies vooral toe op zaken waar het verwachte effect van de acties het grootst is, rekening houdend met de middelen die daartoe nodig zijn. Tijdens het onderzoek kunnen de prioriteiten veranderen, wat gevolgen kan hebben voor de middelen die voor een zaak worden uitgetrokken.

Zoals ook bij andere mededingingsautoriteiten het geval is, houdt de BMA rekening met vier factoren om het belang van een zaak in te schatten:

- de gevolgen van de inbreuk (de omvang van de directe of indirecte schade);
- het strategisch belang van de zaak;
- de risico's (dat het onderzoek geen nuttig resultaat oplevert);
- de ingezette middelen.

<sup>13</sup> Perscommuniqué van 26 november 2014, raadpleegbaar op <https://www.test-aankoop.be/action/pers%20informatie/persberichten/2014/avastin>.

### C. Le fonctionnement des procédures d'instruction de l'Auditorat de l'ABC

Mme Thirion expose que l'instruction permet à l'Auditorat de rassembler les preuves permettant d'établir l'existence d'une infraction au droit de la concurrence. L'Auditorat instruit à charge et à décharge. Les outils dont dispose l'auditorat pour instruire ses dossiers sont:

- les demandes de renseignements;
- les perquisitions;
- les auditions;
- les demandes de clémence ou d'immunité;
- les résultats de recherches dans des sources publiques;
- les échanges d'informations confidentielles entre autorités de concurrence;
- les informations récoltées auprès de régulateurs ou d'autorités publiques belges.

Mme Thirion précise que les statistiques démontrent que la procédure d'instruction dure en moyenne 3 ans mais cette durée reste très variable selon les dossiers (entre 6 mois et 10 ans). En effet, la durée de l'instruction dépend du nombre de parties concernées, de la complexité de l'infraction, de l'accès et de la qualité des preuves, de la collaboration des entreprises ou des autorités concernées, de la disponibilité des équipes pour traiter le dossier, du niveau de priorité du dossier, ...

Mme Thirion souligne encore qu'une perquisition ne peut seulement être ordonnée que lorsque l'Auditorat dispose d'indices concrets et sérieux d'infraction. Ces éléments font l'objet d'un contrôle strict de la part du juge d'instruction compétent. De simples indications d'un possible dommage ou de simples suppositions ou hypothèses tirées de coïncidences ne sont pas suffisantes.

Par ailleurs, les contextes réglementaire et infractionnel peuvent être très différents entre les pays européens, en particulier dans le secteur pharmaceutique, ce qui explique par exemple que les conclusions d'enquêtes réalisées en France et en Italie peuvent n'être que d'une utilité limitée pour un dossier similaire en Belgique.

En principe, l'Auditorat ne classe pas un dossier sans suite tant qu'il existe une chance de pouvoir poursuivre la/les entreprises concernées.

### C. Werking van de onderzoeksprocedures van het Auditoraat van de BMA

Mevrouw Thirion geeft aan dat het Auditoraat aan de hand van het onderzoek de bewijzen kan verzamelen waarmee een inbreuk op het mededingingsrecht kan worden aangetoond. Het Auditoraat voert het onderzoek *à charge* en *à décharge*. Om de dossiers te onderzoeken beschikt het Auditoraat over de volgende instrumenten:

- verzoeken om inlichtingen;
- huiszoekingen;
- hoorzittingen;
- verzoeken tot clementie of immuniteit;
- de resultaten van de opzoeken in openbare bronnen;
- de uitwisseling van vertrouwelijke informatie tussen mededingingsautoriteiten;
- informatie verkregen bij regulators of Belgische overheidsdiensten.

Mevrouw Thirion verduidelijkt dat de statistieken aantonen dat de onderzoeksprocedure gemiddeld drie jaar duurt, maar dat die duur sterk kan variëren naargelang van het dossier (tussen zes maanden en tien jaar). De duur van het onderzoek hangt immers af van het aantal betrokken partijen, de complexiteit van de inbreuk, de toegang tot en de kwaliteit van de bewijzen, de medewerking van de ondernemingen of de betrokken overheden, de beschikbaarheid van teams om het dossier te behandelen, de prioriteit van het dossier enzovoort.

Mevrouw Thirion wijst er voorts op dat een huiszoeking alleen kan worden bevolen indien het Auditoraat beschikt over concrete en ernstige aanwijzingen van een inbreuk. Die elementen worden nauwgezet gecontroleerd door de bevoegde onderzoeksrechter. Loutere aanwijzingen van mogelijke schade of veronderstellingen of hypothesen gebaseerd op toevalligheden volstaan niet.

Voorts kan de context van de regelgeving en de inbreuk sterk verschillen tussen de Europese landen onderling, vooral in de farmaceutische sector. Dat verklaart bijvoorbeeld waarom de besluiten van Franse en Italiaanse onderzoeken slechts in beperkte mate nuttig kunnen zijn voor een gelijkaardig dossier in België.

In principe zal het Auditoraat een dossier niet seponeren zolang de mogelijkheden om de betrokken onderneming(en) te vervolgen niet uitgeput zijn.

#### D. Les textes de base

Mme Thirion rappelle que l'ABC est avant tout chargée de poursuivre les infractions visées aux articles 101 et 102 TFUE (équivalents des articles IV.1 et IV.2 Code de Droit économique (CDE)).

L'article 101 TFUE (art. IV.1 CDE) interdit les accords entre entreprises ayant pour objet ou pour effet de restreindre sensiblement la concurrence. Son application suppose la preuve de:

- un accord;
- entre entreprises indépendantes;
- constituant une restriction de concurrence par objet ou par effet;
- une affectation sensible du marché belge;
- pas d'exemption possible?

L'article 102 TFUE (art IV.2 CDE) interdit l'abus de position dominante. Il suppose la preuve de:

- une position dominante sur un marché pertinent délimité par produit et géographiquement;
- un abus de nature ou susceptible d'avoir un effet restrictif de concurrence;
- un lien entre l'abus et la position dominante de l'entreprise;
- pas d'exemption possible?

#### E. La situation particulière du secteur pharmaceutique

Mme Thirion souligne que vu la sophistication des produits et les obligations propres au secteur pharmaceutique (réglementation élevée du secteur, obtention des différents accords de mise sur le marché et de remboursement, obligations de pharmacovigilance, obtentions de droits de propriété intellectuelle et conséquences au regard du droit de la concurrence) ainsi que la nécessité de préserver l'innovation dans ce secteur, la

#### D. Basisteksten

Mevrouw Thirion wijst erop dat de BMA in de eerste plaats tot taak heeft de inbreuken te vervolgen zoals bedoeld in de artikelen 101 en 102 van het Verdrag betreffende de Werking van de Europese Unie (VWEU) (de equivalenten van de artikelen IV.1 en IV.2 van het Wetboek van economisch recht (WER)).

Krachtens artikel 101 van het VWEU (art. IV.1 WER) mogen ondernemingen geen overeenkomsten sluiten die ertoe strekken of tot gevolg hebben dat de mededinging merkbaar wordt verhinderd. Om een inbreuk op dit artikel aan te tonen, zijn de volgende bewijzen vereist:

- er is sprake van een overeenkomst;
- het betreft een overeenkomst tussen onafhankelijke ondernemingen;
- de overeenkomst strekt ertoe of heeft tot gevolg dat de mededinging wordt verhinderd;
- de nadelige gevolgen voor de Belgische markt zijn merkbaar aanwezig;
- er is geen vrijstelling mogelijk.

Krachtens artikel 102 van het VWEU (art IV.2 WER) is het verboden misbruik te maken van een machtspositie. Om een inbreuk op dit artikel aan te tonen, zijn de volgende bewijzen vereist:

- de onderneming neemt een dominante positie in op een relevante markt die vanwege het product of de geografische ligging begrensd is;
- er is sprake van een vorm van misbruik die de mededinging kan verhinderen;
- er bestaat een link tussen het misbruik en de machtspositie van de onderneming;
- er is geen vrijstelling mogelijk.

#### E. De bijzondere situatie van de farmaceutische sector

Mevrouw Thirion benadrukt dat het bijzonder moeilijk is inbreuken op het mededingingsrecht aan te tonen, gezien de verfijning van de producten en de verplichtingen die eigen zijn aan de farmaceutische sector (strengere regulering van de sector, toelatingen die nodig zijn voor de commercialisering van producten en voor de terugbetaling, verplichtingen inzake geneesmiddelenbewaking, intellectuele eigendomsrechten die verkregen moeten

démonstration d'infractions en droit de la concurrence y est particulièrement ardue. Ainsi se posent fréquemment les questions suivantes, potentiellement applicables, en tout ou partie au dossier concerné:

— preuves d'un accord ou de pratiques concertées entre entreprises indépendantes?

— substituabilité suffisante entre substances actives pour relever d'un même marché de produits?

— existence avérée d'une position dominante? et pendant quelle période?

— standard de preuve élevé pour la substance des infractions à établir: manipulation d'autorités publiques ou simple lobbying? abus de procédure? prix excessifs? ventes liées? rabais conditionnels? *pay-for-delay*?

Mme Thirion indique ainsi que l'ABC a par le passé poursuivi des entreprises qui, selon elle, avaient eu des comportements allant au-delà d'actions admissibles dans le cadre d'activités de lobbying. Une récente décision de la Cour d'Appel de Bruxelles n'a toutefois pas fait droit à la demande de l'ABC.<sup>14</sup> La charge de la preuve reste donc très difficile pour l'ABC.

#### F. Exemple de problématique posée par le dossier: les parts de marché en Belgique des médicaments DMLA

Mme Thirion souligne qu'il ne s'agit pas en l'espèce pour l'ABC de se prononcer sur le caractère excessif ou non d'un prix de médicament. En l'espèce, il s'agit d'examiner si les interventions de Roche et de Novartis ont eu un quelconque impact sur la consommation de l'Avastin, s'ils ont empêché ou freiné l'utilisation de ce médicament par les médecins pour soigner la DMLA.

À cet égard, elle fait observer qu'il est difficile d'estimer, pour le marché belge, les parts de marché de l'Avastin dans le cadre de son usage ophtalmique (*off-label*). En effet, en Belgique, l'usage *off-label* par un médecin est autorisé sous sa propre responsabilité dans les cas où il considère que cette prescription constitue le meilleur

<sup>14</sup> Arrêt de la Cour d'Appel du 30 juin 2016 disponible sur [http://www.wolterskluwer.be/files/communities/legalworld/rechtspraak/2016/Brussel%2030%20juni%202016%20\(cement%20-%20lobbyen%20-%20mededinging\).pdf](http://www.wolterskluwer.be/files/communities/legalworld/rechtspraak/2016/Brussel%2030%20juni%202016%20(cement%20-%20lobbyen%20-%20mededinging).pdf).

worden en de gevolgen daarvan op het stuk van het mededingingsrecht); tevens is er de noodzaak om die sector innovatief te houden. Zodoende worden aangaande de dossiers vaak de volgende vragen gesteld, die er mogelijk geheel of gedeeltelijk op van toepassing zijn:

— bestaan er bewijzen van een akkoord of van afspraken tussen onafhankelijke bedrijven?

— zijn de werkzame bestanddelen voldoende inwisselbaar om tot dezelfde productenmarkt te behoren?

— is het bestaan van een machtspositie bewezen? gedurende welke periode?

— hoe hoog moet de bewijsstandaard zijn opdat de feiten als vaststaand worden beschouwd? is er sprake van: manipulatie van overheidsinstanties of louter lobbying? misbruik van de procedure? buitensporige prijzen? koppelverkoop? voorwaardelijke kortingen? *pay-for-delay*?

Mevrouw Thirion wijst erop dat de Belgische Mededingingsautoriteit eerder al bedrijven heeft vervolgd omdat ze oordeelde dat die gedragingen aan de dag legden die de bij lobbying toegestane activiteiten overschrijden. In een recente beslissing is het Hof van Beroep te Brussel de BMA daar echter niet in gevolgd.<sup>14</sup> Derhalve blijft de bewijslast een heel moeilijk punt voor de BMA.

#### F. Voorbeeld van een probleem dat uit het dossier blijkt: het marktaandeel van de LMD-geneesmiddelen in België

Mevrouw Thirion benadrukt dat het de BMA niet toekomt zich uit te spreken over de al dan niet buitensporige prijs die voor een geneesmiddel wordt gevraagd. In casu moet worden onderzocht of het optreden van Roche en Novartis enige invloed heeft gehad op de consumptie van Avastin, en of hun optreden het gebruik van dit geneesmiddel voor de behandeling van LMD heeft verhinderd of afgeremd.

In dat verband merkt zij op dat moeilijk kan worden ingeschat in welke mate Avastin op de Belgische markt als off-labelgeneesmiddel voor oftalmologisch gebruik wordt ingezet. In ons land mag een arts, op eigen verantwoordelijkheid, een geneesmiddel immers off-label voorschrijven wanneer hij meent dat het betreffende

<sup>14</sup> Arrest van het Hof van Beroep van 30 juni 2016, raadpleegbaar op [http://www.wolterskluwer.be/files/communities/legalworld/rechtspraak/2016/Brussel%2030%20juni%202016%20\(cement%20-%20lobbyen%20-%20mededinging\).pdf](http://www.wolterskluwer.be/files/communities/legalworld/rechtspraak/2016/Brussel%2030%20juni%202016%20(cement%20-%20lobbyen%20-%20mededinging).pdf).

traitement pour son patient individuel. Par contre, l'usage off-label n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

On constate en pratique que l'Avastin est assez largement utilisé, notamment par les hôpitaux, pour le traitement off-label de la DMLA.

La situation est différente en France, où l'usage off-label est interdit, mais l'Avastin fait l'objet d'une RTU (recommandation temporaire d'usage) pour le traitement de la DMLA depuis 2015 et est donc remboursé par la sécurité sociale.

Mme Thirion note également la présence sur le marché de médicaments concurrents au Lucentis, dont l'Eylea (Bayer), mis sur le marché en 2013.

### G. Informations complémentaires

En ce qui concerne le nombre de dossiers traités par l'ABC entre septembre 2013 et octobre 2019, Mme Thirion signale que sur 164 dossiers ouverts:

- 106 dossiers ont été classés sans suite,
- 22 dossiers ont fait l'objet de décisions (amendes);
- 36 dossiers sont en cours de traitement.

geneesmiddel de beste behandeling vormt voor een welbepaalde patiënt. Daar staat tegenover dat het off-labelgebruik ervan niet door de sociale zekerheid wordt terugbetaald.

In de praktijk wordt vastgesteld dat Avastin op vrij grote schaal wordt gebruikt, onder meer door de ziekenhuizen, voor de off-labelbehandeling van LMD.

In Frankrijk is de toestand anders: hoewel Avastin er off-label niet mag worden gebruikt, mag het geneesmiddel er sinds 2015 dankzij een RTU (*recommandation temporaire d'usage*) worden ingezet voor de behandeling van LMD en wordt het bijgevolg terugbetaald door de sociale zekerheid.

Tevens wijst mevrouw Thirion erop dat op de markt geneesmiddelen zijn die in concurrentie gaan met Lucentis; één daarvan is Eylea, dat in 2013 door de firma Bayer in de handel werd gebracht.

### G. Aanvullende informatie

Mevrouw Thirion geeft aan dat de BMA van september 2013 tot oktober 2019 164 dossiers heeft aangelegd, waarvan er.

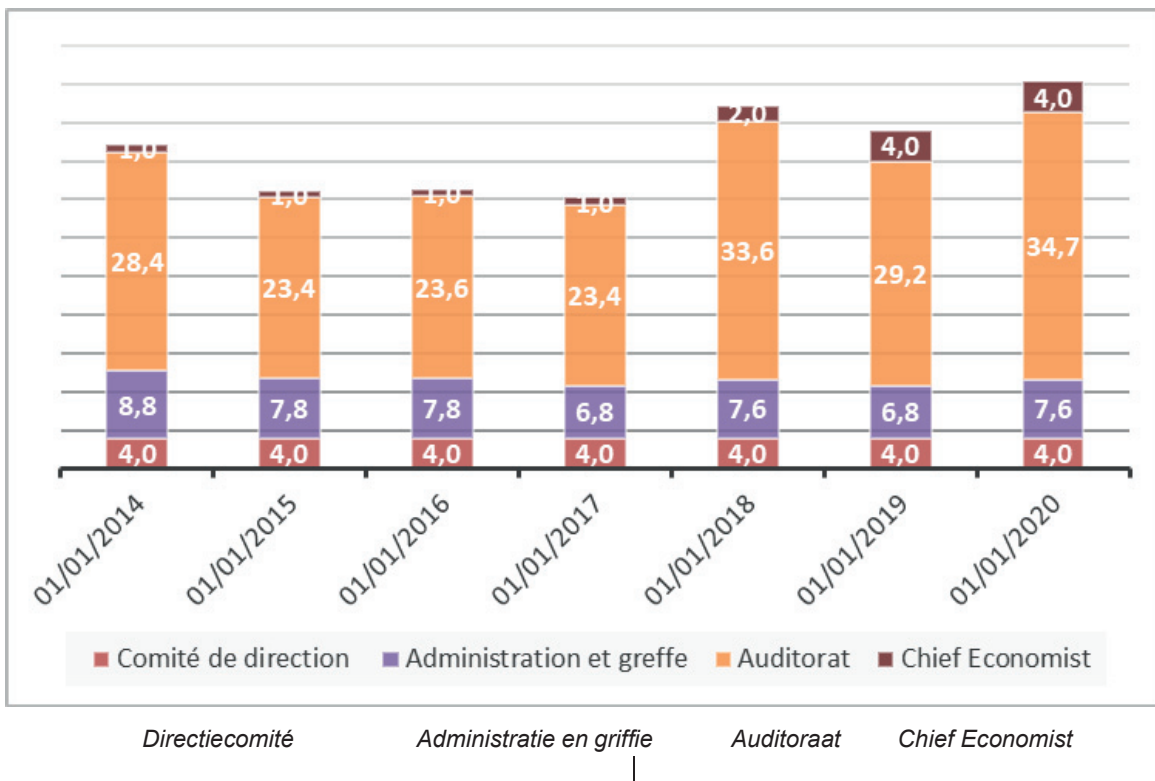
- 106 werden geseponeerd,
- 22 werden beslecht (er werden geldboetes opgelegd);
- 36 nog in behandeling zijn.

année d'ouverture	# dossiers ouverts	# Décisions amendes/engagements	# en cours de traitement	# classements sans suite	% traité
entre 2006 et 9/2013	99	9	5	85	95%
9-12/2013	2	1		1	100%
2014	12	2	2	8	83%
2015	9	4	2	3	78%
2016	14	5	6	3	57%
2017	10	1	7	2	30%
2018	11		9	2	18%
1-10/2019	7		5	2	28%
TOTAL	164	22	36	106	78%

Aangelegd in	# Aangelegde dossiers	# geldboetes/verbintenissen	Beslissingen	# behandelingen	In Seponering	% Behandeld
van 2006 tot 9/2013	99	9		5	85	95%
9-12/2013	2	1			1	100%
2014	12	2		2	8	83%
2015	9	4		2	3	78%
2016	14	5		6	3	57%
2017	10	1		7	2	30%
2018	11			9	2	18%
1-10/2019	7			5	2	28%
TOTAAL	164	22		36	106	78%

Au total, les enquêtes de l'auditorat ont rapporté 189 572 396 euros au Trésor belge entre 2013 et 2019. Ce montant est définitivement acquis, à l'exception d'une amende prononcée en juin 2019, qui fait actuellement l'objet d'un recours devant la Cour des Marchés (amende d'un million d'euros).

Van 2013 tot 2019 hebben de onderzoeken van het Auditoraat de Belgische Schatkist 189 572 396 euro in totaal opgeleverd. Dat bedrag is definitief verworven, met uitzondering van een geldboete (van 1 miljoen euro) die in juni 2019 werd opgelegd en waartegen momenteel nog een beroepsprocedure bij het Marktenhof loopt).





En ce qui concerne les effectifs de l'ABC entre 1/1/2014 et 1/1/2020 (en ETP), Mme Thirion commente l'évolution du cadre à partir d'un graphique.

Elle signale que l'ABC comptera 50 ETP au 1<sup>er</sup> janvier 2020 mais précise que près de 12 collaborateurs sont affectés aux dossiers de concentration. Ces derniers ne participent donc pas aux dossiers d'instruction.

\*  
\* \*

## VI. — QUESTIONS DES MEMBRES

*Mme Kathleen Depoorter (N-VA)* déduit des interventions des orateurs que le Pacte d'avenir n'est pas suffisant. Ce pacte doit être réévalué et renégocié. Les défis sont dès lors particulièrement importants.

En ce qui concerne l'exposé des collaborateurs de Test-Achats, l'intervenante fait observer que le comité consultatif a été créé. La loi stipule clairement que le plaignant doit être informé de l'éventuel classement sans suites de son dossier par l'Autorité belge de la Concurrence (ABC). Les collaborateurs de Test-Achats sont-ils également informés de l'évolution du dossier? L'ABC fournit-elle des précisions supplémentaires en cas d'ouverture d'une enquête éventuelle? Existe-t-il une différence d'approche entre l'ABC et son pendant italien?

En outre, l'intervenante demande pourquoi la Commission européenne a décidé de ne pas ouvrir une enquête au niveau européen. Cette problématique a une dimension transfrontalière compte tenu des évolutions, notamment en Italie.

En ce qui concerne les exposés de l'INAMI et de l'AFMPS, l'intervenante précise qu'il lui semble évident que le montant de 500 millions d'euros n'est pas exact. Elle souligne néanmoins l'absence complète de transparence. Elle comprend qu'il est difficile de citer des montants spécifiques et que ces montants font partie d'un processus délicat de négociation, mais la différence entre, d'une part, une ignorance totale et, d'autre part, le fait pour le médecin de savoir qu'une molécule bien définie fait partie ou pas du panier des négociations n'est pas négligeable. L'intervenante estime que les médecins doivent être impliqués activement dans ce processus et qu'il convient de leur témoigner une marque de confiance.

Inzake de evolutie van de personeelsformatie (in VTE) van de BMA van 1 januari 2014 tot 1 januari 2020 verwijst mevrouw Thirion naar de onderstaande grafiek.

Zij geeft aan dat de BMA op 1 januari 2020 50 personeelsleden in voltijds equivalenten zal tellen; ze voegt er evenwel aan toe dat bijna 12 medewerkers (in VTE) werden aangewezen voor de behandeling van de concentratiedossiers. Deze mensen werken dus niet mee aan de onderzoeken.

\*  
\* \*

## VI. — VRAGEN VAN DE LEDEN

*Mevrouw Kathleen Depoorter (N-VA)* stelt op basis van de tussenkomsten van de sprekers vast dat het Toekomstpact niet volstaat. Dit pact moet opnieuw geëvalueerd en opnieuw onderhandeld worden. De uitdagingen zijn dan ook bijzonder groot.

Met betrekking tot de uiteenzetting van de medewerkers van Test-Aankoop, merkt de spreker op dat het raadgevend comité is opgestart. De wet stipuleert duidelijk dat de indiener op de hoogte moet gebracht worden van een eventuele seponering van zijn dossier door de Belgische Mededingingsautoriteit (BMA). Worden de medewerkers van Test-Aankoop eveneens op de hoogte gehouden van de stand van zaken van het dossier? Geeft de BMA meer duiding bij de opstart van een eventueel onderzoek? Is er een verschil in aanpak tussen de BMA en haar Italiaanse tegenhanger?

Daarnaast wil de spreekster graag vernemen waarom de Europese Commissie besloten heeft om geen onderzoek in te stellen op Europees vlak. Deze problematiek is grensoverschrijdend gezien de evoluties in bijvoorbeeld Italië.

Inzake de uiteenzettingen van het RIZIV en het FAGG, geeft de spreekster aan dat het voor haar vrij evident is dat het bedrag van 500 miljoen euro niet klopt. Desalniettemin wijst zij op het complete gebrek aan transparantie. Zij begrijpt dat het moeilijk is om specifieke bedragen vrij te geven en dat deze bedragen deel uitmaken van een delicaat onderhandelingsproces maar het verschil tussen enerzijds complete onwetendheid, en, anderzijds, als arts op de hoogte zijn van het feit of een welbepaalde molecule in het onderhandelde mandje valt of er niet in valt, is niet onbelangrijk. De spreekster meent dat de artsen actief betrokken moeten worden in dit proces en dat er een blijk van vertrouwen naar hen moet gegeven

De cette manière, les médecins concernés comprendront mieux les montants en jeu lorsqu'ils prescrivent l'une ou l'autre molécule, étant donné qu'ils sont les personnes les mieux placées pour évaluer la situation.

L'utilisation hors RCP de l'Avastin n'est régulée que dans 11 États membres de l'Union européenne. L'intervenante estime que la Belgique devrait s'y atteler à son tour.

En ce qui concerne les raisons pour lesquelles l'Avastin n'est pas remboursé, comme les incertitudes concernant la sécurité de la notice, l'intervenante indique que les deux entreprises concernées, qui entretiennent un lien commercial direct, ne mentionnent pas dans la notice que l'utilisation est également sans danger sur le plan ophtalmologique, ni même ne la déconseillent. Pour la membre, ce choix s'inscrit plutôt dans une logique commerciale. Elle doute par conséquent fortement de son fondement scientifique.

Le reconditionnement de l'Avastin étant catalogué comme potentiellement risqué, l'intervenante se demande si d'autres reconditionnements risquent, eux aussi, de ne plus être remboursés. Cette approche témoigne du peu de confiance accordée aux pharmacies d'hôpitaux ou aux entreprises qui organisent les reconditionnements.

En ce qui concerne les critères d'autorisation, Mme Depoorter fait remarquer que les autorités, lorsqu'elles constatent qu'un certain médicament satisfait à la réglementation scientifique pour pouvoir être remboursé pour une indication médicale donnée, demanderont elles-mêmes au producteur en question de solliciter cette autorisation. Elle cite l'exemple du médicament Zyban, utilisé pour arrêter de fumer. Pour ce produit, c'est l'entreprise elle-même qui a demandé l'autorisation.

L'intervenante comprend tout à fait que les procédures engagées auprès de l'ABC dans le cadre du secteur médical sont particulièrement complexes et longues. Elle se demande néanmoins si la détention de 30 % des parts par une entreprise particulière ne suffit pas pour constater un lien commercial explicite entre deux entreprises. Elle peut également comprendre les motifs liés à l'innovation. Cependant, les exemples cités par Test-Achats, comme Aspen et Leadiant, prouvent qu'il y a bien longtemps que le facteur de l'innovation ne joue plus aucun rôle. Dans ce cas, il s'agit toutefois de produits autorisés qui se caractérisent par des augmentations de prix aussi extrêmes que soudaines. Comment Mme Thirion les explique-t-elle?

Ensuite, l'ABC a examiné de plus près l'utilisation de l'Avastin par les ophtalmologues. Cette étude ne peut

worden. Op die manier hebben de betrokken artsen bij het voorschrijven van de ene of andere molecule een beter zicht op de bedragen aangezien zij de juiste persoon zijn om deze afwegingen te maken.

Het *off-label* gebruik van Avastin is slechts in 11 EU-lidstaten gereguleerd. De spreekster meent dat er in België werk moet gemaakt worden van een dergelijke regulering.

Betreffende de redenen waarom Avastin niet wordt terugbetaald, zoals de onzekerheid over de veiligheid van de bijsluiter, stipt de spreekster aan dat de twee betrokken bedrijven, die een duidelijke commerciële link hebben, in de bijsluiter niet vermelden dat het gebruik ook op oftalmologisch gebied veilig is of het zelfs afraden. Deze keuze schrijft zich volgens de spreekster eerder in in een commerciële logica. Zij twijfelt dan ook sterk aan de wetenschappelijke basis van deze keuze.

De herverdeling van Avastin wordt als risicovol gecatalogeerd waarbij de spreekster zich de bedenking maakt of ook andere herverdelingen niet zullen terugbetaald worden. Deze aanpak getuigt van weinig vertrouwen in de ziekenhuisapotheken of in de firma's die de herverdelingen organiseren.

Inzake de vergunningscriteria merkt de spreekster op dat de overheid zelf, wanneer deze overheid zelf vaststelt dat een bepaald medicijn voldoet aan de wetenschappelijke regelgeving om terugbetaald te worden voor een bepaalde medische indicatie, aan de desbetreffende producent zal vragen om die vergunning aan te vragen. Zij geeft hierbij het voorbeeld van het medicament Zyban dat gebruikt wordt in het kader van het stoppen met roken. Hierbij werd de vraag tot vergunning vanuit de firma zelf aangevraagd.

De spreekster begrijpt ten volle dat procedures die aanhangig gemaakt worden bij de BMA in het kader van de medisch sector bijzonder complex zijn en veel tijd vergen. Desalniettemin vraagt ze zich af of het bezit van 30 % van de aandelen door een welbepaald bedrijf niet voldoende is om ondubbelzinnig de commerciële link tussen twee bedrijven vast te stellen. Tevens kan ze begrip opbrengen voor de motieven inzake innovatie maar de voorbeelden die door Test-Aankoop aangehaald worden zoals Aspen en Leadiant tonen aan dat de factor innovatie al lang geen rol meer speelt. In dit geval gaat het echter om vergunde producten die plots extreme prijsverhogingen kennen. Hoe verklaart mevrouw Thirion dan deze prijsstijgingen?

Daarnaast heeft de BAM nader onderzoek verricht naar het gebruik van Avastin door de oogartsen. Dit

toutefois pas être totalement objective s'il apparaît que ceux-ci sont dissuadés d'administrer ce médicament. Les ophtalmologues n'oseront pas avouer à l'ABC qu'ils administrent de l'Avastin.

Enfin, l'intervenante signale que la procédure du dossier concernant l'Avastin est en cours depuis très longtemps au sein de l'ABC, s'étendant de 2014 à 2019. Les délais peuvent facilement atteindre dix ans. L'intervenante souligne qu'il s'agit toutefois d'une attente particulièrement longue pour les patients concernés. En outre, l'intervenante souhaite savoir combien des 164 dossiers (pour la période entre 2006 et octobre 2019 inclus) dont l'ABC a été saisie ont un lien avec l'industrie pharmaceutique.

*Mme Laurence Hennuy (Ecolo-Groen)* indique qu'elle n'a obtenu aucune réponse précise, au travers de l'exposé de M. De Cock, à propos des risques que présente l'utilisation de l'Avastin. Lors de cet exposé, ni statistiques, ni cas concrets n'ont été commentés. Aucune information supplémentaire n'a été fournie en plus de celles déjà données par Mme Maggie De Block, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, et de l'Asile et la Migration, par exemple à propos des risques liés à un reconditionnement ou à une refonte des notices. Quel est l'argument qui justifie que l'utilisation de l'Avastin ne soit pas autorisée dans le cadre de l'ophtalmologie? L'exposé de M. Claeys et ses données chiffrées clarifient en revanche le débat sur l'utilisation de l'Avastin.

*M. Patrick Prévot (PS)* souligne que le sujet de cette audition revêt une importance particulière, non seulement en raison du caractère criminel de la confusion d'intérêts mais aussi en raison des conséquences néfastes sur le plan financier tant pour le patient que pour le régime des soins de santé.

L'intervenant s'adresse aux collaborateurs de Test-Achats. Il leur demande pourquoi ce dossier traîne depuis si longtemps à l'ABC, certainement en comparaison avec une procédure similaire en Italie. Un sort similaire est-il réservé aux autres dossiers (Aspen, Leadiant, Spinraza) soumis à l'ABC par Test-Achats? Quelles bonnes pratiques les collaborateurs de Test-Achats peuvent-ils communiquer à l'ABC à partir de l'examen du mode de traitement de dossiers similaires par l'autorité italienne de la concurrence?

L'intervenant constate que le coût d'utilisation de Lucentis pour les années 2017 et 2018 atteint 516 millions d'euros. M. De Cock peut-il également communiquer le coût pour les années précédentes, 2015 et 2016?

ondunderzoek kan echter niet volledig objectief zijn indien blijkt dat de oogartsen bang worden gemaakt om het medicijn toe te dienen. De oogartsen zullen niet durven toegeven aan de BAM dat zij Avastin toedienen.

Tot slot merkt de spreker op dat de procedure van het dossier omtrent Avastin reeds heel lang aansleept binnen de BAM, met name van 2014 tot 2019. De termijnen kunnen makkelijk oplopen tot 10 jaar maar de spreker benadrukt dat voor de betrokken patiënten deze termijn wel bijzonder lang is. Daarnaast wil de spreker graag vernemen hoeveel van de 164 dossiers (periode vanaf 2006 tot en met oktober 2019) die bij de BAM aanhangig zijn gemaakt een link hebben met de farmaceutische industrie.

*Mevrouw Laurence Hennuy (Ecolo-Groen)* geeft aan dat zij tijdens de uiteenzetting van heer De Cock geen precieze antwoorden heeft gekregen met betrekking tot de risico's van het gebruik van het geneesmiddel Avastin. Tijdens deze uiteenzetting werden er geen statistieken noch concrete gevallen toegelicht. Er werd geen bijkomende informatie verschaft boven op de informatie die reeds door mevrouw Maggie De Block, minister van Sociale zaken en Volksgezondheid, en van Asiel en Migratie, werd gecommuniceerd zoals de risico's die gelinkt zijn aan een herconditionering of aan de herwerking van de bijsluiters. Welk element rechtvaardigt dat men het gebruik van Avastin niet toelaat binnen de oogheelkunde? De uiteenzetting van de heer Claeys en zijn cijfermateriaal scheppen op hun beurt echter wel duidelijkheid in het debat rondom het gebruik van Avastin.

*De heer Patrick Prévot (PS)* benadrukt dat het onderwerp van deze hoorzitting bijzonder belangrijk is, niet alleen zozeer omwille van het misdadige karakter van de belangenvermenging alsook voor de schadelijke gevolgen op financieel vlak voor zowel de patiënt als het gezondheidszorgsysteem.

De spreker richt zich tot de medewerkers van Test-Aankoop en wil graag van hen vernemen waarom dit dossier zolang aansleept bij de BMA, zeker in vergelijking met een gelijkaardige procedure in Italië. Ondergaan de andere dossiers (Aspen, Leadiant, Spinraza) die door Test-Aankoop zijn ingediend bij de BMA een vergelijkbaar lot? Welke *best practices* vanuit de wijze waarop de Italiaanse mededingingsautoriteit vergelijkbare dossiers aanpakt kunnen de medewerkers van Test-Aankoop meegeven aan de BMA?

De spreker stelt vast dat de kostprijs van het gebruik van Lucentis voor de jaren 2017 en 2018 516 miljoen euro bedraagt. Kan de heer De Cock eveneens de kostprijs medelen van de voorgaande jaren, met name 2015 en

L'intervenant souhaite en effet avoir une idée globale de l'évolution des coûts pour le patient par rapport à l'évolution du budget des soins de santé pour Lucentis, et ce pour les dernières années.

Mme De Block a annoncé qu'elle œuvrait à l'élaboration d'un arrêté royal autorisant l'utilisation de l'Avastin. Elle a toutefois indiqué avoir changé de point de vue à la suite notamment de ses contacts avec l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Lors de l'échange de vues, Mme De Block avait avancé que, d'après l'AFMPS, le médicament Avastin entraînait des effets secondaires dans le cadre des traitements ophtalmologiques. Pour prendre position, l'AFMPS se serait servie de la notice du fabricant. Sur la base de l'exposé de Mme Musch, l'intervenant conclut que la décision de l'AFMPS s'est fondée sur une étude approfondie, étayée par les données chiffrées nécessaires. Néanmoins, l'intervenant se demande pourquoi ce médicament est utilisé pour traiter certains troubles oculaires en Italie, en France et aux Pays-Bas. L'étude de l'AFMPS a-t-elle mis en lumière des problèmes spécifiques? Des directives spécifiques formulées par l'AFMPS et adressées aux pharmaciens hospitaliers peuvent-elles prévenir les risques éventuels liés au reconditionnement de l'Avastin?

S'agissant de l'ABC, l'intervenant souligne principalement la lenteur du traitement des dossiers soumis, plus particulièrement en comparaison avec la rapidité de traitement de l'autorité italienne de la concurrence. L'ABC souligne qu'aucun dossier n'est classé sans suite, mais la lenteur du traitement des dossiers conduit toutefois à un classement de fait des dossiers en question. Mme Thirion peut-elle fournir davantage d'informations sur l'issue de certains dossiers de confusion d'intérêts ainsi que sur le montant des amendes prononcées?

Mme Thirion a conclu son exposé en indiquant que l'ABC opère dans un cadre caractérisé par des procédures complexes qui nécessitent beaucoup de moyens humains et logistiques. L'ABC dispose de 50 équivalents temps plein, et une douzaine d'entre eux ne sont pas disponibles pour traiter les dossiers en cours. Quel regard Mme Thirion porte-t-elle sur les moyens qui sont alloués à l'ABC? Ces moyens sont-ils suffisants pour garantir un service de qualité?

*M. Steven Creyelman (VB)* fait observer qu'au cours d'une réunion de la commission de la Santé et de l'Égalité des chances, Mme de Block a déclaré que le coût du remboursement de Lucentis pour les années 2017 et

2016? De spreker wil een globaal zicht op de evolutie van de kosten door de patiënt versus de prijsevolutie van het budget inzake gezondheidszorg voor Lucentis en dit voor de afgelopen jaren.

Mevrouw De Block heeft aangekondigd dat zij bezig was om een koninklijk besluit op te stellen teneinde het gebruik van Avastin toe te laten. Zij heeft echter aangegeven dat zij haar standpunt heeft gewijzigd onder meer naar aanleiding van contacten met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG). Tijdens de gedachtewisseling met mevrouw De Block had zij geopperd dat volgens het FAGG het medicijn neveneffecten vertoonde bij het oftalmologisch gebruik van het medicijn Avastin. Het FAGG zou zich voor dit standpunt op de bijsluiter van de fabrikant gebaseerd hebben. Op basis van de uiteenzetting van mevrouw Musch besluit de spreker dat de beslissing van het FAGG gebaseerd is op uitgebreid onderzoek voorzien van het nodige cijfermateriaal. Desalniettemin vraagt de spreker zich af waarom het geneesmiddel wel voor bepaalde oogaandoeningen wordt gebruikt in Italië, Frankrijk en Nederland. Zijn er specifieke problemen opgedoken in het onderzoek van het FAGG? Kunnen specifieke richtlijnen geformuleerd door het FAGG en gericht aan de ziekenhuisapothekers de eventuele risico's verbonden aan de herconditionering van Avastin vermijden?

Met betrekking tot de BMA, stelt de spreker vooral de traagheid van de afhandeling van de ingediende dossiers vast en dit vooral in vergelijking met de snelheid van de behandeling door de Italiaanse mededingingsautoriteit. De BMA benadrukt dat geen enkel dossier zonder gevolg geklasseerd wordt maar de trage behandeling leidt echter wel to een *de facto* klassering van de desbetreffende dossiers. Kan mevrouw Thirion meer informatie verschaffen rondom de uitkomst van bepaalde dossiers inzake belangvermenging alsook over de hoogte van de boetes die uitgesproken werden?

Tot slot heeft mevrouw Thirion erop gewezen dat de BMA functioneert binnen een kader gekenmerkt door ingewikkelde procedures die heel wat menselijke en logistieke middelen vergen. De BMA beschikt over een personeelsbestand van 50 voltijdsequivalenten waarvan er een twaalfstal niet beschikbaar zijn voor de behandeling van de lopende dossiers. Hoe schat mevrouw Thirion de middelen in die aan de BMA verstrekt worden? Volstaan deze middelen om een kwaliteitsvolle dienstverlening te garanderen?

*De heer Steven Creyelman (VB)* merkt op dat mevrouw De Block tijdens een van de zittingen van de commissie voor de Gezondheid en Gelijke Kansen verklaarde dat de kostprijs voor de terugbetaling van Lucentis voor de

2018 s'élevait respectivement à 51 et 57 millions d'euros. M. De Cock a cependant mentionné, au cours de son exposé, un montant de 516 millions d'euros. Comment M. De Cock explique-t-il la différence entre ces chiffres?

L'intervenant constate qu'en 2008, aux Pays-Bas, le coût d'un traitement par Avastin oscillait entre 240 et 300 euros alors qu'un traitement par Lucentis coûtait 14 000 euros. Grâce à l'application de l'article 81, Mme De Block semble avoir obtenu une énorme réduction pour l'utilisation de ce médicament. M. De Cock peut-il indiquer si l'enregistrement de l'Avastin a été une monnaie d'échange dans le cadre de la négociation d'un deal? Mme De Block a prétendu qu'elle avait recherché des alternatives moins coûteuses au Lucentis et envisagé, à cet égard, de faire en sorte que l'Avastin soit à nouveau abordable. L'intervenant se demande si, dans ce cadre, un élément a changé dans la base de négociation de Lucentis.

Mme de Block a d'ailleurs répété à plusieurs reprises qu'il n'était absolument pas certain que l'utilisation hors RCP de l'Avastin contre la DMLA était aussi efficace que le traitement par Lucentis. Elle a indiqué qu'en sa qualité de ministre de la Santé publique, elle ne souhaitait pas prendre de risques inutiles pour la santé des patients concernés. Cet argument a cependant été contesté tant par Mme Van Hecke que par M. Claeys. C'est pourquoi il souhaite que le représentant de l'AFMPS indique si le risque évoqué et l'absence de certitude absolue étaient les seuls éléments mentionnés dans cet avis. Ou bien d'autres facteurs ont-ils également été mentionnés?

Les déclarations de Roche, en 2012, concernant les effets secondaires de l'Avastin ont-elles joué un rôle dans l'élaboration de cet avis?

Aux Pays-Bas, le bulletin des médicaments a cependant indiqué qu'une étude clinique supplémentaire était souhaitée. Il n'y en a cependant pas eu, à l'exception de la collecte d'autres études visant à en tirer une seule conclusion globale. Quel est le point de vue des différents orateurs à propos de l'argument selon lequel les études cliniques de cette nature devraient plutôt être réalisées par les pouvoirs publics, précisément en vue d'éviter que certaines entreprises manipulent les prix et concluent des accords à cet égard pour des raisons économiques et financières, ainsi que pour des raisons techniques en matière d'assurance?

L'intervenant pointe par ailleurs la structure de l'actionnariat des géants pharmaceutiques concernés. Roche, le producteur de l'Avastin, est co-proprétaire de Novartis,

jans 2017 et 2018 respectievelijk 51 miljoen euro en 57 miljoen euro bedraagt. De heer De Cock heeft echter tijdens zijn betoog het bedrag van 516 miljoen euro vermeld. Hoe verklaart de heer De Cock het verschil tussen deze cijfers?

De spreker stelt vast dat in Nederland in 2008 de kostprijs van de behandeling met Avastin tussen de 240 en de 300 euro bedroeg terwijl een behandeling met Lucentis 14 000 euro bedroeg. Mevrouw De Block lijkt via de toepassing van artikel 81 een enorme korting te hebben bedongen voor het gebruik van dit geneesmiddel. Kan de heer De Cock aangeven of de registratie van Avastin een ruilmiddel is voor het onderhandelen van een deal? Mevrouw De Block heeft beweerd dat zij op zoek is gegaan naar goedkopere alternatieven dan Lucentis en zij heeft daarbij overwogen om Avastin opnieuw betaalbaar te maken. De spreker vraagt zich af of er binnen die context een element gewijzigd is in de onderhandelingsbasis van Lucentis.

Mevrouw De Block heeft trouwens meermaals herhaald dat er absoluut geen zekerheid bestaat dat het *off-label* gebruik van Avastin tegen ouderdomsblindheid even doeltreffend was als de behandeling met Lucentis. Zij gaf aan dat zij vanuit haar hoedanigheid als minister van Volksgezondheid geen onnodige risico's wil nemen ten aanzien van de gezondheid van de betrokken patiënten. Deze bewering is echter betwist door zowel mevrouw Van Hecke als de heer Claeys. Vandaar dat hij graag van de vertegenwoordiger van het FAGG zou vernemen of het aangehaalde risico en het gebrek aan absolute zekerheid de enige elementen waren die deel uitmaakten van dat advies. Of werden er nog bijkomende factoren aangehaald?

Hebben de uitspraken van Roche uit 2012 met betrekking tot de bijwerkingen van Avastin een rol gespeeld in de totstandkoming van het advies?

In Nederland meldde het geneesmiddelenbulletin echter dat zij hoopte op bijkomend klinisch onderzoek. Dit heeft echter niet plaatsgevonden op het verzamelen van andere onderzoeken na om er dan één globale conclusie uit te trekken. Wat is het standpunt van de verschillende sprekers ten aanzien van de stelling dat dit type klinisch onderzoek best door de overheid zou worden uitgevoerd net om te vermijden dat bedrijven uit financieel-economische en verzekeringstechnische overwegingen gaan morrelen met de prijzen en prijsafspraken maken?

Daarnaast wijst de spreker op de aandeelhoudersstructuur van de betrokken farmareuzen. Roche, de producent van Avastin, is mede-eigenaar van Novartis,

qui produit, quant à elle, le Lucentis. Novartis est, à son tour, co-actionnaire de Roche. L'intervenant renvoie également à cet égard à la condamnation prononcée par l'autorité italienne de la concurrence et à l'amende de 182 millions d'euros dont elle était assortie. Est-ce la condamnation prononcée par l'autorité italienne de la concurrence qui a donné lieu à la plainte déposée par Test-Achats ou d'autres éléments ont-ils joué un rôle dans ce cadre? Test-Achats a-t-il eu dans l'intervalle d'autres informations au sujet de l'état d'avancement du dossier auprès de l'ABC concernant cette plainte?

L'intervenant demande enfin à Mme Thirion pour quelle raison le dossier de l'Avastin s'éternise à ce point. Selon lui, l'ABC aurait pu et dû beaucoup mieux communiquer qu'elle ne l'a fait jusqu'à présent.

L'intervenant fait observer que le rôle de l'industrie pharmaceutique est particulièrement important dans notre société. Au vu d'un certain nombre de dossiers, par exemple celui d'Aspen, ou de certaines pratiques douteuses telles que les hausses drastiques de prix, l'intervenant se demande si l'on parle encore d'industrie pharmaceutique ou de mafia pharmaceutique. Il estime que la confiance, c'est bien, mais que le contrôle, c'est mieux. Dans quelle mesure le contrôle du secteur pharmaceutique doit-il être renforcé, selon les orateurs présents?

*Mme Sofie Merckx (PVDA-PTB)* regrette que bien qu'elle soit présente, Mme Katelijne Nys (représentante du groupe de travail 'article 81') n'ait pas pris la parole.

M. De Cock a indiqué qu'à un moment donné, à savoir fin 2015, la Commission de remboursement des médicaments (CRM) aurait conseillé de conclure un accord secret pour appliquer l'article 81. M. De Cock peut-il fournir davantage de précisions au sujet de cet avis de la CRM concernant ce dossier? À combien de reprises la CRM a-t-elle été saisie de ce dossier?

En ce qui concerne l'exposé des représentants de Test-Achats, l'intervenante souhaiterait savoir comment ils expliquent la différence de traitement des plaintes entre l'autorité italienne de la concurrence et l'ABC. Mis à part les trois dossiers évoqués durant l'exposé, à savoir Aspen, Leadiant et Spinraza, d'autres dossiers de Test-Achats sont-ils actuellement examinés par l'ABC? Test-Achats peut-il fournir un complément d'explications concernant les dossiers classés sans suite ou dans lesquels une sanction a été prononcée?

dat op haar beurt Lucentis produceert. Novartis is op haar beurt dan weer mede-aandeelhouder van Roche. De spreker verwijst hierbij eveneens naar de veroordeling door de Italiaanse mededingingsautoriteit en de hieraan gekoppelde boete ten belope van 182 miljoen euro. Was de veroordeling door de Italiaanse mededingingsautoriteit de aanleiding van de klacht van Test-Aankoop of hebben nog bijkomende redenen hierbij een rol gespeeld? Heeft Test-Aankoop intussen nog iets gehoord over de stand van zaken bij de BMA met betrekking tot deze klacht?

Tot slot wil de spreker van mevrouw Thirion vernemen waarom het dossier rondom Avastin zolang blijft aanslepen. Hij meent dat de BMA een veel betere communicatie had kunnen en moeten voeren dan dat zij tot op heden heeft gedaan.

De spreker merkt op dat de farma-industrie een bijzonder belangrijke rol speelt in onze samenleving. Op basis van een aantal dossiers, bijvoorbeeld Aspen, of bepaalde bedenkelijke praktijken zoals de drastische prijsstijgingen, vraagt de spreker zich luidop af of men het hierbij nog steeds heeft of farma of over farmaffia. Hij meent dat vertrouwen goed is maar controle nog beter is. Hoeveel meer controle is er volgens de aanwezige sprekers nodig ten aanzien van de farmaceutische sector?

*Mevrouw Sofie Merckx (PVDA-PTB)* betreurt het feit de mevrouw Katelijne Nys (vertegenwoordiger van de werkgroep artikel 81) aanwezig is maar het woord niet heeft genomen.

De heer De Cock heeft aangegeven dat op een zeker ogenblik, met name eind 2015, de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) het advies zou gegeven hebben om een geheim akkoord te sluiten om artikel 81 toe te passen. Kan de heer De Cock meer duiding verschaffen bij dit advies van het CTG met betrekking tot dit dossier? Hoe vaak is dit dossier aanhangig gemaakt bij het CTG?

Met betrekking tot de uiteenzetting van de vertegenwoordigers van Test-Aankoop, wil de spreekster graag vernemen hoe zij het verschil in behandeling van klachten verklaren tussen de Italiaanse mededingingsautoriteit en de BMA. Zijn er naast de drie dossiers die tijdens de uiteenzetting aan bod kwamen, met name Aspen, Leadiant en Spinraza, andere dossiers van Test-Aankoop die thans lopende zijn bij de BMA? Kan Test-Aankoop meer uitleg verschaffen in verband met dossiers die zonder gevolg werden geklasseerd of waarin ene sanctie werd uitgesproken?

L'intervenante fait observer que tous ceux qui, de près ou de loin, suivent ce dossier, souhaitent surtout en savoir plus sur le coût concret de l'utilisation des médicaments Lucentis et Avastin. Durant son exposé, M. De Cock a indiqué que le prix facial d'une injection de Lucentis était de 647 euros, avec une réduction dont il ne peut mentionner le montant concret. Le lundi 7 octobre, Mme De Block a twitté ce qui suit: "Grâce à une procédure contractuelle, nous sommes parvenus à réduire encore le prix, de sorte que le traitement au Lucentis atteint un coût similaire à celui de l'Avastin" (traduction). M. De Cock peut-il confirmer cette déclaration et une réduction a-t-elle été négociée pour ramener le prix de 647 euros à 40 à 70 euros? M. De Cock peut-il confirmer que, dans le cadre de l'article 81, il est possible de négocier des réductions de l'ordre de 90 %?

L'intervenante part du principe que, dans le cadre de son fonctionnement, l'INAMI se réfère autant que possible aux résultats de la recherche scientifique. Comment M. De Cock peut-il alors expliquer que les Pays-Bas ont opté pour l'Avastin pour combattre la dégénérescence maculaire?

Durant le débat en commission de la Santé publique et de l'Égalité des Chances, Mme De Block a mentionné que l'AFMPS avait recommandé, dans son avis, de ne pas faire usage de l'Avastin. Dans son exposé, M. Claeys a toutefois cité l'étude de la revue Cochrane, qui n'a pas constaté d'effets secondaires supplémentaires lors de l'utilisation de ce médicament. Durant son intervention, Mme Musch a toutefois mentionné à son tour des effets secondaires. Ces éléments fondés sur les recherches menées en Belgique iraient donc à l'encontre des conclusions de l'étude de Cochrane. Certains éléments ou effets secondaires apparaissent-ils plus fréquemment lors de l'utilisation de l'Avastin que lors de celle du Lucentis? Combien d'effets secondaires différents ont-ils été enregistrés dans la lutte contre les affections oculaires? Si davantage d'effets secondaires ont été enregistrés pour l'un des deux médicaments, l'AFMPS a-t-elle transmis ces constatations aux instances européennes compétentes?

Selon l'exposé des représentantes de Test-Achats, l'ABC a indiqué, en juin 2016 et en février 2018, que les dossiers relatifs à l'Avastin n'étaient pas prioritaires. Mme Thirion peut-elle confirmer ces propos?

L'intervenante souligne que la firme Roche adopte la stratégie délibérée de faire enregistrer un médicament déterminé pour une indication déterminée et pas pour

De spreekster merkt op dat iedereen die dit dossier van ver of nabij volgt vooral meer inzage wil over de concrete kostprijs van het gebruik van het geneesmiddel Lucentis en Avastin. Tijdens zijn betoog gaf de heer De Cock aan dat de faciale prijs 647 euro bedraagt voor een inspuiting met Lucentis met korting waarover hij geen concreet bedrag mag vermelden. Mevrouw De Block heeft op maandag 7 oktober het volgende getwitterd: 'Dankzij een contractuele procedure is men er in geslaagd om de prijs verder te verlagen zodat de behandeling met Lucentis een gelijkaardige kostprijs heeft dan deze van Avastin.' Kan de heer De Cock deze bewering bevestigen en is er een korting onderhandeld waardoor de kostprijs is gedaald van 647 euro naar 40 tot 70 euro? Kan de heer De Cock bevestigen dat men in het kader van artikel 81 kortingen kan bedingen ten belope van 90 %?

De spreekster gaat ervan uit dat het RIZIV in het kader van haar werking zich zoveel mogelijk beroept op de uitkomst van wetenschappelijk onderzoek. Hoe kan de heer De Cock dan verklaren waarom men in Nederland ter bestrijding van de maculadegeneratie opteert voor Avastin?

Mevrouw De Block heeft tijdens het debat in de commissie voor de Gezondheid en Gelijke Kansen vermeld dat het FAGG het advies heeft verleend om geen gebruik te maken van het geneesmiddel Avastin. De heer Claeys heeft echter tijdens zijn uiteenzetting het onderzoek van het tijdschrift Cochrane aangehaald waarbij er geen bijkomende neveneffecten werden vastgesteld bij het gebruik van Avastin. Mevrouw Musch heeft tijdens haar uiteenzetting echter op haar beurt wel weer gewag gemaakt van nevenverschijnselen. Deze elementen op basis van onderzoek in België zouden dus ingaan tegen de bevindingen van de studie van Cochrane. Zijn er bepaalde elementen of nevenverschijnselen die veel vaker voorkomen bij de het gebruik van het medicijn Avastin dan bij het gebruik van het medicijn Lucentis? Hoeveel verschillende nevenverschijnselen zijn er voor beide medicijnen opgetekend bij de bestrijding van oogaandoeningen? Indien er meer nevenverschijnselen werden opgetekend bij één van beide medicijnen, heeft het FAGG deze vaststellingen dan ook overgemaakt aan de bevoegde Europese instanties?

De vertegenwoordigers van Test-Aankoop hebben tijdens hun betoog aangegeven dat in juni 2016 en februari 2018 de BMA heeft meegedeeld dat de dossiers inzake Avastin niet prioritair waren. Kan mevrouw Thirion deze beweren bevestigen?

De spreekster merkt op dat Roche er een bewuste strategie op na houdt om een bepaald medicijn voor een bepaalde aandoening te registreren en niet voor

une autre indication éventuelle et que cette firme tente de cette manière d'influencer le fonctionnement du marché. Cette stratégie a particulièrement bien fonctionné, puisqu'en Belgique, le Lucentis est prescrit et utilisé massivement, contrairement à l'Avastin. Ces éléments ne sont cependant pas suffisants pour inciter l'ABC à émettre une sanction à l'égard de la firme concernée. Mme Thirion pourrait-elle expliquer davantage ce point de vue? Quelle est la différence avec un pays comme l'Italie, où ces éléments sont manifestement suffisants pour qu'une sanction soit prononcée à l'égard de Roche?

Lors de son exposé, Mme Thirion a évoqué la complexité croissante des dossiers, qui rend la tâche de l'ABC extrêmement difficile. Il y aurait également un manque de moyens. Mme Thirion pourrait-elle apporter des précisions à cet égard? L'intervenante souligne qu'il serait particulièrement regrettable que l'ABC ne soit pas en mesure de sanctionner les infractions potentielles en raison de la complexité des dossiers.

L'ABC est opérationnelle depuis 2013. Mme Thirion pourrait-elle fournir des précisions quant aux éventuelles condamnations de firmes pharmaceutiques qui seraient intervenues depuis 2013?

*Mme Nawal Farih (CD&V)* souligne qu'au cours de la législature précédente, sous le gouvernement Michel I<sup>er</sup>, une collaboration efficace avait été mise en place entre les politiques et l'ABC, sous l'égide du ministre de l'Économie de l'époque, M. Kris Peeters (CD&V). Différentes initiatives avaient été prises par le monde politique afin de renforcer l'ABC. On peut citer à cet égard l'amélioration du statut des collaborateurs, le déblocage des procédures de recrutement et l'amélioration et l'optimisation des procédures relatives au fonctionnement de l'ABC. De plus, 750 000 euros supplémentaires ont été prévus pour 2020 en vue de financer les nouvelles compétences de l'ABC.

Au cours de son exposé, Mme Thirion a donné des précisions à propos de l'effectif total dont dispose l'ABC. Par rapport aux crédits qui lui sont actuellement octroyés, la capacité maximale en personnel est-elle atteinte? Des procédures de recrutement sont-elles actuellement en cours à l'ABC? Quels profils l'agence souhaite-t-elle encore attirer le cas échéant? Quelle est la situation actuelle sur le plan de la rotation du personnel au sein de l'ABC? Quelles mesures pourraient-elles encore être prises en vue de remédier à ce problème?

*M. Robby De Caluwé (Open Vld)* souligne qu'une confusion est apparue à propos du montant de 513 millions d'euros. Mme De Block a effectivement évoqué un

een eventueel bijkomende aandoening en op die manier probeert dit bedrijf de marktwerking te beïnvloeden. Deze strategie is bijzonder goed geslaagd aangezien in België het medicijn Lucentis massaal wordt voorgeschreven en gebruikt en niet het medicijn Avastin. Deze elementen zijn echter niet voldoende om de BMA aan te zetten om een sanctie uit te spreken ten aanzien van de betrokken firma. Kan mevrouw Thirion dit standpunt meer uitgebreid toelichten? Wat is dan het verschil met een land zoals Italië waar deze elementen klaarblijkelijk wel voldoende zijn om over te gaan tot het uitspreken van een sanctie ten aanzien van Roche?

Tijdens de uiteenzetting van mevrouw Thirion wees zij op de toenemende complexiteit van de dossiers die het bijzonder moeilijk maakt voor de BMA om haar opdracht ten volle uit te oefenen. Bovendien is er sprake van een gebrek aan voldoende middelen. Kan mevrouw Thirion hierover meer duiding verschaffen? De spreekster merkt op dat het nochtans bijzonder jammer zou zijn dat omwille van de complexiteit van de dossiers de BMA niet in staat is om potentiële misdrijven te sanctioneren.

DE BMA is sinds 2013 operationeel. Kan mevrouw Thirion meer informatie verschaffen over eventuele veroordelingen van farmaceutische bedrijven vanaf 2013 tot heden?

*Mevrouw Nawal Farih (CD&V)* stipt aan dat er tijdens de afgelopen legislatuur, onder de toenmalige regering Michel I en de toenmalige minister van Economie, Kris Peeters (CD&V), een goede samenwerking was tussen de beleidsmensen en de BMA. Er werden vanuit de politieke wereld verschillende initiatieven genomen om de BMA te versterken zoals de verbetering van het personeelsstatuut van de medewerkers, het deblokken van de aanwervingsprocedures en de verbetering en de optimalisering van de procedures inzake de werking van de BMA. Bovendien zijn er voor 2020 bijkomende middelen voorzien ten belope van 750 000 euro voor de nieuwe bevoegdheden van de BMA.

Mevrouw Thirion heeft tijdens haar uiteenzetting meer toelichting verschaft bij het totale personeelsbestand van de BMA. Is de maximumcapaciteit inzake personeel bij de BMA in verhouding tot de huidige toegekende kredieten bereikt? Lopen er thans nog aanwervingsprocedures bij de BMA? Welke profielen wenst de BMA eventueel nog aan te trekken? Hoe is de stand van zaken ten opzichte van het verloop van het personeel binnen de BMA? Welke stappen kunnen hierbij nog ondernomen worden om daaraan te remediëren?

*De heer Robby De Caluwé (Open Vld)* merkt op dat er wat verwarring is ontstaan rondom het bedrag van 516 miljoen euro. Mevrouw De Block heeft inderdaad



chiffre correspondant environ à un 1/10 de ce montant, mais l'intervenant pense avoir bien compris les propos de M. De Cock, qui a parlé, lors de son intervention, d'une période de longue durée, alors que Mme De Block parlait d'une période d'un an.

Ces dernières semaines, divers collègues ont évoqué toute une série de montants différents, si bien que les gens ont été, sciemment ou non, induits en erreur. C'est pourquoi l'intervenant estime qu'il s'indiquerait que M. De Cock donne des informations encore plus précises à propos des différents chiffres.

Par ailleurs, plusieurs orateurs ont fait référence à d'autres pays où l'utilisation hors RCP de l'Avastin est bel et bien autorisée pour le traitement de la cécité chez la personne âgée. Dans les pays concernés, cette utilisation serait toutefois soumise à des conditions très strictes. Il faut savoir par ailleurs qu'il y a beaucoup de pays dans lesquels le médicament n'est pas remboursé. M. De Cock a-t-il davantage d'informations sur les raisons pour lesquelles l'Avastin n'est pas remboursé non plus dans d'autres pays?

Le 24 avril 2015, l'AFMPS a formulé un avis sur l'utilisation hors RCP de l'Avastin comme alternative au Lucentis. Les ophtalmologues contestent les conclusions de cet avis de l'AFMPS sur la base d'autres études. Ils sont convaincus que l'utilisation de l'Avastin contre la cécité chez la personne âgée ne pose pas de problème. Comment l'AFMPS a-t-elle réagi à cette contestation?

*Mme Karin Jiroflée (sp.a)* demande des précisions à M. De Cock concernant le chiffre de 516 millions d'euros. À quels accords ce montant se rapporte-t-il et quelle est la période concernée?

Lors de son exposé, M. De Cock a évoqué une nouvelle étude de 2016. Quels ont été les résultats de cette étude?

De nouvelles preuves scientifiques ont été mises à disposition en 2018. L'intervenante demande à M. De Cock en quoi consistent ces preuves et pourquoi un nouveau contrat a été conclu en 2019.

L'intervenante s'étonne par ailleurs des affirmations de M. Claeys selon lesquelles les ophtalmologues feraient l'objet d'entreprises de dissuasion concernant l'utilisation de l'Avastin, un courrier étant par ailleurs envoyé au patient par les pouvoirs publics afin de l'informer du fait que ce médicament n'est pas remboursé parce

un bedrag aangehaald dat ongeveer een 1/10 van dat bedrag vertegenwoordigt maar de spreker meent dat hij de woorden van de heer De Cock goed heeft begrepen en dat hij in zijn uiteenzetting verwees na een langdurige periode terwijl mevrouw De Block verwees naar een periode van één jaar.

De voorbije weken werd er door een aantal collega's gegoeheld met allerlei verschillende bedragen waardoor mensen, al dan niet bewust, op het verkeerde been worden gezet. Vandaar dat hij meent dat de heer De Cock best nog meer precieze informatie omtrent de verschillende cijfers aandraagt.

Bovendien werd er door een aantal sprekers verwezen naar andere landen waar Avastin wel wordt toegelaten voor *off-label* gebruik tegen ouderdomsblindheid. Dit zou echter slechts onder heel strikte voorwaarden gebeuren in de desbetreffende landen. Daarnaast wordt het medicijn in heel wat landen ook niet terugbetaald. Heeft de heer De Cock meer informatie over de redenen waarom Avastin in andere landen ook niet wordt terugbetaald?

Op 24 april 2015 heeft het FAGG een advies geformuleerd over het *off-label* gebruik van Avastin als alternatief voor Lucentis. De oogartsen betwisten de conclusies van het advies van het FAGG op basis van andere studies. Zij zijn er van overtuigd dat er zich geen probleem stelt bij het gebruik van het middel Avastin tegen ouderdomsblindheid. Wat is de reactie hierop van het FAGG?

*Mevrouw Karin Jiroflée (sp.a)* wil meer informatie van de heer De Cock met betrekking tot het cijfer van 516 miljoen euro. Welke overeenkomsten werden daarmee afgesloten en op welke periode is dit bedrag van toepassing?

Tijdens zijn uiteenzetting maakte de heer de Cock gewag van een nieuw onderzoek in 2016. Wat heeft dit onderzoek uiteindelijk opgeleverd?

In 2018 was er nieuw wetenschappelijk bewijsmateriaal. De spreekster wil graag van de heer De Cock vernemen wat dit nieuwe bewijsmateriaal precies inhoudt en waarom er in 2019 een nieuw contract werd afgesloten.

Daarnaast is de spreekster verbaasd over de beweringen van de heer Claeys die tijdens zijn uiteenzetting aangaf dat de oogartsen bang worden gemaakt om het middel Avastin niet te gebruiken en dat er aan de patiënten een brief wordt gericht vanuit de overheid om aan te geven dat Avastin niet wordt terugbetaald omdat

qu'il n'est pas sûr. Ces allégations sont-elles exactes et, dans l'affirmative, ces courriers émanent-ils de l'INAMI?

L'intervenante demande enfin à M. De Cock combien de contrats ont été conclus et combien de demandes ont été introduites auprès de la CRM en 2018. Les chiffres de 2015 révèlent que 39 produits ont donné lieu à l'établissement d'un contrat.

La membre n'a pas été totalement convaincue par l'intervention de Mme Musch. Elle estime que cette dernière suit un raisonnement circulaire lorsqu'elle affirme ne pas pouvoir donner suite à l'appel à procéder à des recherches supplémentaires tant qu'aucune nouvelle demande n'a été introduite. Il a été démontré clairement en Italie que les producteurs s'entendaient pour conclure des accords en la matière. Mme Musch ne s'est-elle jamais interrogée sur les véritables raisons pour lesquelles le producteur n'introduit pas de demande?

D'après les ophtalmologues, 25 000 injections d'Avastin sont administrées chaque année. L'intervenante voudrait savoir combien de plaintes ont été relayées à l'AFMPS concernant l'utilisation de l'Avastin et des deux autres médicaments (l'Eylea et le Lucentis).

Durant la réunion précédente de la commission de la Santé publique et de l'Égalité des Chances, Mme De Block a évoqué un arrêté royal (AR) relatif à l'Avastin rédigé par son administration. L'AFMPS a rédigé un avis dans le cadre de cet AR. Après cet AR, l'Agence a-t-elle encore formulé des avis ou d'autres AR sur le sujet lui ont-ils été soumis pour avis?

*Mme Melissa Depraetere (sp.a)* pose une série de questions spécifiques à Mme Thirion.

Premièrement, l'intervenante n'a pas bien compris si ce type de dossiers était prioritaire pour l'ABC. La déclaration d'intention de l'ABC mentionne toutefois que le secteur pharmaceutique constitue l'une de ses priorités, notamment en ce qui concerne les prix fixés par les laboratoires, la concurrence entre ceux-ci, etc.

L'intervenante constate toutefois que le dossier est en suspens depuis très longtemps et elle ne perçoit pas clairement quels sont les facteurs qui interviennent dans ce retard. S'agit-il de la complexité des dossiers? L'ABC manque-t-elle d'expertise face à ce type de dossiers spécifiques? Ces dossiers complexes font-ils l'objet d'une collaboration suffisante avec les cabinets et les administrations concernés? L'ABC dispose-t-elle de suffisamment de personnel pour traiter les dossiers dans un délai raisonnable, à l'instar des autorités de

het niet veilig is. Kloppen deze beweringen en wordt deze brief verzonden vanuit het RIZIV?

Tot slot wil de spreekster graag vernemen van de heer De Cock hoeveel contracten er werden afgesloten en hoeveel aanvragen er werden ingediend bij het CTG in 2018. De cijfers van 2015 tonen aan dat er 39 producten onder contract werden gebracht.

De spreekster is niet helemaal overtuigd van de tussenkomst van mevrouw Musch. Zij meent dat mevrouw Musch een cirkelredenering volgt wanneer zij stelt dat zij geen gevolg kan geven aan de vraag tot bijkomend onderzoek zolang er geen nieuwe aanvraag wordt ingediend. In Italië is duidelijk gebleken dat de producenten hierover tussen elkaar afspraken maken. Heeft mevrouw Musch nooit vragen gesteld bij de dieperliggende motieven voor de afwezigheid van een aanvraag door de producent?

De oftalmologen geven aan dat er 25 000 injecties per jaar worden toegediend met Avastin. Hoeveel mededelingen van klachten ten aanzien van het gebruik van Avastin krijgt het FAGG? Hoeveel mededelingen van klachten krijgt het FAGG dan voor de andere twee medicijnen, met name Eylea en Lucentis.

Mevrouw De Block heeft tijdens de vorige vergadering van de commissie voor Gezondheid en Gelijke Kansen gepraat over een koninklijk besluit (KB) inzake Avastin dat opgesteld is door haar administratie. Het FAGG heeft een advies geschreven in het kader van dit KB. Zijn er na dit KB nog adviezen verstrekt door het FAGG of zijn er nog andere KB's met betrekking tot dit onderwerp voor advies voorgelegd aan het FAGG?

*Mevrouw Melissa Depraetere (sp.a)* heeft een aantal specifieke vragen ten aanzien van mevrouw Thirion.

Vooreerst was het voor de spreekster niet duidelijk of dit type dossiers door de BMA prioritair behandeld worden. De intentieverklaring van de BMA vermeldt echter wel dat de farmaceutische sector een prioriteit vormt voor de BMA en met name de door de laboratoria vastgestelde prijzen, de concurrentie daartussen, enz.

De spreekster stelt thans echter vast dat het dossier bijzonder lang aansleept en het is voor haar heel onduidelijk welke factoren hierin een rol spelen. Is dat door de complexiteit van de dossiers? Is er een gebrek aan expertise voor dergelijke specifieke dossiers bij de BMA? Is er bij dergelijke complexe dossiers voldoende samenwerking met de betrokken kabinetten en administraties? Zijn er voldoende personeelsleden beschikbaar om de dossiers binnen een redelijke termijn af te handelen zoals dit bij de mededingingsautoriteiten in Italië en

la concurrence en France et en Italie? Pourquoi l'ABC ne peut-elle pas reprendre les conclusions ou certains extraits des recherches des autorités de la concurrence italienne et française?

*M. Stefaan Van Hecke (Ecolo-Groen)* s'interroge sur l'incidence que peut avoir une décision particulière de l'autorité de la concurrence d'un autre pays relative au même dossier sur le traitement d'un dossier comparable au sein de l'ABC.

L'intervenant demande par ailleurs à Mme Thirion combien de décisions de l'ABC prononçant des sanctions et/ou des amendes ont été contestées *a posteriori*. Dans combien de ces dossiers contestés la sanction et/ou l'amende initiales ont-elles été annulées?

## VII. — RÉPONSES DES ORATEURS

*Mme Julie Frère (porte-parole de Test-Achats)* souligne que très peu d'informations sont communiquées au cours des procédures engagées auprès de l'ABC. La loi ne prévoit toutefois aucune obligation de fournir des informations au cours des procédures ouvertes à la suite de plaintes déposées auprès de l'ABC.

Des informations sont cependant fournies lorsque l'ABC classe une plainte sans suite. Cette décision de classement sans suite peut faire l'objet d'un recours auprès du Collège de la Concurrence. Par ailleurs, lorsqu'une décision est imminente, il est possible d'obtenir des informations à cet égard. Dans ce cas de figure, il arrive parfois que des passages confidentiels soient caviardés ou que tous les documents du dossier ne soient pas disponibles. Toujours dans ce cas de figure, il est également possible d'assister à une éventuelle audition. En résumé, il n'existe, dans le chef de l'ABC, aucune obligation légale de fournir des informations sur les différentes étapes de la procédure lorsque celle-ci suit son cours.

Test-Achats contacte spontanément et régulièrement l'ABC afin de l'informer des différents éléments qui composent le dossier, dans l'espoir que celui-ci bénéficie d'un traitement prioritaire.

Les motifs de la plainte de Test-Achats ne se limitent pas aux motifs ayant entraîné le dépôt de la plainte en Italie. Test-Achats mène un combat beaucoup plus vaste à propos de l'accessibilité financière des médicaments.

Frankrijk wel het geval is? Hoe verloopt de samenwerking met de mededingingsautoriteiten in Frankrijk en Italië? Waarom kan de BMA geen conclusies of stukken uit de onderzoeken van de Italiaanse en Franse mededingingsautoriteiten overnemen?

*De heer Stefaan Van Hecke (Ecolo-Groen)* vraagt zich af welke impact een bepaalde beslissing van een mededingingsautoriteit heeft op hetzelfde dossier in een ander land betreffende de concrete behandeling van een vergelijkbaar dossier binnen de BMA.

Daarnaast wil de spreker graag vernemen van mevrouw Thirion hoeveel beslissingen van de BMA waarbij er sancties en/of boetes werden uitgesproken door de BMA achteraf werden aangevochten. Bij hoeveel van deze aangevochten dossiers werd de oorspronkelijke sanctie en/of boete vernietigd?

## VII. — ANTWOORDEN VAN DE SPREKERS

*Mevrouw Julie Frère (woordvoerder Test-Aankoop)* merkt op dat er heel weinig informatie wordt meegedeeld in de loop van een procedure die bij de BMA aanhangig is gemaakt. De wet voorziet echter geen verplichting om informatie te verschaffen in de loop van de procedure wanneer er een klacht wordt ingediend bij de BMA.

Er wordt echter wel toelichting verschaft wanneer er geen gevolg door de BMA wordt gegeven aan een klacht. Tegen deze beslissing kan beroep worden aangetekend bij het mededingingscollege. Vervolgens is er de mogelijkheid om, wanneer er een beslissing in het vooruitzicht is, hierover geïnformeerd te worden. Hierbij worden soms de confidentiële passages onleesbaar gemaakt en zijn niet alle betrokken documenten steeds beschikbaar. Er is in dit kader ook steeds de mogelijkheid om deel te nemen aan een eventuele hoorzitting. Kortom, tijdens de procedure is er geen wettelijke verplichting ter verschaffing van informatie over de verschillende procedurele stappen in hoofdte van de BMA voorzien.

Test-Aankoop neemt spontaan op reguliere tijdstippen contact op met de BMA om hen te informeren over de verschillende elementen die deel uitmaken van het dossier in de hoop dat daardoor de behandeling van dat dossier voorrang zou krijgen.

De motieven van de klacht van Test-Aankoop beperken zich niet tot de motieven die geleid hebben tot de klacht in Italië. Test-Aankoop voert een veel breder gevecht betreffende de betaalbaarheid van geneesmiddelen. Er

Il existe, outre le dossier Avastin/Lucentis, trois autres dossiers: celui de l'Aspen, celui de Leadiant et celui de Spinraza.

Il y a deux ans, Test-Achats a aussi saisi l'ABC d'un autre dossier. Ce dossier étant toutefois confidentiel, Test-Achats n'a pas communiqué à son sujet jusqu'à présent. S'agissant des dossiers à propos desquels Test-Achats a saisi l'ABC, aucun d'entre eux n'a, pour l'heure, fait l'objet d'une décision d'infliger une amende à la suite d'une plainte déposée par Test-Achats.

*Mme Martine Van Hecke (experte santé à Test-Achats)* souligne qu'en ce qui concerne la notice de l'Avastin, le dossier constitué par l'autorité italienne révèle bien l'existence de communications ayant été lieu entre le CEO de Novartis et le CEO de Roche à propos de la révision de la notice de Roche. L'inquiétude de Roche au sujet de l'utilisation hors RCP est assez étrange quand on sait que, dans le même temps, cette entreprise avait été rappelé à l'ordre par l'Agence européenne des médicaments au motif qu'elle ne respectait pas plusieurs règles en matière de pharmacovigilance.

Enfin, la notice de l'Avastin mentionne bien que des effets secondaires systémiques sont possibles après une injection oculaire. Le fabricant de l'Avastin, c'est-à-dire Roche, souhaitait en réalité aller plus loin que ce que l'Agence européenne des médicaments l'a finalement autorisé à faire. Roche souhaitait en effet indiquer dans la notice que l'administration de l'Avastin entraînait davantage d'effets secondaires systémiques que l'administration du Lucentis. Or, après avoir analysé les données, l'Agence européenne des médicaments ne l'a pas autorisée à y mentionner cette indication.

*M. Johan De Cock (administrateur général de l'INAMI)* précise que les chiffres qu'il a commentés lors de son exposé portent sur la période 2007-2018. Les 516,3 millions d'euros évoqués sont donc un montant cumulé. Depuis 2016, certaines données doivent toutefois être considérées et utilisées comme des données brutes. Ces chiffres couvrent l'ensemble de la période. L'orateur confirme par ailleurs les données transmises par Mme De Block pour la période 2017-2018, soit des montants respectifs de 51 et 57 millions d'euros.

L'orateur indique ensuite qu'il ne comprend pas l'affirmation selon laquelle un éventuel changement de médicament permettrait de réaliser 500 millions d'euros d'économies. Il s'interroge sur la façon dont ce montant est calculé, notamment à la lumière des chiffres fournis.

is naast het dossier Avastin/Lucentis ook de drie andere dossiers, met name Aspen, Leadiant en Spinraza.

Twee jaar geleden heeft Test-Aankoop nog een ander dossier ingediend bij de BMA. Dit dossier is echter confidencieel en Test-Aankoop heeft hierover dan ook tot op heden niet gecommuniceerd. Ten aanzien van de dossiers die Test-Aankoop aanhangig heeft gemaakt bij de BMA heeft zij tot op heden nog geen beslissing verkregen die een boete oplegde ten gevolge van een klacht ingediend door Test-Aankoop.

*Mevrouw Martine Van Hecke (gezondheidsexperte Test-Aankoop)* merkt op dat, met betrekking tot de bijsluiter van Avastin, uit het Italiaanse dossier is gebleken dat er wel wat communicatie is geweest tussen de CEO van Novartis en de CEO van Roche over de herziening van de bijsluiter van Roche. De bezorgdheid van Roche over het *off-label* gebruik is redelijk bizar indien men weet dat Roche terzelfdertijd op de vingers is getikt door het Europees geneesmiddelenagentschap omdat Roche een aantal zaken niet naleefde met betrekking tot geneesmiddelenbewaking.

Tot slot staat er inderdaad in de bijsluiter van Avastin vermeld dat er systemische bijwerkingen kunnen optreden na injectie in het oog. De producent van Avastin, met name Roche, wou eigenlijk verdergaan dan wat het Europese Geneesmiddelenagentschap uiteindelijk heeft toegestaan. Roche wilde verkrijgen dat er in de bijsluiter vermeld werd dat er meer systemische bijwerkingen waren bij de toediening van Avastin dan bij de toediening van Lucentis. Het Europese Geneesmiddelenagentschap heeft na analyse van de gegevens deze vermelding geweigerd.

*De heer Johan De Cock (Administrateur-generaal van het RIZIV)* benadrukt dat het cijfermateriaal dat hij heeft toegelicht tijdens zijn uiteenzetting betrekking heeft op de periode 2007 tot 2018. Het bedrag ten belope van 516,3 miljoen euro betreft dus een gecumuleerd bedrag. Sinds 2016 moeten er echter een aantal gegevens als brutogegevens moeten beschouwd en aangewend. Deze cijfergegevens hebben betrekking op de volledige periode. Tevens kan hij de gegevens die mevrouw De Block heeft verschaft over de periode 2017-2018, met name een bedrag van respectievelijk 51 en 57 miljoen euro, ten volle bevestigen.

Voorts merkt de spreker op dat hij de bewering dat bij een eventuele switch van geneesmiddel een besparing kan gerealiseerd worden van 500 miljoen euro niet goed begrijpt. Hij stelt zich vragen bij manier waarop dit bedrag berekend wordt zeker in het licht van het aangeleverde

Cela signifierait concrètement qu'il ne faudrait rien payer pour le médicament utilisé en remplacement.

L'orateur souligne également que le coût de l'utilisation du Lucentis est nul pour le patient. En principe, il n'y a pas de ticket modérateur. Un ticket modérateur réduit peut être demandé pour les injections, mais théoriquement pas pour le médicament lui-même.

L'orateur indique ensuite qu'il n'a aucune idée du nombre total de traitements oculaires pour lesquels l'Avastin est utilisé. Mais on ne peut pas se contenter de déduire le nombre total d'administrations de Lucentis et d'Eyelea (126 000) du nombre total de traitements (150 000 unités). Le chiffre de 24 000 traitements à l'Avastin n'est donc pas fiable.

L'orateur précise par ailleurs qu'il ne sait pas quels sont les prix facturés au patient pour l'Avastin.

Il est exact que 11 États membres de l'UE disposent d'une réglementation hors RCP. Celle-ci ne s'applique pas uniquement à l'Avastin. Il s'agit d'une réglementation légale globale recouvrant l'autorisation de commercialiser le médicament, ainsi que les indications et les modalités de remboursement. Cette réglementation est appliquée de façon limitée. On peut notamment citer à cet égard les RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) suivies en France et une réglementation similaire appliquée en Italie. L'article 56 déjà cité d'un arrêté royal évoqué ci-dessus vise en réalité à développer un cadre parallèle, sur le modèle français.

À l'époque, l'INAMI était déjà au courant du fait que des litiges concernant précisément cette réglementation étaient en cours devant la Cour de justice de l'Union européenne. La Cour a rendu un arrêt en 2018, mais cette procédure a évidemment été engagée plusieurs années auparavant. Toutefois, dans le souci de trouver une solution pour le patient, il a été décidé, fin 2015, de chercher une alternative par le biais de la CRM et de contacter les sociétés concernées en vue de conclure un contrat dans le cadre de l'article 81. Ce contrat a été conclu pour une période de trois ans, qui a débuté le 26 janvier 2019. Cela signifie que le contrat initial, qui prenait cours début 2016, a été renouvelé, moyennant la modification d'un petit nombre de points de détail. Il s'agit uniquement de quelques ajustements d'ordre technique. Ces modifications ne découlaient pas de nouvelles découvertes scientifiques.

cijfermateriaal. Dat zou *in concreto* beteken dat men niets zou betalen voor het geneesmiddel dat ter vervanging wordt gebruikt.

De spreker merkt tevens op dat de kostprijs voor het gebruik van Lucentis voor de patiënt 0 euro bedraagt. In principe worden er geen remgelden aangerekend. Er kan echter een kleine som aan remgeld gevraagd worden voor de injecties maar op het geneesmiddel zelf in principe niet.

Daarnaast stipt de spreker aan dat hij geen idee heeft het totale aantal oogbehandelingen die uitgevoerd worden met Avastin. De simpele rekenkunde waarbij het totale aantal behandelingen ten belope van 150 000 eenheden verminderd wordt met het totale aantal toedieningen van Lucentis en Eyelea ten belope van 126 000 gaat echter niet op. Het cijfer van 24 000 behandelingen met Avastin is bijgevolg niet betrouwbaar.

Bovendien geeft de spreker aan dat hij niet weet welke prijzen er precies worden aangerekend voor Avastin aan de patiënt.

Het klopt dat er 11 EU-lidstaten beschikken over een *off-label* regeling. Dat geldt niet alleen voor het geneesmiddel Avastin. Dit is een globale wettelijke regeling waarbij zowel de vergunning om het medicijn in de handel te brengen, de indicatiestelling en de terugbetalingsmodaliteiten worden voorzien. Deze regeling wordt slechts in beperkte mate toegepast zoals bijvoorbeeld de RTU (*Recommendation for Temporary Use*) in Frankrijk en de gelijkaardige regeling in Italië. Het reeds vermelde artikel 56 van een welbepaald koninklijk besluit probeert in feite op een gelijkaardige wijze, naar het voorbeeld van de Franse wetgeving, een gelijklopend kader te ontwikkelen.

Het RIZIV was toen al reeds op de hoogte van het feit dat er geschillen lopende waren precies over die regeling voor het Europees Hof van Justitie. Het Hof heeft een arrest gevelde in 2018 maar die procedure is uiteraard een aantal jaren eerder opgestart. Niettemin, om een oplossing te zoeken voor de patiënt, heeft men eind 2015 geopteerd om via de CTG een alternatieve oplossing te zoeken en met de bedrijven in contact te komen teneinde een contract in het kader van artikel 81 af te sluiten. Dat contract is afgesloten voor een periode van drie jaar. Deze periode begon te lopen vanaf 26 januari 2019. Dit betekent dat het oorspronkelijke contract, met startdatum begin 2016, vernieuwd is met aanpassing van een klein aantal details. Het betreft hier louter een aantal technische aangelegenheden. Deze aanpassingen zijn niet voortgevloeid omwille van nieuwe wetenschappelijke bevindingen.

L'orateur reconnaît que l'implication des médecins constitue un élément important. Des médecins siègent d'ailleurs au sein de la CRM. Le dossier des ophtalmologues est connu au sein de l'INAMI, mais la problématique est un peu plus large que celle qui est au cœur du dossier Avastin/Lucentis. Il s'agissait en réalité de toute une série de mesures prévoyant notamment que le produit de l'éventuel recyclage de médicaments revienne à un secteur.

Aux Pays-Bas, à partir de la fin 2017, le secteur de l'ophtalmologie, des organisations de patients et un certain nombre de scientifiques ont clairement indiqué, sans aucun soupçon de conflit d'intérêts avec les entreprises concernées, que bien que l'Avastin constitue depuis 2006 le choix de prédilection pour le traitement des patients, il s'avère que le non-remboursement du Lucentis pose de gros problèmes à un certain nombre de patients. Aux Pays-Bas, on demande aujourd'hui aux organismes d'assurance maladie d'assouplir la réglementation actuelle. Autrement dit, on observe dans ce pays une situation inverse, où l'on réclame davantage de flexibilité pour le traitement des maladies des yeux et des troubles de la vision, et en particulier des anomalies rétinienne.

En réponse à la question de Mme Jiroflée concernant le nombre de contrats conclus, l'orateur indique qu'il n'a pas les chiffres précis sous la main et qu'il répondra de manière circonstanciée plus tard.

Chaque fois que l'INAMI se base sur des preuves scientifiques, il s'agit en réalité d'évaluations de médicaments. On parle donc d'analyses coût/efficacité. Dans ce dossier précis, il s'agit cependant d'une analyse de sécurité et d'efficacité, pour les besoins de laquelle l'INAMI se fonde sur des informations fournies par l'AFMPS.

L'orateur souhaite enfin réagir aux accusations selon lesquelles on ferait peur aux patients par rapport à l'utilisation de l'Avastin. L'INAMI a été interrogée sur le pourquoi du non-remboursement de l'Avastin. L'INAMI a répondu à cette question dans les mêmes termes que ceux qui ont été communiqués à la commission. Il n'est donc pas question d'alarmisme mais bien d'un souci de motiver clairement une décision.

*Mme Greet Musch (AFMPS)* aborde la question du rapportage des effets secondaires en cas d'utilisation hors RCP des médicaments Avastin, Lucentis et Eylea. Les chiffres disponibles à ce sujet seront fournis aux membres de la commission.

Également en ce qui concerne le rapport d'évaluation des évaluateurs de l'AFMPS et le résultat final négatif de

De spreker erkent dat de betrokkenheid van de artsen een belangrijk gegeven is. Er zetelen artsen in de CTG. Het dossier van de oogartsen is gekend binnen het RIZIV maar de problematiek gaat wel iets ruimer dan alleen maar het dossier Avastin en Lucentis. Het betrof een gans pakket maatregelen waarbij de eventuele recyclage van middelen naar een sector zou terugvloeien.

In Nederland is er vanaf eind 2017 vanuit de sector van de oogheelkunde, patiëntenorganisaties en een aantal wetenschappers, zonder enige belangenvermenging met de betrokken bedrijven, heel duidelijk aangegeven dat, hoewel Avastin sinds 2006 de eerste keuze is voor de patiëntenbehandeling, men niettemin vaststelt dat het niet terugbetalen van Lucentis voor een aantal patiënten grote problemen stelt. In Nederland wordt thans de vraag gesteld aan de zorgverzekeraars om de huidige regeling te versoepelen. Kortom, in Nederland ontspint zich thans het tegenovergestelde verhaal waarbij er meer flexibiliteit wordt gevraagd bij de behandeling van oogziekten en oogkwalen, in casu de netvliesafwijkingen.

Met betrekking tot de vraag van mevrouw Jiroflée over het aantal afgesloten contracten, merkt de spreker op dat hij de precieze cijfers niet voorhanden heeft. Hij zal de vraag later omstandig beantwoorden.

Telkens wanneer het RIZIV zich baseert op wetenschappelijke evidentie dan is dit eigenlijk op de evaluatie van de geneesmiddelen. Dat is een kosteneffectiviteitsanalyse. In dit dossier gaat het echter om een veiligheids- en effectiviteitsanalyse waarbij het RIZIV zich beroept op de informatie aangeleverd door het FAGG.

Tot slot wenst de spreker te reageren op de aantijgingen dat de patiënten schrik wordt aangejaagd bij het gebruik van Avastin. Er is aan het RIZIV de vraag gesteld waarom het geneesmiddel Avastin niet werd terugbetaald. Het RIZIV heeft daarop hetzelfde antwoord gegeven dat ook in deze commissie werd gecommuniceerd. Dat is echter geen bangmakerij maar een heldere motivering van de beslissing.

*Mevrouw Greet Musch (FAGG)* gaat in op de vraag naar rapportering van nevenreacties bij *off-label*-gebruik van een Avastin, Lucentis en Eylea: de cijfers hieromtrent zullen aan de commissieleden worden bezorgd.

Ook wat betreft het evaluatierapport van de evaluatoren van het FAGG en de uiteindelijk negatieve

l'analyse bénéfiques/risques (contesté par les ophtalmologues): un rapport contenant l'argumentation scientifique et les références à la littérature scientifique sera-t-il mis à disposition? Ce point sera commenté ultérieurement par le docteur Leest, co-évaluateur (voir également l'annexe au présent rapport).

En ce qui concerne diverses questions visant à déterminer pourquoi l'EMA (*European Medicines Agency*) en fait part dans une notice, l'oratrice répond que l'EMA n'est pas isolée et renvoie à la conclusion du rapporteur à ce sujet:

*"In conclusion, the safety findings in the two relatively small randomized studies with 1100 patients do not support any regulatory actions as regards the systematic toxicity with intra-ocular use of Avastin. Ideally, both safety and efficacy should be evaluated in randomised clinical trials and results from such studies are much more credible than results from pharma-epidemiological studies"*

À ce propos, l'oratrice aborde la question de l'arrêt royal: cette piste a en effet été examinée par l'AFMPS, notamment, mais la piste du reconditionnement a également été empruntée et une concertation a eu lieu à ce sujet avec d'autres États membres. En outre, il a été demandé aux ophtalmologues de documenter leurs expériences relatives à l'utilisation de l'Avastin hors RCP afin de pouvoir compléter ces données manquantes.

Vient ensuite la question du prix de revient, notamment des protocoles et des centres spécialisés, d'une part, et, d'autre part, la demande faite aux ophtalmologistes de rapporter ce qu'on appelle les "effets indésirables": le jeu en vaut-il encore la chandelle dans ce cas? Et sur ce point, la discussion a été interrompue à l'époque et un prix réduit a été négocié pour le Lucentis. De plus, un consentement éclairé du patient est requis pour chaque utilisation hors étiquette de l'Avastin.

À l'intention de Mme Jiroflée, l'oratrice précise qu'elle n'a pas dit qu'aucune demande de remboursement de l'Avastin n'aurait été enregistrée. Elle a par contre dit que pour l'utilisation hors étiquette de l'Avastin et l'adaptation ou non de la notice, tant l'AFMPS que l'AEI se sont basés sur les données scientifiques disponibles. Il n'est à cet égard pas tenu compte des (éventuelles) négociations des entreprises en question.

M. Leest (AFMPS) est évaluateur clinique auprès de l'AFMPS et est l'auteur, en 2015, du rapport sur l'utilisation de l'Avastin en cas de DMLA humide. L'orateur commence par préciser qu'il ne s'est pas basé sur les

*benefit-risk*-uitslag – (hetgeen betwist wordt door de oogartsen ): zal een rapport ter beschikking worden gesteld met de wetenschappelijke argumentatie en de referenties naar de wetenschappelijke literatuur: dit zal hierna door de mede-evaluator, dokter Leest, worden toegelicht. (zie ook de bijlage bij dit verslag).

Met betrekking tot diverse vragen waarom het EMA (*European Medicines Agency*) dit opneemt in een bijsluiter, antwoordt spreker dat het EMA geen losstaand eiland is en verwijst zij naar het besluit van de rapporteur in dit verband:

*"In conclusion, the safety findings in the two relatively small randomized studies with 1100 patients do not support any regulatory actions as regards the systematic toxicity with intra-ocular use of Avastin. Ideally, both safety and efficacy should be evaluated in randomised clinical trials and results from such studies are much more credible than results from pharma-epidemiological studies"*

In deze context gaat spreker in op de vraag met betrekking tot het koninklijk besluit: deze piste werd inderdaad door het FAGG mee onderzocht maar ook de piste van de herconditionering werd opgestart en hierover is er overleg geweest met andere lidstaten. Daarnaast werd aan de oogartsen gevraagd om hun ervaringen met *het off label*-gebruik van Avastin te documenteren, zodat men deze ontbrekende gegevens zou kunnen aanvullen.

Nadien komt de vraag naar de kostprijs, onder andere van protocollen en gespecialiseerde centra enerzijds en anderzijds van de vraag aan de oogartsen om zogenaamde '*adverse effects*' te rapporteren: is het sop de kool hier dan nog waard? En op dit punt is de discussie dan indertijd gestopt en is een verlaagde prijs voor Lucentis bedongen. Bovendien wordt een *informed consent* van de patiënt gevraagd voor elk *off-label* gebruik van Avastin.

Ter attentie van mevrouw Jiroflée verduidelijkt spreker verder dat zij niet heeft gezegd dat er geen aanvragen voor terugbetaling van Avastin zouden zijn gekomen. Ze heeft wel gezegd dat voor het *off-label* gebruik van Avastin en het al dan niet aanpassen van de bijsluiter, zowel het FAGG als het EMA zich hebben gebaseerd op de voorhanden zijnde wetenschappelijke gegevens. Hierbij wordt geen rekening gehouden met (eventuele) onderhandelingen van de bedrijven in kwestie.

De heer Tim Leest (FAGG) is klinisch evaluator bij het FAGG en heeft in 2015 het rapport over het gebruik van Avastin bij natte DMLA "ge-auteurd". Vooraf verduidelijkt spreker zich niet te hebben gebaseerd op de

notices scientifiques des producteurs mais seulement sur la littérature scientifique et autres sources scientifiques.

Il est par ailleurs faux de dire que l'AFMPS aurait fait état de "très grands dangers", elle a parlé d'un manque d'informations quant à l'existence ou non de dangers. L'AFMPS procède à une analyse des risques et profits sur la base de laquelle on tire une conclusion: et la conclusion du rapport de 2015 était qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations pour pouvoir dire à ce moment que les dangers théoriques étaient suffisamment négligeables par rapport aux bénéfices.

L'ophtalmologiste Claeys part d'un point de vue différent de celui de l'AFMPS, à savoir d'un point de vue très clinique et scientifique, tandis que l'AFMPS considère également la science comme un ensemble de lois, de progrès et de réglementations qu'il faut respecter. Une mise à jour de la méta-analyse Roche a en effet été réalisée en 2018 (dont l'AFMPS n'a bien sûr pas pu tenir compte en 2015). En 2015, donc, une méta-analyse a été réalisée, dans laquelle on pouvait en fait lire que l'"efficacité" était en fait la même, ce qui est logique parce qu'il s'agit de la même molécule; cependant, il y est également mentionné que beaucoup des études considérées sont de faible qualité et que deux études y sont largement privilégiées par rapport aux autres études dans la méta-analyse; et de plus, une de ces deux études n'était statistiquement pas pertinente pour examiner les aspects relatifs à la sécurité: en d'autres termes, ces données ont une valeur informative mais ne présentent aucune valeur quand il d'agit de prendre une décision. Sur cette base, M. Leest a déclaré que, bien que l'étude Cochrane soit intéressante, l'efficacité était très probable, mais qu'il y avait toujours des lacunes au niveau de la sécurité.

L'orateur fournit ensuite des explications techniques concernant ce qu'on appelle la "dégénérescence maculaire humide".

L'orateur conclut en disant que l'AFMPS adopte une démarche fondée sur les preuves ("*evidence-based*"): après une lecture approfondie, il apparaît que l'étude Cochrane de 2015 n'indique pas que les produits sont équivalents: ils le sont peut-être en termes d'efficacité, mais dans un souci de sécurité, des données supplémentaires sont nécessaires. Sur cette base, l'AFMPS a estimé que les bénéfices étaient probablement réels, mais qu'il existait également des risques pouvant théoriquement être très graves. Sur cette base, l'AFMPS n'a pas pu rendre un avis positif, en 2015, sur l'utilisation hors étiquette de l'Avastin dans l'œil, et ce, d'un point de vue purement réglementaire.

wetenschappelijke bijsluiters van de producten maar enkel op wetenschappelijke literatuur en wetenschappelijke bronnen.

Het is verder onjuist dat het FAGG zou gesproken hebben van "zeer grote gevaren", maar wel van een gebrek aan informatie over het al dan niet bestaan van gevaren. FAGG doet een *benefits-risk-analysis* waarbij baten en gevaren tegenover elkaar worden gelegd en op basis daarvan komt men tot een besluit: welnu het besluit van het rapport in 2015 was dat er onvoldoende informatie was om op dat moment te kunnen zeggen dat de theoretische gevaren voldoende te verwaarlozen waren ten opzichte van de baten.

Oogarts Claeys vertrekt van een ander oogpunt dan het FAGG, namelijk van een zeer klinisch-wetenschappelijk oogpunt terwijl het FAGG wetenschap ook bekijkt als een harnas van wetten, vorderingen en regulaties waaraan het zich moet houden. Er is verder inderdaad in 2018 een update van de Roche meta-analyse gebeurd (die het FAGG uiteraard in 2015 niet in aanmerking kon nemen). In 2015 was dus een meta-analyse gedaan waarin eigenlijk stond dat de "*efficacy*" eigenlijk het zelfde was,, hetgeen logisch is omdat het om dezelfde molecule gaat; er wordt echter ook vermeld dat vele van de onderzochte studies van een lage kwaliteit zijn en dat er bovendien twee studies zijn die een zeer zware overweging krijgen ten opzichte van de andere studies in de meta-analyse; en bovendien was een van deze twee statistisch niet relevant om *safety*-aspecten te onderzoeken: met andere woorden, deze gegevens hebben wel informatieve waarde maar geen waarde als het op een beslissing aankomt. Op basis hiervan heeft de heer Leest gesteld dat hoewel de Cochrane-studie wel interessant is, de *efficacy* zeer waarschijnlijk was maar dat voor de *safety* toch nog één en ander ontbrak.

Spreker geeft vervolgens een technische toelichting bij de zogenaamde "natte maculadegeneratie".

Spreker besluit dat het FAGG "*evidence-based*" werkt: als men de *Cochrane-Review* uit 2015 grondig doorleest staat er niet dat de producten evenwaardig zijn: misschien wel voor *efficacy*, maar voor de veiligheid zijn er meer data nodig. Op basis hiervan kwam het FAGG tot het advies dat de baten waarschijnlijk in orde waren maar dat er ook risico's waren die theoretisch zeer ernstig konden zijn. Op grond daarvan kon het FAGG in 2015 geen positief advies geven over het *off-label* gebruik van Avastin in het oog - en zulks vanuit een puur regulatorisch oogpunt.



*Le professeur K. Denijs (INAMI) fait observer qu'elle n'a rien dit jusqu'à présent parce qu'elle n'avait spontanément rien à ajouter aux propos de M. de Cock. En outre, quelques demandes de remboursement ont effectivement été introduites, initialement, lors de l'enregistrement du Lucentis. À l'époque, en 2007, la commission de remboursement a déjà indiqué que ce produit était beaucoup trop coûteux, mais la commission ne pouvait pas encore légalement proposer une négociation de contrat.*

En 2015, une demande d'extension des indications de remboursement a été introduite: la firme commercialisant le Lucentis a demandé de ne plus limiter le nombre de traitements par patient. La commission pouvait alors déjà proposer elle-même une négociation de contrat. La CRM va, dès ce moment, transmettre le cadre des conditions de remboursement à la commission qui négocie le contrat. Dans le cadre de la négociation de contrat, on ne négocie pas le prix, mais le coût, en ce compris des mécanismes de compensation à l'égard de l'INAMI en fonction du nombre de patients indemnisés. La commission ne peut pas communiquer à propos des résultats de ces négociations. Il est toutefois exact que la commission a elle-même demandé à entamer des négociations de contrat en raison du coût élevé.

L'oratrice répond par la négative à la question de savoir s'il ne serait pas préférable de faire réaliser certaines études par les pouvoirs publics eux-mêmes. Elle propose de faire réaliser ces études au niveau universitaire (un sponsoring public étant le bienvenu à cet égard). On manque en effet de comparaisons frontales comparant deux produits sur un pied d'égalité. Lorsqu'on compare, par exemple, Lucentis et Avastin spécifiquement en ce qui concerne l'utilisation intraoculaire, on est toujours confronté à des dérivés, comme l'a expliqué M. Leest de manière approfondie. Ce problème apparaît plus fréquemment au sein de commission de remboursement, différentes firmes produisant différents médicaments pour une même indication (par exemple aussi pour le carcinome rénal). Ce problème doit certainement être réglé en dehors de l'industrie pharmaceutique, car cette dernière ne coopérera probablement pas très activement à la mise en place de ce type d'études comparatives.

Enfin, en ce qui concerne le fait que l'on effraie les médecins, l'intervenante précise qu'en cas d'utilisation de médicaments hors RCP, le risque est pris par le médecin: il s'agit de la responsabilité normale imputée à juste titre à tout médecin qui utilise un médicament hors indication.

*Mme Véronique Thirion (auditeur général, Autorité belge de la concurrence - ABC) renvoie une nouvelle fois à l'article 101 du TFUE: les accords entre les entreprises*

*Professor K. Denijs (RIZIV) merkt op tot nu toe niets te hebben gezegd omdat zij spontaan niets toe te voegen had aan de verklaringen van de heer de Cock. Verder zijn er inderdaad een aantal aanvragen tot terugbetaling geweest, aanvankelijk, bij de inschrijving van Lucentis. Toen, in 2007, is er reeds gezegd in de terugbetalingscommissie dat dit product veel te duur was, maar op dat moment had de commissie wettelijk nog niet de mogelijkheid om een contractonderhandeling voor te stellen.*

In 2015 is er een vraag gekomen voor de uitbreiding van de vergoedingsindicaties: Lucentis vroeg dan om het aantal behandelingen per patiënt niet meer te limiteren: op dat moment beschikte de commissie wel al over de mogelijkheid om zelf een contractonderhandeling voor te stellen. Op dat moment gaat de CTG het kader van de vergoedingsvoorwaarden reeds doorgeven naar de commissie die het contract onderhandelt; binnen de contractonderhandeling wordt dan niet genegocieerd over de prijs, maar over de kost, waarbij compensatiemechanismen worden onderhandeld ten opzichte van het RIZIV, in functie van het aantal patiënten die worden vergoed: over de uitkomst van dergelijke onderhandelingen mag de commissie niet communiceren. Het is wel zo dat de commissie zelf heeft gevraagd om omwille van de hoge kostprijs contractonderhandelingen op te starten.

De vraag of bepaalde studies niet beter door de overheid zelf zouden worden uitgevoerd beantwoordt spreker negatief: zij stelt voor om dit door de universiteit te laten doen (waarbij sponsoring door de overheden welkom is). Het is inderdaad zo dat er gebrek is aan "head-to-head"-vergelijkingen, waarbij twee producten op een evenwaardige manier met elkaar worden vergeleken. Wanneer je bijvoorbeeld Lucentis en Avastin specifiek voor gebruik in het oog met elkaar gaat vergelijken zit je altijd met afleidingen, zoals de heer Leest uitgebreid heeft toegelicht. Het probleem duikt wel vaker op in de terugbetalingscommissie, waar verschillende firma's verschillende geneesmiddelen produceren voor een zelfde indicatie (bijvoorbeeld ook bij niercelcarcinoom). Het is zeker een probleem dat buiten de farma-industrie moet worden geregeld omdat deze laatste waarschijnlijk niet al te veel medewerking zal verlenen bij het opzetten van dergelijke vergelijkende studies.

Wat tenslotte het bang maken van artsen betreft verduidelijkt spreker dat bij *off-label* gebruik van geneesmiddelen het risico bij de arts ligt: dit is een terechte en normale verantwoordelijkheid van elke arts die geneesmiddelen buiten indicatie gaat gebruiken.

*Mevrouw Veronique Thirion (Auditeur-generaal, Belgische mededingingsautoriteit-BMA) verwijst opnieuw naar artikel 101 van het EU-verdrag: de overeenkomsten*

doivent être démontrés et la charge de la preuve incombe à l'ABC. L'ABC peut échanger librement des données et des documents avec son homologue italien mais, en l'occurrence, ces documents n'ont aucune utilité pour l'ABC. Ils ne sont pertinents que pour la situation italienne. Il en va de même pour les données de l'autorité française. Là, en plus, les données en question ont été bloquées pendant plusieurs années, à la suite d'un recours introduit par l'une des entreprises concernées, de sorte qu'elles ne peuvent/peuvent même pas être utilisées par les autorités françaises.

À l'ouverture du dossier, la plainte déposée par Test-Achats ne contenait pas suffisamment d'éléments de preuves pour obtenir un mandat de perquisition. Aujourd'hui, ce dossier est toujours au stade de l'information/l'instruction. Le niveau des preuves rassemblées ne permet pas, d'établir un "accord entre entreprises" au sens de l'article 101 du TFUE.

En ce qui concerne les autres dossiers mentionnés par Test-Achats, l'ABC a ouvert une enquête visant la société Leadiant, mais ce dossier est fondamentalement différent du dossier Avastin, dès lors que, dans le cas de Leadiant, il est question de prix excessifs contre lesquels l'ABC estime devoir intervenir. En ce qui concerne l'Avastin et le Lucentis, il s'agit en revanche d'un accord entre entreprises et il faut pouvoir démontrer que Novartis et Roche ont élaboré des pratiques destinées à tromper les autorités.

Il convient en outre d'opérer une distinction entre les dossiers dans lesquels des plaintes proviennent de l'intérieur de l'entreprise – le plaignant divulguant donc des informations précises – et les dossiers concernant un problème sociétal ou un autre problème, où il est question d'un préjudice subi par la société ou par une entreprise. Dans cette deuxième catégorie de cas, il est beaucoup plus difficile de constituer un dossier permettant d'obtenir un mandat de perquisition.

Une différence avec la situation en Italie est que, dans ce pays, les autorités peuvent beaucoup plus facilement procéder à une perquisition, alors qu'en Belgique, l'ABC a du mal à obtenir un mandat auprès d'un juge d'instruction. Mme Thirion précise en outre que c'est aussi une question de différence de moyens entre l'autorité italienne et l'autorité belge. L'autorité italienne commence pratiquement toutes ses instructions par une perquisition. Lors d'une perquisition en Belgique, l'ABC ne peut par exemple pas saisir des ordinateurs ou des disques durs et peut uniquement faire des copies sur place. Cela signifie que l'ABC doit rester dans l'entreprise durant une semaine, faire sa sélection et copier physiquement, sur place, les données qu'elle souhaite

tussen ondernemingen dienen te worden aangetoond en de bewijslast ligt bij de BMA. De BMA mag vrij gegevens en stukken uitwisselen met zijn Italiaanse evenknie, maar in casu hebben deze stukken geen nut voor de BMA, ze zijn enkel relevant voor de Italiaanse situatie. Hetzelfde geldt voor gegevens van de Franse autoriteit; daar zijn de gegevens in kwestie bovendien al jaren geblokkeerd, ten gevolge van een beroepsprocedure door één van de betrokken ondernemingen, zodat ze zelfs niet kunnen worden gebruikt door de Franse autoriteit zelf.

Bij de opening van het dossier bevatte de klacht van Test-Aankoop onvoldoende bewijzen om een huiszoekingsbevel te kunnen bekomen; momenteel is het dossier nog steeds in de fase van het gerechtelijk onderzoek. Het niveau van de verzamelde bewijsgegevens laat niet toe om een "overeenkomst tussen ondernemingen", in de zin van artikel 101 van het EU-verdrag te kunnen aantonen.

Wat de andere door Test-Aankoop vermelde dossiers aangaat heeft de BMA een onderzoek geopend voor Leadiant, maar dit dossier verschilt grondig van Avastin omdat het bij Leadiant gaat om excessieve prijzen waartegen de BMA van mening is te moeten optreden. Bij Avastin-Lucentis gaat het daarentegen om een overeenkomst tussen bedrijven en moet kunnen worden aangetoond dat Novartis en Roche praktijken hebben opgezet om de autoriteiten te misleiden.

Voorts dient men een onderscheid te maken tussen dossiers waarbij klachten worden ontvangen van binnen in een onderneming-waarbij de klager precieze informatie verstrekt- en dossiers vanuit een maatschappelijk of een ander probleem, waarbij schade wordt toegebracht aan de samenleving of aan een onderneming: in deze tweede categorie is het veel moeilijker om een dossier op te bouwen op grond waarvan een huiszoekingsbevel kan worden verkregen.

Een verschil met de situatie in Italië is dat de autoriteit daar veel gemakkelijker een huiszoeking kan doen terwijl het in België voor de BMA niet gemakkelijk is om een huiszoekingsbevel te bekomen van een onderzoeksrechter. Mevrouw Thirion geeft voorts aan dat de Italiaanse overheid en de Belgische overheid niet over dezelfde middelen beschikken: de Italiaanse mededingingsautoriteit begint haast elk onderzoek met een huiszoeking. Bij een huiszoeking in België mag de BMA bijvoorbeeld geen computers of schijven in beslag nemen, en enkel ter plaatse een kopie nemen. Dit wil zeggen dat de BMA een week ter plaatse in de onderneming moet blijven, alles moet selecteren en het fysieke kopieerwerk van de stukken die men wil meenemen, ter plaatse moet

emporter. Résultat: pour ce un dossier pour lequel l'ABC a mené récemment des perquisitions dans deux entreprises, 24 collaborateurs de l'ABC et du SPF Economie (sur les 44 dont elle dispose) ont été "monopolisés" sur place pendant une semaine. Or, l'auditorat ouvre 10 à 12 nouveaux dossiers par an ...

L'oratrice répond par l'affirmative à la question de savoir si les ophtalmologues et les hôpitaux transmettent suffisamment d'informations à l'ABC. Celle-ci n'utilise d'ailleurs par uniquement des formulaires demandes d'information écrites, mais se base aussi, entre autres, sur des discussions de fond avec des médecins d'hôpitaux universitaires compétents.

En ce qui concerne les deux diapositives présentant des statistiques, l'oratrice précise que 36 dossiers sont en cours de traitement à ce jour et qu'environ 10 d'entre eux concernent le secteur pharmaceutique au sens large.

Les dossiers clôturés (22 au total) ont permis de récolter des amendes pour un montant total de 189 572 396 euros: ce montant est définitivement acquis pour le Trésor (hormis un montant d'un million d'euros). Parmi les entreprises auxquelles ont été infligées ces amendes il y a certaines sociétés pharmaceutiques, mais elles ont été sanctionnées par des hausses de prix coordonnées de certains produits d'hygiène dans le cadre d'un dossier lié à la grande distribution, pas pour des infractions spécifiquement au secteur pharmaceutique.

La classification "dossier prioritaire" (voir ci-dessus) entraîne deux conséquences: la première est qu'elle renforce la probabilité de l'ouverture d'une enquête; la seconde est qu'une équipe d'enquêteurs travaille en permanence sur le dossier (cette équipe doit tout d'abord obtenir des résultats avant de pouvoir se saisir d'un autre dossier).

S'agissant des moyens et de l'évolution du cadre, Mme Thirion indique que l'ABC disposera de 50,3 équivalents temps plein à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020. Elle précise également qu'il ne reste que quelques postes à pourvoir et difficiles à recruter pour compléter le cadre maximal de l'ABC. Elle mentionne que des moyens supplémentaires (750 000 euros) devraient être alloués en 2020 à l'ABC, mais ceux-ci doivent permettre à l'ABC d'exercer la nouvelle compétence qui lui est conférée aux termes de la loi du 4 avril 2019 relative aux abus de dépendance économique (Moniteur belge du 24 mai 2019). Ces moyens supplémentaires ne viennent donc pas renforcer l'ABC sur ses compétences de base. Elle précise également que ce montant de 750.000 euros devra couvrir non seulement les salaires, mais aussi les frais de consultance, les honoraires à prévoir des avocats, etc.

verrichten. Dit betekent dat in een dossier waarbij de BMA recent huiszoekingen in twee ondernemingen heeft verricht, 24 (van de 44) medewerkers van de BMA en van de FOD Economie gedurende één week ter plaatse werden "vastgezet", voor dit dossier-en het Auditoraat opent zo'n 10 à 12 nieuwe dossiers per jaar ...

De vraag of oftalmologen en ziekenhuizen voldoende informatie verstrekken aan de BMA wordt positief beantwoord door de spreekster; de BMA gebruikt trouwens niet alleen schriftelijke verzoeken om informatie maar onder andere ook discussies ten gronde met bevoegde artsen uit universitaire ziekenhuizen.

Inzake de twee slides met statistieken benadrukt spreekster dat momenteel 36 dossiers in behandeling zijn, waarvan er ongeveer 10 de farmasector in de brede zin van het woord betreffen.

De in totaal 22 afgesloten dossiers hebben in totaal 189 572 396 euro opgebracht aan boetes: dit bedrag is definitief verworven voor de Schatkist (op 1 miljoen euro na). Er zijn farmabedrijven onder de ondernemingen die dergelijke boetes opgelegd kregen, maar die sancties werden opgelegd wegens gecoördineerde prijsverhogingen voor bepaalde producten voor hygiënische verzorging (in het raam van een dossier omtrent de grootdistributie). De sancties zijn er dus niet gekomen wegens inbreuken die specifiek de farmasector behelzen.

De classificatie "prioritair dossier" (zie *supra*) heeft twee gevolgen: ten eerste is de kans groter dat een onderzoek wordt geopend; ten tweede wordt er op permanente een onderzoeksploeg aan het dossier toegewezen (er moet eerst resultaat worden geboekt vooraleer deze équipe een ander dossier kan aanvatten).

Wat de middelen en de evolutie van de personeelsformatie betreft, verklaart mevrouw Thirion vanaf 1 januari 2020 over 50,3 voltijdse equivalenten te beschikken; voorts geeft ze aan dat om de maximale formatie van de BMA te vervolledigen, er maar enkele functies nog in te vullen zijn die moeilijk aan te trekken zijn. Zij stelt dat voor 2020 extra middelen toegewezen zonder moeten worden (750 000 euro), die echter moeten dienen om uitvoering te geven aan de nieuwe bevoegdheid van de BMA ten gevolge van de wet van 4 april 2019 met betrekking tot misbruiken van economische afhankelijkheid (*Belgisch Staatsblad*, 24 mei 2019). Die extra middelen dienen dus niet om de basistaken van de BMA te voorzien van meer financiering. Voorts zullen die 750 000 euro dienen voor niet enkel lonen, maar bijvoorbeeld ook voor kosten voor consultancy, te verwachten erelonen van advocaten, enz.

À la question de savoir si l'ABC inflige suffisamment de sanctions, l'oratrice fait remarquer que contrairement aux autorités de concurrence avec lesquelles elle collabore souvent, comme la France ou les Pays-Bas, l'ABC ne peut affecter qu'un à deux enquêteurs à l'instruction d'un dossier alors que les autres peuvent y affecter 5 ou 6 enquêteurs. Cette situation n'empêche pas l'ABC d'ouvrir des instructions dans des dossiers complexes comme par exemple des infractions dans le secteur pharmaceutique, car l'ABC dispose des compétences internes nécessaires et peut toujours se faire aider, s'il le faut, par des experts externes. Mais le niveau des moyens de l'ABC entraîne inévitablement des instructions plus longues que la normale pour des dossiers complexes.

Comparée à ses homologues étrangères, l'ABC est une autorité de la concurrence de très petite taille: ses homologues italienne et néerlandaise comptent chacune 300 collaborateurs, son homologue française en compte 150, etc. Cependant, ses homologues étrangères exercent parfois aussi le rôle d'autorité de régulation des télécoms, de l'énergie, etc. Il n'empêche que ses homologues étrangères disposent tout de même de 100 à 120 équivalents temps plein qui s'occupent uniquement des questions de concurrence

### Répliques

*Mme Sofie Merckx (PVDA-PTB)* comprend l'usage hors RCP de médicaments mais estime que la pathologie en question, à savoir la cécité, est suffisamment grave pour accompagner nos médecins à cet égard. De plus, elle perçoit également, en l'espèce, une responsabilité politique. L'intervenante ne comprend pas non plus que Mme Musch affirme que le jeu n'en vaut pas la chandelle, sachant qu'il est question de montants allant de 400 à 500 millions d'euros. La ministre compétente a pourtant récemment tweeté qu'il n'était pas question d'une dépense supplémentaire pour l'État.

*Mme Patrick Prévot (PS)* comprend que l'ABC ne reçoit pas suffisamment de moyens pour effectuer sérieusement ses missions. L'intervenant comprend en outre que le chiffre de 516 millions avancé par M. De Cock couvre l'ensemble de la période 2007-2018. Mais tout reste cependant très opaque. Le membre souhaiterait obtenir une évaluation des économies possibles.

*Mme Greet Musch (AFMPS)* souligne que la Belgique siège au sein de l'EMA, qui compte un délégué par État membre et où les décisions sont prises par consensus.

En demandant si le jeu en valait bien la chandelle, elle voulait dire qu'il a d'abord été demandé de préparer un arrêté royal et que la question de savoir si le coût supplémentaire était significatif a ensuite été posée. Elle

Op de vraag of de BMA voldoende sancties oplegt, geeft de spreekster aan dat -in tegenstelling tot hetgeen gebruikelijk is bij de mededingingsautoriteiten in andere landen (zoals die instanties in Frankrijk en Nederland) waarmee de BMA vaak samenwerkt- in ons land bij het onderzoek van een dossier amper 1 à 2 onderzoekers kunnen worden ingezet; elders zijn er dat 5 of 6. Toch start de BMA onderzoeker op in complexe dossiers (zoals inbreuken in de farmasector), want die instantie beschikt over de vereiste interne competentie en kan zich indien nodig te allen tijde door externe deskundigen later bijstaan. Wat de complexe dossiers betreft, leidt de mankracht die de BMA kan inzetten er onvermijdelijk toe dat het onderzoek langer dan normaal duurt.

Vergeleken met de buitenlandse mededingingsautoriteit is de BMA een heel kleine instantie, want de Italiaanse dienst beschikt over 300 medewerkers, de Franse over 150 en de Nederlandse over 300. Maar elders treden deze autoriteiten soms ook op als regulator voor telecom, energie enzovoort: niettemin blijven enkel voor mededinging bij de buitenlandse homologen toch nog 100 à 120 voltijdse equivalenten enkel voor mededinging over.

### Replieken

*Mevrouw Sofie Merckx (PVDA-PTB)* begrijpt het *off-label* gebruik van geneesmiddelen maar vindt de aandoening in kwestie, namelijk blindheid, voldoende ernstig om onze geneesheren in dit verband te begeleiden en ziet hier ook een politieke verantwoordelijkheid. Zij begrijpt ook niet dat mevrouw Musch stelt dat het sop de kool niet waard zou zijn als men weet dat er sprake is van bedragen van 400 à 500 miljoen euro. Nochtans tweette de bevoegde minister onlangs dat er geen sprake was van een meeruitgave voor de overheid.

*De heer Patrick Prévot (PS)* begrijpt dat de BMA onvoldoende middelen krijgt om zijn taken ernstig uit te voeren. Verder begrijpt hij dat het cijfer van 516 miljoen van de heer De Cock slaat op de hele periode 2007-2018, maar toch blijft het alles zeer ondoorzichtig: graag ontving het lid een schatting van de mogelijke besparingen.

*Mevrouw Greet Musch (FAGG)* benadrukt dat België zetelt in het EMA, dat een afgevaardigde per lidstaat telt en waar beslissingen bij consensus worden genomen.

Met de uitspraak over het sop en de kool bedoelde zijn dat er eerst gevraagd werd om een KB voor te bereiden en daarna werd de vraag gesteld of de meerkost significant was. Ter attentie van mevrouw Jiroflée antwoordt zij dat

répond à Mme Jiroflée en indiquant qu'à sa connaissance, aucun autre projet d'arrêté royal ou avis n'a été demandé ultérieurement.

*M. De Cock (INAMI)* confirme ce dernier point. En réponse à la question de savoir qui a élaboré le projet d'arrêt, l'orateur renvoie à l'administration de l'INAMI, à l'AFMPS et à la cellule politique de l'INAMI. L'avis de l'AFMPS a été reçu le 17 avril 2015 et, le 15 septembre 2015, le dossier a été mis à l'ordre du jour de la CRM (l'arrêté royal ayant donc été rédigé avant que l'avis de l'AFMPS ait été reçu). L'orateur confirme à Mme Jiroflée que le projet de l'arrêté royal sera transmis aux membres de la commission.

Il explique en outre que le flacon d'Avastin le moins cher coûte 327 euros et que 7 injections sont nécessaires, ce qui revient à environ 2100 euros par traitement. Il promet de remettre aux membres de la commission un calcul du coût d'un traitement avec respectivement l'Avastin et le Lucentis, exprimé en prix faciaux, mais il n'est pas en mesure de communiquer la "réduction" qui est finalement payée.

*Les rapporteurs,*

Robbie DE CALUWÉ

Thierry WARMOES

*Le président,*

Stefaan VAN HECKE

bij haar weten nadien geen enkele ander ontwerp-KB of advies werd gevraagd.

*De heer De Cock (RIZIV)* bevestigt dit laatste. Op de vraag wie het ontwerpbesluit heeft opgesteld verwijst de heer De Cock (RIZIV) naar de administratie van het RIZIV, het FAGG en de beleidscel van het RIZIV. Op 17 april 2015 werd het advies van het FAGG ontvangen en op 15 september 2015 werd het dossier op het CTG geagendeerd (het KB werd dus geschreven vooraleer het advies van het FAGG werd ontvangen). De spreker bevestigt ter attentie van mevrouw Jiroflée dat het ontwerp KB zal worden bezorgd aan de commissieleden.

Hij legt verder uit dat de goedkoopste flacon Avastin 327 euro kost en dat 7 injecties nodig zijn en men dus uitkomt op ongeveer 2100 euro voor één behandeling. Hij belooft om de commissieleden een berekening te bezorgen van de kostprijs van een behandeling met respectievelijk Avastin en Lucentis, uitgedrukt in faciale prijzen, maar de "rebate" (korting) die uiteindelijk is betaald kan hij niet meedelen.

*De rapporteurs,*

Robbie DE CALUWÉ

Thierry WARMOES

*De voorzitter,*

Stefaan VAN HECKE



VIII. — BIJLAGE - ANNEXE



**CLINICAL ASSESSORS DIVISION**

**CLINICAL REPORT**

**OFF-LABEL USE OF BEVACIZUMAB IN (N)AMD**

**17 April 2015**

**Abbreviations**

(n)AMD	(neovascular) Age-related Macular Degeneration
(S)AE	(Serious) Adverse Event
AB	Antibody
ADR	Adverse Drug Reaction
B/R	Benefit/Risk
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
BR(n)AMD	Bevacizumab and Ranbizumab in Age related Macular Degeneration
CATT	Comparison of (n)AMD Treatments Trials
CDR	Complementary Determining Region
CNV	Choroidal Neovascularisation
CRT	Central Retinal Thickness
DME	Diabetic Macular Edema
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicines Agency
GEFAL	Groupe d'Evaluation Française Avastin versus Lucentis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IgG	Immunoglobulin G
IVAN	Inhibition of VEGF in a Age related choroidal Neovascularization
IVT	Intravitreal Injection
LUCAS	Lucentis Compared to Avastin
MANTA	Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OCT	Optical Coherence Tomography
PASS	Post Approval Safety Study
PhV	Pharmacovigilance
PK	Pharmacokinetics
PM	Pathological Myopia
RCT	Randomised Controlled Trial
RVO	Retinal Vein Occlusion
SmPC	Summary of Product Characteristics
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIBERA	Prevention of vision loss in patients with age related macular degeneration by intravitreal injection of bevacizumab and ranibuzumab
WHO	World Health Organisation



**Intravitreal use of Avastin (Bevacizumab) versus Lucentis (Ranibizumab) in the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration ((n)AMD).**

**Introduction**

At the request of the Belgian Public Health Ministry this document will provide an exercise of elucidating the current clinical state of the art and an attempt of establishing a clinical benefit/risk assessment on the use of bevacizumab as an alternative to ranibizumab in the intravitreal treatment of (n)AMD. The reader is asked to take note of the fact that this exercise will focus on (n)AMD, even if the underlying pathological mechanisms are similar in the other neovascular indications that are currently approved for Lucentis, as the majority of literature available on this topic is also focused on that particular pathology.

**Problem Statement**

In 2007 Novartis Europharm was given marketing approval by the EMA, based on a positive B/R assessment, for their product Lucentis. Lucentis, containing ranibizumab as its active moiety, is currently indicated for the following treatments:

- *Treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration ((n)AMD)*
- *Treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)*
- *Treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO)*
- *Treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV) secondary to*
- *pathologic myopia (PM)*

In 2005 however Roche was given EMA marketing approval for their product Avastin, which contains bevacizumab as its active moiety, which currently carries the following indications:

- *In combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.*
- *In combination with paclitaxel for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, please refer to section 5.1.*
- *In combination with capecitabine for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer in whom treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate. Patients who have received taxane and anthracycline containing regimens in the adjuvant setting within the last 12 months should be excluded from treatment with Avastin in combination with capecitabine.*
- *In addition to platinum-based chemotherapy, for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.*
- *In combination with interferon alfa-2a for first line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer.*

- *In combination with carboplatin and paclitaxel for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.*
- *In combination with carboplatin and gemcitabine for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or*
- *VEGF receptor–targeted agents*
- *In combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of adult patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who received no more than two prior chemotherapy regimens and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor–targeted agents.*

As it happens to be, despite their widely divergent targeted indications, both bevacizumab and ranibizumab are humanized murine IgG monoclonal antibodies that target and disrupt human endothelial growth factor (VEGF), an important agent for the proliferation of neovascularisation that is typical in tumors and (n)AMD pathology, and are both derived from the murine A4.6.1 antibody.

Given that both products have similar origins and target similar agents, and given that the cost of a dose of Lucentis is about 7 to 8 times the cost of a comparable dose of Avastin, there has been a tendency of ophthalmologists to use the latter medicine as a replacement therapy in (n)AMD treatment in an off-label sense.

Given the precarious legal frame in which off-label drug use is situated there have been repeated requests by professionals and patient-representation groups alike to officially allow the use of Avastin treatment for (n)AMD.

In this clinical exercise we will attempt to review the state of the art clinical data currently available in regards to this issue and try to build a EBM substantiated B/R on the intravitreal use of Avastin in treatment of (n)AMD.

#### About the disease

Age-related macular degeneration is a progressive degenerative macular disease of the macula, that is rare to occur before 55 years of age and most common in persons 75 years of age or older. The affliction rarely results in complete blindness; the central vision of the patient progressively blurs which severely affects his/her quality of life.

(n)AMD is classified into two different types: the non-exudative (or dry) form and the exudative (wet or neovascular) form. The dry form is the most prevalent, accounting for 90% of the cases. The onset and progression of either type do not follow any particular pattern, and dry (n)AMD can progress into wet form. The latter form causes the worst incapacity and accounts for approximately 90 % of severely impaired vision in (n)AMD.

In wet AMD the oxygen supply to the macula is disrupted leading to formation of new, immature, leaky blood vessels. These may grow through breaks of the membrane behind the retina, towards the macula, often lifting the retina and causing haemorrhage in the sub-retinal space. Eventually, the lesions may turn into scars resulting in destruction of the macula and loss of central vision.

The angiographic classification of (n)AMD lesions includes determination of the lesion size, the proportion of the entire (n)AMD lesion that consists of 'classic' and 'occult' choroidal neovascularisation (CNV).

The process of angiogenesis is multi-factorial and highly complex, but vascular endothelial growth factor (VEGF) is considered critical both in physiological and in pathological angiogenesis, such as in

(n)AMD. Even though overexpression of VEGF is not likely to be the sole factor behind (n)AMD, elevated levels of VEGF have been found in pathological neovascularisation, both in experimental models and in (n)AMD. Of the four major isoforms, VEGF<sub>165</sub> seems to be the predominant isoform in these processes, at least in animal studies.

#### About the products

##### Lucentis

Lucentis, from here on referenced by the name of its active component ranibizumab, is an humanized murine IgG1 VEGF-A antibody (with 95% human amino acid characteristics), whereby several amino-acid substitutions are made in order to increase the binding specificity for certain VEGF-A isotypes that are usually associated with (n)AMD progression (VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>121</sub> and VEGF<sub>110</sub>). Humanization is accomplished by inserting murine anti-VEGF-A complementary-determining regions (CDRs) into a consensus human IgG1 framework. The cell bank that is used to produce ranibizumab is based on *E. coli* 60E40 cells.

Ranibizumab blocks the function of its target VEGF isoforms by binding to the VEGF-receptor binding domain which then sterically prevents the molecule from docking and being internalized in the target cells.

Of note is the fact that ranibizumab is not a complete antibody, but rather a Fab fragment as the molecule lacks an Fc region. This is done by design, as the latter AB region is normally involved in the immune-response and mobilization of immune effector cells. Thus by shearing away this part of a typical IgG antibody the risk of generating potentially dangerous antibody dependent cytotoxic immune events in the vitreal corpus of the eye is greatly diminished.

In regards to the above it should be noted that while the vitreous humour and the eye interior itself is usually considered a immunoprivileged area, it was noted during clinical development that antibodies could be detected systemically, albeit in low amounts, which implies that the blood-brain-barrier which normally shields the eye interior from systemic exposure could be breached during treatment. Furthermore, the neovascularisation beneath the retina that is typical for (n)AMD gives rise to the development of so-called leaky blood vessels, which could potentially allow systemic immuno-effector cells to infiltrate the eye interior and give rise to problematic immune-modulated issues.

##### Avastin

Avastin, hereafter referred to as bevacizumab, is also a humanized murine IgG1 VEGF antibody (to the rate of a 93% humanised amino acid framework, and whereby the murine sequences comprise the complementarity determining region of the molecule) that was developed for use in oncological treatment and which binds to all human VEGF isoforms. The antibody is produced using a cell bank composed of Chinese hamster ovary parental cells CHO DP-12.

Like ranibizumab bevacizumab works by blocking the function of its target VEGF isoforms by steric binding to the VEGF-receptor binding domain which then prevents the molecule from docking and being internalized in the target cells.

Unlike ranibizumab, bevacizumab is a complete antibody and thus contains a Fc fragment whereby it is able to modulate an immune response.

##### Comparison of characteristics

The first thing that has to be recognised in an effort to compare both ranibizumab and bevacizumab based on their respective scientific public assessment reports is that both products have been developed in a different application and thus with different end goals. This especially renders the majority of non-clinical and clinical efficacy data comparisons moot, and significantly hampers comparative interpretation of safety findings. Likewise toxicity studies for both products were mainly

focused on the corporeal system where each respective product is used(ocular versus systemic), again rendering comparisons between this data futile.

One point of difference that significantly stands out between both antibodies however is the fact that ranibizumab lacks an Fc-fragment, whereas bevacizumab does not. Fc fragments in IgG type antibodies are associated with modulation of immune responses, particularly by mobilisation of immune effector cells.

The above difference may be a possible cautionary issue, as in theory bevacizumab might through this way trigger immunological cytotoxic events in the eye by way of this Fc fragment. Although the healthy eye is considered as an immunoprivatized site, repeated IVT injections during the non-clinical development of ranibizumab were able to disrupt the blood-brain-barrier. Furthermore, in (n)AMD, permeable vessels are a hallmark of the disease and it cannot be excluded that antibodies from the systemic compartment may thus infiltrate the eye. It is recognized that development of ocular antibodies cannot be assessed in humans, but serum antibodies were found in 1-4% of subjects treated with ranibizumab, thus implying that the potentially higher immunogenic potentiality of bevacizumab by nature of its Fc fragment should be taken into consideration.

The immunogenic worry as described above may not be an issue at all, given that no serious immunogenic events occurred systemically during the clinical bevacizumab development in oncological indications, but due to lack of data on this particular aspect it remains a potential theoretical safety issue

Another issue that might be an important, albeit completely theoretical, difference between both products is the fact that drug clearance from the vitreous is dependent on molecular size, thus suggesting that bevacizumab may have a longer half-life in the ocular compartment compared to ranibizumab (non-clinical PK studies in the latter indicated that clearance in the eye is expectedly already a rather slow process without taking into effect other factors such as molecule size). However, this is just a theoretical guess, as no data are currently available with which to confirm or deny this thought experiment.

There is also a difference in the human: murine amino acid ratio that makes up the framework and sites of the respective antibodies, but these differences are not expected to be significant or cause for concern, and during clinical development neither antibody gave rise to immune-responses that might be considered triggered by the murine component of their frameworks.

Finally, another potential issue that might exist between both products is that their excipients differ, and that the excipients for bevacizumab have never been used nor tested in an intra-ocular environment during clinical development, thus giving rise to another potential safety aspect of which we currently don't know the impact.

All in all, given the different indications and clinical development plans that both characterize bevacizumab and ranibizumab it is impossible to make EBM based recommendations on the feasibility of using the former to treat (n)AMD, based solely on the development data and targeted clinical data in this respect is thus needed.

#### **Literature data on the use of bevacizumab versus ranibizumab in treatment of (n)AMD**

As stated in the previous section, there is a need of comparison data between both products in the (n)AMD indication in order to be able to make an informed R/B balance assessment on this issue.

Due to the high interest from the ophthalmologic community in this topic we currently do have a number of trials and attempts at safety/efficacy determination available; the most important and recent ones of which we will briefly present and discuss in this section.

Before proceeding we do however need to caution the reader on the fact that we do not have access to the raw data on which these articles and reviews are based, and that we are thus limited to interpreting the data and methods that the respective authors wished to expose.

**CATT & IVAN**

The 2-year CATT and IVAN trials were parallel studies that took place in the United States of America and Europe respectively, and that aimed to compare and investigate the efficacy, safety and optimal dosing of bevacuzimab and ranibizumab in (n)AMD.

**CATT<sup>(3, 4)</sup>**

The CATT trial was a two-year study that enrolled patients of 50 years or more, with previously untreated active choroidal neovascularization due to (n)AMD in at least one eye, and visual acuity between 20/25 and 20/320 on electronic visual acuity testing. In addition, leakage, as seen on fluorescein angiography, and fluid, as seen on time-domain optical coherence tomography (OCT), located either within or below the retina or below the retinal pigment epithelium, needed to be present. Further inclusion criteria were neovascularization, fluid, or hemorrhage under the fovea.

The study flow of this trial (including the number of participants in each step) is provided in figure 1. Immediately a limitation of the study becomes apparent, namely the fact that the design becomes more significantly more complex in the second year with multiple parallel groups. This has a negative impact on the statistical strength of any conclusions drawn, and indeed the authors admit that there is an increased likelihood of an inconclusive result regarding non-inferiority for each comparison.

In the first year study groups were defined according to the drug and the regimen of administration after the first mandatory intravitreal injection: ranibizumab every 28 days (ranibizumab monthly), bevacizumab every 28 days (bevacizumab monthly), ranibizumab only when signs of active neovascularization were present (ranibizumab as needed), and bevacizumab only when signs of active neovascularization were present (bevacizumab as needed); doses as injected were 0.50 mg ranibizumab in 0.05 ml solution or 1.25 mg bevacizumab in 0.05 ml solution. Patients receiving the monthly dosing regimen received an injection every 4 weeks. Patients receiving the as-needed dosing regimen were evaluated for treatment every 4 weeks and were treated when fluid was present on optical coherence tomography (OCT) or when new or persistent hemorrhage, decreased visual acuity relative to the previous visit, or dye leakage on fluorescein angiography was present.

The primary endpoint in this study was the mean change in visual acuity, with significant secondary endpoints being the proportion of patients with a change in visual acuity of 15 letters or more, number of injections, drug costs (at a per-dose cost of approximately \$2000 for ranibizumab and \$50 for bevacizumab), presence of fluid and change in foveal retinal thickness, change in lesion size on fluorescein angiography, and incidence of systemic and ocular adverse events.

Statistical setup was done as a non-inferiority trial with approximately 300 patients per subgroup in year 1 which was deemed sufficient to provide 2-sided 99.2% confidence limits that could support the investigation towards the primary efficacy endpoint.

In the second year the aim was to describe longer-term effects and to characterize the impact of switching from monthly to as-needed treatment. In order to counter-act the lack of power due to the complex sub-group design it was opted to describe the effects of the drugs and the effects of the regimens in year 2, rather than the effects of each drug and dosing regimen combination. It is acknowledged, as the authors claim, that this approach yields larger sample sizes, greater precision, and increased power. However this that there is no interaction between drug and dosing regimen (i.e. the beneficial or harmful effect of a drug is the same for each dosing regimen and the effect of the dosing regimen is the same for each drug), which is a presumption that absolutely has to be taken into account when interpreting the results of this trial.

In the first year visual acuity improved from baseline to 1 year in all four study groups, with most of the improvement occurring in the first 6 months. At the end of the first year both drugs proved to be equivalent for the primary endpoint, regardless of treatment regime or adjustment of analysis for co-variate factors. Likewise, first year analysis of the secondary efficacy endpoints showed no inferiority between treatments and treatment regimens.

However, although individual group comparison between treatment groups does not seem to indicate a difference in AEs either, combining the dose-regimen groups did indicate that there were more serious systemic adverse events associated with bevacizumab treatment compared to ranibizumab. Interpretation of these results are however marred by the fact that no events were spread over different MedDRA system organ classes with no indication that one or more specific ones accounted for the difference between drugs. The authors themselves also noted that the difference in rates may be attributable to chance, imbalances in baseline health status that were not accounted for, or a true difference in risk; and that resolving this issue will require many more patients than were available for this study.

In year 2 there was a difference of 0.7 letters in visual acuity improvement for ranibizumab treated patients, but this difference is too small to be considered clinically relevant. Thus in general the trend with similar effects between drugs and treatment regimens on primary and secondary efficacy endpoints as seen in year 1 also manifested in the year 2 analysis.

In regards to adverse events, the difference that was noted between both study drugs in regards to systemic events in the first year continued to be seen, with a relative risk ratio of 1.30. Even if all known vascular endothelial growth factor-related serious adverse events are excluded from the analysis, most of the imbalance remains, leaving it uncertain whether this difference was the result of chance, imbalances at baseline not captured in multi-variate modeling, or truly higher risk. As such the authors again stress the need for further safety data from comparative trials in the future.

#### IVAN<sup>(5, 6)</sup>

The IVAN trial was designed at the same time as the CATT trial, but both studies differ in a number of significant ways. The IVAN trial has a factorial design, an alternative as-needed regimen requiring 3 treatments if active disease was detected, measured near visual acuity, reading speed, health-related quality of life, and collected serum samples at specified times for analysis of VEGF concentrations. The IVAN also obtained information on resource use and cost for a detailed economic evaluation and took into account a meta-analysis of key outcomes from available trials.

The trial itself was set-up as a non-inferiority study that employed 4 groups to cover all permutations of 2 drugs and 2 treatment regimens, ranibizumab or bevacizumab in continuous or discontinuous way, whereby allocation to treatment regime was not masked.

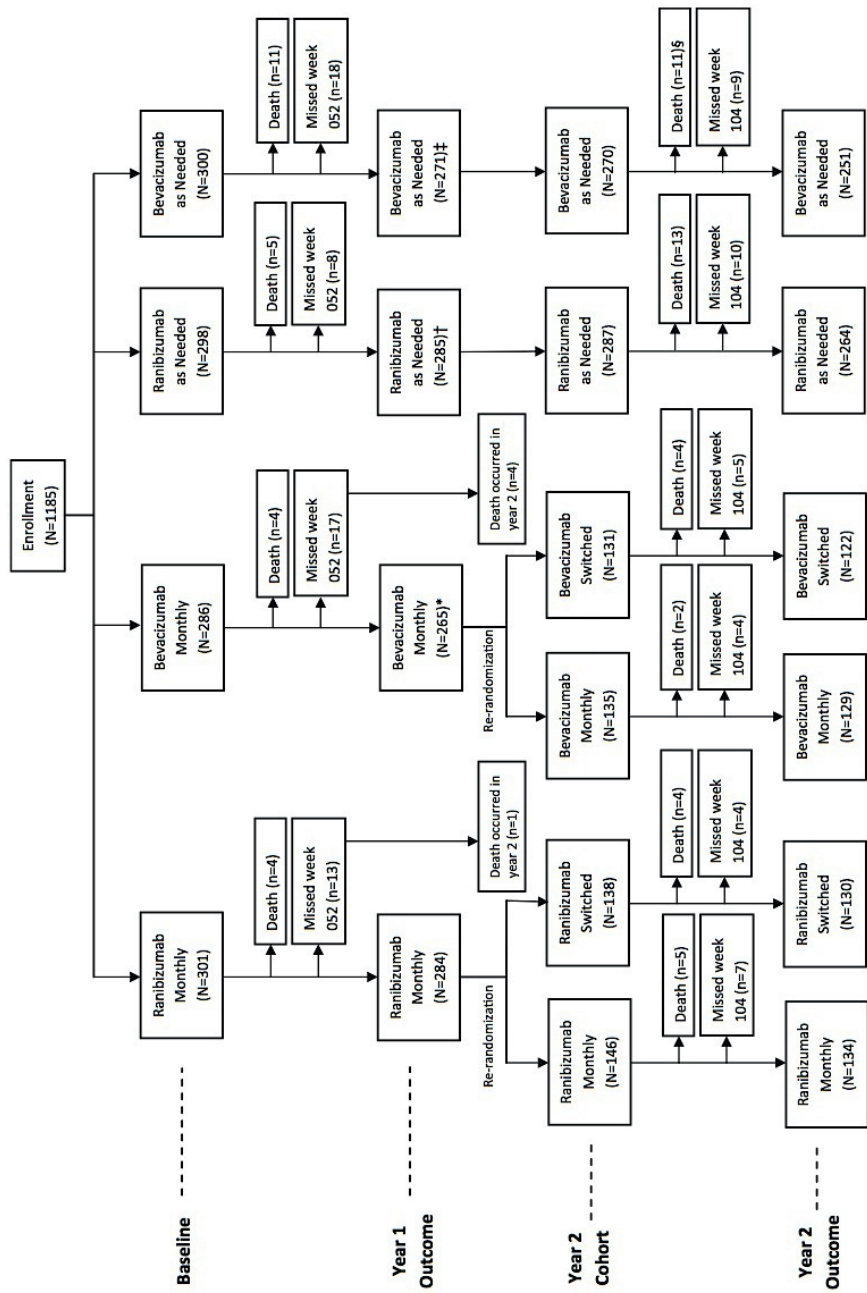
Participating adults had to be  $\geq 50$  years old with previously untreated n(n)AMD in the study eye and a best corrected visual acuity of  $\geq 25$  letters on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart. Diagnosis was confirmed by fluorescein angiography and subjects without a subfoveal neovascular component were eligible if subretinal fluid or serous pigment epithelial detachment was subfoveal. Drug doses were ranibizumab 0.5 mg and bevacizumab at 1.25 mg, with the latter being repackaged in prefilled syringes in an aseptic manufacturing facility.

The primary endpoint is at 2 years, but the protocol specified an interim analysis at 1 year. The primary outcome measure is best-corrected distance visual acuity measured as Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters. Secondary outcome measures include adverse effects, EQ-5D (generic health-related quality of life assessment), cumulative resource use and costs, contrast sensitivity, near visual acuity and reading index, lesion morphology and metrics from angiograms and OCTs and serum VEGF levels.

The limit specified for non-inferiority was 3-5 letters for distance BCVA, assuming no interaction between drug and treatment regimen. The target sample size was 600, which would give 90% power to detect non-inferiority (significance 2.5%, one-sided).

As for the meta-analysis, the authors could only identify the CATT trial as having 2 year results available, so they focused on changes in BCVA at 2 years from baseline in CATT and the IVAN trial in a fixed-effects meta-analysis. A weighted mean differences was used to account for study size, and

Figure 1: CATT trial participant flow (source: Martin FD et al.<sup>4</sup>)



\*One patient did not complete the week 52 visit yet had ≥1 follow-up visits in year 2.  
 †Two patients did not complete the week 52 visit yet had ≥1 follow-up visits in year 2.  
 ‡ One patient had a week 52 examination at a nonparticipating clinical center, and no further follow-up visits occurred in year 2.  
 § One death occurred after the clinic visit for week 104, but within the follow-up period.

mortality, arterial thrombotic events, and occurrences of at least one serious adverse event investigated.

In the two years that the study ran, in total 628 patients were recruited, of which 618 received study drugs and were included in the analysis. Of the 618 analyzed patients 525 reached the year two final visit.

Results indicated that neither study drug was inferior for the efficacy endpoints (primary and secondary), but the discontinuous regimen showed significantly worse outcomes compared to the continuous regimen. Nevertheless, the primary endpoint was not met based on the more stringent IVAN margins (but would have been met if the more relaxed CATT margins were employed).

Generally AEs were comparable between study drugs, save for general disorders and administration site conditions (which includes all deaths) which differed by treatment regimen ( $p=0.03$ ) as bevacizumab showed more incidents.

Meta-analysis between CATT and IVAN found that no inferiority existed between drugs for the primary endpoint when judged by the more stringent IVAN margins, but that discontinuous treatment was significantly worse on this point.

Mortality was also higher at 2 years with discontinuous treatment than continuous treatment (similar to the 1-year findings in CATT) as is increase in the risk of any systemic SAE. The authors pose that this rather counterintuitive finding might be indicative of the possibility of immunological sensitization with intermittent dosing occurring.

The safety comparisons between the drugs after 2 years are reassuring, with no suggestion of any difference in mortality or arterial thrombotic events, which have previously been suggested to be related to use of anti-VEGF drugs. The pooled analysis for any systemic SAE suggests an increased risk with bevacizumab, as was also reported in CATT.

#### Cochrane systemic review

#### Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration<sup>(7)</sup>

This Cochrane review aimed at assessing the systemic safety of intravitreal bevacizumab when used instead of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular (n)AMD.

Of note is the fact that this review only focuses on systemic effects, which is mostly due to the fact that the great majority of available literature data is focused in this area. The authors acknowledge that there have been limited reports of bevacizumab possibly being associated with higher ocular adverse events (e.g., endophthalmitis, uveitis), although the absolute rates were low ( $\leq 2.1\%$ ) and may not have related to the drugs, but to the procedure (i.e., intravitreal injection).

Another point that they raise is the fact that VEGF inhibition in cancer patients treated systemically with bevacizumab, at higher dosages than are given in neovascular (n)AMD, was found to increase the risk of fatal events due to haemorrhage, neutropenia and gastrointestinal perforation and that accordingly concerns have been expressed about the systemic safety of anti-VEGF drugs, even at the small doses delivered with intravitreal injection.

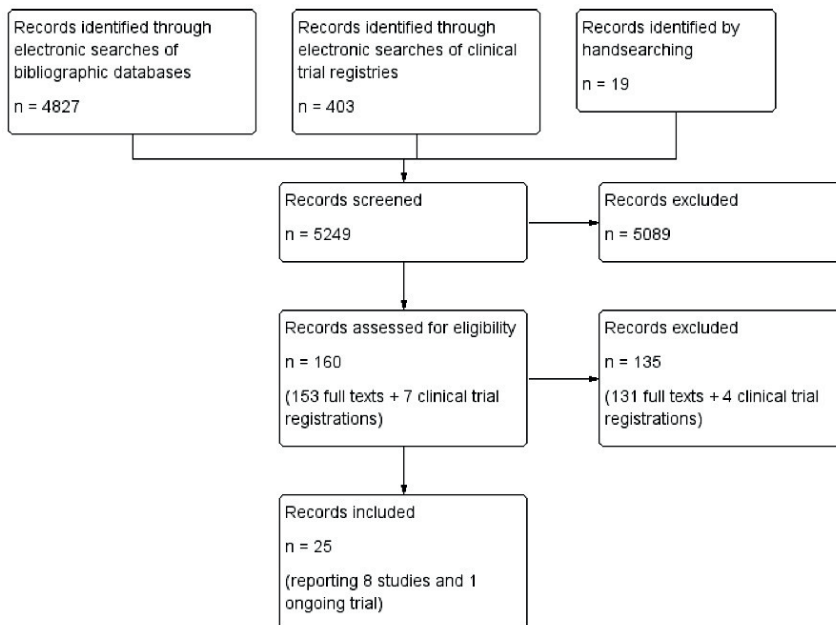
In their review the authors included head-to-head randomised controlled trials (RCTs) comparing bevacizumab and ranibizumab in people affected by neovascular age-related macular degeneration ((n)AMD, irrespective of the dosage, whether treatment is continuous or discontinuous, or duration of follow-up.

The primary outcomes for the analysis were all-cause-deaths and all serious systemic adverse events.

The decision flow for inclusion or exclusion of reports is given in figure 2:



**Figure 2: Study flow diagram for screened, included, and excluded study reports**  
 (source: Moja *et al.*<sup>(7)</sup>)



In total 9 RCTs were included in the final analysis, of which 6 were completed and finished at time of analysis. Of these 6 CATT and IVAN provided 2 year data, while the others had a maximum follow-up of one year. Of the three unpublished RCTs two were completed and one still ongoing.

All nine studies compromised a total of 3665 subjects, of which 1362 were treated with bevacizumab in published trials and 482 in the unpublished ones, while 1383 in the former and 438 in the latter were treated with ranibizumab.

Two of the unpublished studies (LUCAS, BR(n)AMD) had an unclear bias risk because they only had limited information available.

The main comparison findings are summarized in table 1, and give an overview of risk ratios (RR) and evidence quality.

Analysis over all studies learned that the summary risk ratio all-cause death for bevacizumab compared with ranibizumab is 1.10 (95% confidence interval (CI) 0.78 to 1.57, P value = 0.58). No reports of serious gastrointestinal perforation, neutropenia, and treatment-related drug discontinuations were found, and no statistically significant difference in secondary outcomes (arterial thromboembolic events, infections, myocardial infarctions, non-ocular haemorrhages, strokes, and vascular events associated with anti-VEGF treatment) between bevacizumab and ranibizumab could be detected.

Table 1: Summary of findings (source: Moja et al.<sup>(7)</sup>)

Bevacizumab compared with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration						
Patient or population: patients with neovascular age-related macular degeneration Intervention: bevacizumab Comparison: ranibizumab						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ranibizumab	Bevacizumab				
All-cause death Follow-up: 1 to 2 years	34 per 1000	37 per 1000 (27 to 53)	RR 1.10 (0.78 to 1.57)	3338 (8)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,2,3	
All serious systemic adverse events Follow-up: 1 to 2 years	222 per 1000	240 per 1000 (200 to 291)	RR 1.08 (0.90 to 1.31)	3665 (9)	⊕⊕⊕⊕ low 1,2,3,4	
Infection	37 per 1000	50 per 1000 (36 to 69)	RR 1.34 (0.97 to 1.86)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,2,3	
Arterial thromboembolic event	35 per 1000	32 per 1000 (21 to 47)	RR 0.92 (0.62 to 1.37)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,2,3	
Myocardial infarction	14 per 1000	12 per 1000 (6 to 23)	RR 0.84 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,2,3	
Stroke	11 per 1000	9 per 1000 (5 to 19)	RR 0.83 (0.42 to 1.66)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,2,3	
Gastrointestinal disorders MedDRA class	16 per 1000	29 per 1000 (16 to 50)	RR 1.82 (1.04 to 3.19)	3190 (6)	⊕⊕⊕⊕ moderate 1,4,5	

The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). ⊕ CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence ⊕: High quality; Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. ⊕: Moderate quality; Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. ⊕: Low quality; Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. ⊕: Very low quality; We are very uncertain about the estimate.

A significant difference was found for the MedDRA gastrointestinal SOC, the absolute difference is 1.3% with more events in the bevacizumab arm and a 95% CI ranging from 1.3% to 3.4%.

Evidence quality was assessed by the GRADE system whereby an optimum of four points was downgraded based on uncertainties in the absolute risks for all outcomes, subtracting one point from the total score for imprecision. An additional point for inconsistency as the meta-analysis of All SSAEs was sensitive to the exclusion of CATT or any of the unpublished studies (BR(n)AMD; LUCAS; VIBERA) which is a sign of heterogeneity. Thus, the evidence suggests that the true relative safety of bevacizumab versus ranibizumab could be different from that observed in the meta-analysis' overall estimates.

In their conclusions the authors note that there was no conclusive or compelling evidence of an increased or decreased risk of deaths and serious systemic adverse events (SSAEs), and that with the exception of gastrointestinal disorders, RR estimates for secondary outcomes did not indicate statistically significant differences between bevacizumab and ranibizumab, but the point estimates were imprecise. Furthermore the evidence available for this analysis was of only moderate quality.

Gastrointestinal perforation was registered as one of the most clinically relevant adverse events as it has been associated with the systemic use of bevacizumab in patients with cancer, albeit with limited incidence (0.9%; 95% CI 0.7% to 1.2%). It remains unclear though whether low-dose ocular administration might or might not cause similar harms.

The CATT initial study report indicated a possible increased risk for bevacizumab, whereas subsequent studies showed no increased risk, which may be due to the fact that the safety of the two drugs is not the same across different levels of patient risk. However, trials that also included patients at high risks did not replicate CATT findings indicating that this element is probably not in play. The other more logical explanation is that the two drugs have the same safety for all patients, and that the reasons for differences relate to the limitations of individual trials.

The author's sensitivity analysis, adopting a fixed-effect, marginally favoured ranibizumab in terms of SSAEs. However, the fixed-effect model assumption is likely too strong given the potential differences between the trials in eligibility criteria (inclusion of high-risk patients or not), baseline disease severity of patient populations, follow-up duration (one or two years), and successful masking of participants, investigators, and assessors. Thus this finding should be approached with caution.

The authors conclude that based on the available data on systemic safety, there is no significant evidence to support the preferential use of either bevacizumab or ranibizumab in the treatment of neovascular (n)AMD. However, they also note that they cannot exclude differences larger than 1% and 5% for deaths and All SSAEs that could be important to patients, nor potential differences in safety across the levels of patient risk. Therefore individual risk factors should be carefully considered, particularly in patients with multiple risk factors (e.g., coagulopathy, nephrotic disease, and heart failure).

Finally, the authors note that they do not support the idea of starting new head-to-head RCTs. Instead, individual patient data meta-analysis might be better able to assess the exact magnitude of the difference by exploring effect-modifiers.

Complementary information on the occurrence of adverse events may come from observational studies. But as noted by the authors, observational studies also show limitations, including a large effect of the difference in terms of costs between bevacizumab and ranibizumab that could affect patient case-mix, thereby challenging the comparability between groups.

### Recent Literature

#### Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions<sup>(8)</sup>

In this article Biagi *et al.* conducted a comparative analysis of the suspected adverse drug reactions (ADRs) associated with intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in the VigiBase WHO ADR database, thereby providing non-RCT safety data on the intravitreal use of these drugs.

The authors provide a brief overview of the current state of the art of safety data in which they remark that the relative ocular and systemic safety of bevacizumab and ranibizumab are still debated and that evidence is rather of low quality. The CATT trial for example showed comparable safety profiles at 2 years, but despite the bevacizumab group having more hospitalizations the study was not powered to assess the comparative safety of the two drugs. Baseline patient characteristics showed that almost as many as twice of patients on bevacizumab than on ranibizumab were older, less healthy and a less favourable socioeconomic status. On the contrary, no differences were found in the 2-year IVAN report, as well as in GEFAL and MANTA efficacy trials. An analysis of pooled data from both CATT and IVAN studies confirmed no significant differences between the two drugs in terms of mortality, heart attacks or strokes but found a higher rate of other serious adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving bevacizumab. Moreover, despite the fact that neither of the aforementioned studies was powered to detect differences in harm between the treatments, their results have been used to suggest doubts about the safety of bevacizumab.

Finally they note a systematic review from 2014 compared the safety of bevacizumab and ranibizumab in (n)AMD, but conclude that the validity of its results was undermined by several biases in data collection and in statistical analysis.

The different safety profile has been suggested to be due to differences in the pharmacokinetic properties (the longer intravitreal and systemic half-life of bevacizumab) could result in a different systemic exposure and thus in a greater risk of ADR, but again the clinical relevance of these findings is still a question.

In order to provide a more real-life perspective on the intravitreal use and safety of anti-VEGF agents the authors polled the VigiBase ADR database and analysed the findings. The analysis itself was done in a drug-reaction pair form, whereby each of the three drugs was compared versus the other two.

In total 20965 ADR reports (16820 related to bevacizumab, 3881 to ranibizumab and 264 to pegaptanib), corresponding to 69864 drug-reaction pairs, were extracted. After removing duplicates and oncological bevacizumab reports 56617 pairs remained

The final analysis was therefore performed on 3180 reports, corresponding to 7753 drug-reaction pairs, 56.8 % involved females, 36.1 % males while in 7.1 % the information on gender was missing. Two thousand sixty-nine drug-reaction pairs (27 %) concerned bevacizumab, 5130 (66 %) ranibizumab and 554 (7 %) pegaptanib. The ADR was classified as serious (death, hospitalization, life-threatening, permanent disability) in 85.2 % of the cases for bevacizumab including 41 fatal cases (5.6 % of the serious cases), in 81.9 % of the cases for ranibizumab including 266 deaths (15.1 % of the serious cases) and in 89.1 % for pegaptanib, including eight fatal (5.2 %) cases.

In more than half of the reports, drugs were used for the treatment of (n)AMD, while indication was missing in 14 % of the reports.

Overall results showed 75 % of bevacizumab ADRs involved the eye and 25 % were systemic ADRs, whereas this proportion was 60 vs. 40 % for ranibizumab and 65 vs. 35 % for pegaptanib.

Disproportionality analysis showed a significant disproportionality for endophthalmitis, uveitis, eye inflammation, blindness and others in bevacizumab. Most ocular ADRs for ranibizumab did not show a significant disproportionality, but systemic events did: cerebrovascular accident, myocardial

infarction, cardiac failure congestive, pneumonia and others. Pegaptanib only showed disproportionality for less severe reactions.

The authors thus conclude that disproportionality for cardiovascular ADRs in patients treated with ranibizumab and for ocular reactions in those treated with bevacizumab was shown whereas no relevant safety issues were identified for pegaptanib.

However, most of the disproportionality observed for ocular infection ADRs reported for bevacizumab, could be attributable to the compounding procedures used to prepare multiple syringes starting from a single vial containing the drug, which are not always performed under standard aseptic techniques, so that contamination can occur during preparation or administration.

Concerning the higher disproportionality detected for cardiovascular ADRs from ranibizumab, the authors pose that higher-risk patients were perhaps more likely to receive this drug instead of bevacizumab owing to the regulatory warnings about the increased risk of thromboembolic events associated with intravenous bevacizumab.

Finally, the authors warn against rash interpretations of the data collected, as pharmacovigilance studies based on spontaneous reporting have several limitations owing to under-reporting and selective reporting. Nevertheless, based on their analysis they consider bevacizumab as a suitable choice for (n)AMD therapy due to its effectiveness similar to that of ranibizumab, its favourable safety profile and, last but not the least, for its extraordinarily lower cost, but further head-to-head observational studies are warranted to verify this issue.

#### Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab versus Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis<sup>(9)</sup>

This meta-analysis of head-to-head RTCs aimed to determine whether the intravitreal injection of bevacizumab creates a higher risk of systemic adverse events than ranibizumab injection through literature research.

Studies were considered acceptable for inclusion in the meta-analysis if they met the following criteria:

- The study design included randomized clinical trials and the population consisted of patients with wet (n)AMD
- The interventions were intravitreal bevacizumab and intravitreal ranibizumab, directly compared in head-to-head design
- The incidence of systemic adverse events was reported
- There was a follow-up time of at least 1 year
- There were at least ten patients in each arm. If there were multiple reports for a particular study, the most recent publication was included

Trials were excluded on the basis of the following characteristics:

- Abstracts, letters, or meeting proceedings
- Repeated data or did not report outcomes of interest
- Included patients with other indications than wet (n)AMD, patients previously treated with VEGF inhibitors, or patients receiving systemic anti-VEGF therapy

Initial searches identified 125 relevant articles, of which 4 were eventually included in the analysis based on the acceptance criteria mentioned above. The four included trials were CATT, IVAN, GEFAL and MANTA, with the latter two having 1-year data available while the former two could provide 2-year data.

The authors found a similar risk of specific adverse events between the bevacizumab and ranibizumab groups. From a theoretical viewpoint the risk of developing systemic adverse events may be higher with bevacizumab however due to its higher likelihood inducing immunologic activation and longer half-life in systemic circulation than ranibizumab. This highlights the need for ongoing surveillance and large population-based studies to investigate these outcomes.

The results of this meta-analysis must be interpreted cautiously in light of the strengths and limitations of the included trials. The number of included studies is insufficient to carry out bias detection and does not entail unpublished results. More RCTs are thus warranted.

Furthermore, the authors touch upon the fact that the treatment of wet (n)AMD is not limited to 2 years, and that more data from studies of longer durations are thus needed to determine the relative safety of each anti-VEGF agent over the long term.

In conclusion, the article states that there is no difference between bevacizumab and ranibizumab in terms of the risk of specific systemic adverse events, but that the results should be interpreted cautiously because the relevant evidence remains limited, and the findings should be confirmed through future research involving well-designed cohort studies or RCTs.

Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis<sup>(10)</sup>

This meta-analysis by Wang *et al.* attempted to include all studies published up to that point that conformed to the following criteria:

- Randomized controlled trials that included n(n)AMD patients aged more than 50 years old of any gender
- An intervention of bevacizumab of 1.25 mg versus ranibizumab of 0.5 mg
- Indicating at least one of best-corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT) and adverse events (AE) as the main outcome measures
- A follow-up time not less than 1 year.

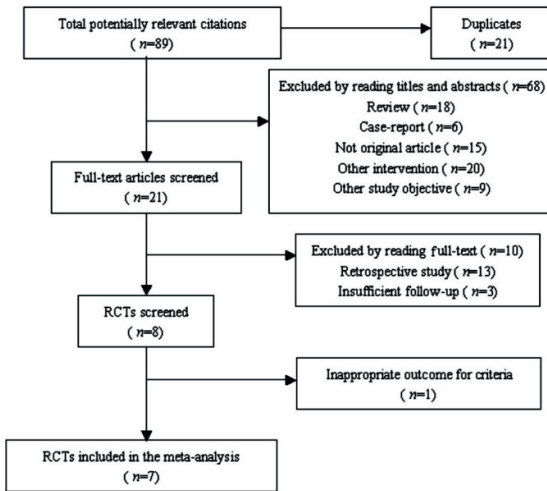
Studies that had any of the following characteristics were excluded:

- Meeting abstracts, full text without available raw data, duplicate publications and letters and reviews
- Non-RCT studies
- studies of (n)AMD but not n(n)AMD

Two of the authors extracted the data from the withheld studies separately to ensure data concordance, and the methodological quality of each study was assessed using the Jadad score and the risk-of-bias assessment.

Figure 3 provides an overview of the numbers of studies considered, rejected and included.

**Figure 3: Study flow diagram for screened, included, and excluded study reports (source: Wang *et al.*<sup>(10)</sup>)**



In total 7 studies were included in the final analysis of which the characteristics are summarized in table 2 below:

**Table 2: Overview of studies included in the final analysis (source: Wang *et al.*<sup>(10)</sup>)**

Study	Country	Major inclusion criteria	Mean age	MF	No. of eyes	Intervention groups	Follow-up (a)	Jadad Score
Subramanian 2010	USA	Symptomatic CNV secondary to AMD and affecting foveal centre by FFA and OCT; BCVA: 20/40-20/200	78.0	15/0	15	B	1	4
			80.0	6/1	7	R		
MANTA 2013	Austria	Active primary or recurrent CNV secondary to AMD; BCVA: 20/40-20/320	76.7±7.8	56/98	154	B	1	4
			77.6±8.1	59/104	163	R		
GEFAL 2013	France	Active nAMD and total CNV area<12 optic DA; BCVA: 20/32-20/320	79.6±6.9	72/119	191	B	1	3
			78.7±7.2	54/129	183	R		
CATT 2011	USA	Previously untreated active CNV due to AMD; BCVA: 20/25-20/320	80.1±7.3	106/180	286	B monthly	1	4
			79.2±7.4	118/183	301	R monthly		
			79.3±7.6	116/184	300	B as needed		
			78.4±7.8	113/185	298	R as needed		
IVAN 2012	UK	Previous untreated nAMD and BCVA≥25 letters	77.7±7.2	115/181	296	B	1	5
			77.8±7.6	129/185	314	R		
			77.8±8.0	126/182	308	monthly		
			77.6±6.8	118/184	302	as needed		
CATT 2012	USA	Active CNV secondary to AMD and no previous treatment; BCVA: 20/25-20/320	79.7±7.5	53/82	135	B monthly	2	4
			79.5±7.4	56/90	146	R monthly		
			78.9±7.4	104/166	270	B as needed		
			78.3±7.8	108/179	287	R as needed		
			80.4±7.1	45/86	131	B switched		
			78.8±7.5	56/82	138	R switched		
IVAN 2013	UK	Active and previously untreated nAMD; BCVA≥25 letters.	77.7±7.2	115/181	296	B	2	5
			77.8±7.6	129/185	314	R		
			77.8±8.0	126/182	308	monthly		
			77.6±6.8	118/184	302	as needed		

(n)AMD: Age-related macular degeneration; n(n)AMD: Neovascular (n)AMD; CNV: Choroidal neovascularization; B: Bevacizumab; R: Ranibizumab; BCVA: Best-corrected visual acuity; DR: Diabetic retinopathy; OCT: Optic coherence tomography; FFA: Fundus fluorescence angiography

Efficacy analysis of best-corrected visual acuity showed similar improvement in both drugs (ranibizumab tended to have more BCVA improvement, but the difference was not significant in year 1 nor in year 2). However, the changes of BCVA between the two regimens of monthly and as needed were statistically different in favor of monthly dosing regimen at all times.

Central retinal thickness also improved with both drugs, but in this case ranibizumab was detected to have greater reduction in CRT comparing with bevacizumab. A statistical difference was found at 1 year while the difference was not significant at 2 years\*\*.

As for safety aspects, this analysis did not reveal significant differences between bevacizumab and ranibizumab with respect to the incidences of death, arterial thrombotic events, nor venous thrombotic events. The bevacizumab treatment however was associated with a statistically higher frequency of MedDRA system organ class events and  $\geq 1$  serious systemic events.

Regarding the safety as seen, the authors commented that although bevacizumab like ranibizumab is a monoclonal antibody inhibiting VEGF, the former is a larger molecule and thus has a longer systemic half-life of 17-21 days compared to 3 days for the latter. As shown by Carneiro *et al.*<sup>(15)</sup> intravitreal bevacizumab can significantly reduced VEGF plasma levels until 28d after intravitreal injection in patients with n(n)AMD in contrast to ranibizumab. Thus there is cause to be vigilant for systemic safety effects of the former, as VEGF is important for reperfusion in the body, and patients with lower systemic level of VEGF-A are likely to have lower thresholds of tolerance to anti-VEGF agents and are at higher risk for systemic AE.

**\*\*Assessor's comment**

*This likely illustrates the overshadowing results from CATT and IVAN which were the only trials with 2 year data and thus have a more weighted presence in all meta-analyses, which is an issue that plagues all meta-analyses due to the lack of longer term RTCs.*

**Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema<sup>(11)</sup>**

This very recent publication, though investigating efficacy and safety of anti-VEGF products in diabetic macular edema (DME) rather than (n)AMD, is included in this discussion as its results are directly applicable due to the comparable etiology of DME and (n)AMD.

This article describes the results of a 1-year multicenter, randomized clinical trial that aimed to compare the efficacy and safety of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab in this affliction. The primary outcome measure was the mean change in visual acuity from baseline to 1 year, with adjustment for baseline visual acuity.

In total 660 participants (mean age 61 +/-10 years, equally gender distributed and majority Caucasian) were randomized according to a 1:1:1 schedule, with 224 subjects receiving aflibercept, 218 bevacizumab and 218 ranibizumab. The median number of injections received in each group was 9, 10 and 10 respectively.

Aflibercept showed to be more efficacious than the other two products (whom had similar efficacy scores between them), but only if the patient's baseline visual-acuity letter score was already low. In the other case all three products were equally efficacious.

Ocular safety events were reported as follows: injection-related infectious endophthalmitis occurred in one aflibercept-treated eye and one ranibizumab-treated eye (both non-study eyes) and no bevacizumab-treated eyes. Ocular inflammation other than endophthalmitis was reported in two study eyes in each study-drug group, as well as in three non-study eyes that had been treated with aflibercept, one non-study eye treated with bevacizumab, and no non-study eyes treated with ranibizumab.

As for systemic adverse events the rate of serious adverse events and deaths was similar in the three treatment groups. During post hoc analysis, there were no significant differences identified in comparisons of the frequency of events in each individual MedDRA system organ class; however, the frequency of events in the combined MedDRA system organ classes of cardiac disorders and vascular disorders differed among treatment groups, with a higher frequency in the ranibizumab group than in the other two groups. The authors note however that the statistical association between ranibizumab and cardiovascular events that was observed only in the post hoc analysis may have been due to chance.



### Overall discussion and B/R assessment

While many factors, ranging from economic to clinical, come into play when attempting to answer the question whether bevacizumab can be used as a substitute for ranibizumab in the treatment of (n)AMD, this report solely focuses on the clinical aspect of this issue.

Broadly speaking it is recognized that there is currently enough evidence from clinical data to state with a rather comfortable degree of certainty that for what concerns the efficacy of bevacizumab when used as intravitreal injection for the treatment of (n)AMD there is no inferiority compared to ranibizumab. Even though most trials are only of moderate quality, and that there are only 2 studies available that cover more than one year of treatment, the fact that all outcomes in the trials (and meta-analyses) are in concordance is reassuring. It is currently impossible to tell whether there might be superiority as none of the clinical investigations available in literature were powered to detect this, but based on the raw data generated in these investigations, as well as the physico-chemical characteristics of both anti-VEGF antibodies this is not expected.

What is however still in doubt, again based on clinical data as well as the respective characteristics of both antibodies, is whether or not both products are comparable when it comes to the safety of their intravitreal use.

Bevacizumab has been clinically developed for oncological indications and as such no clinical development data exists on intravitreal use; in fact the approved SmPC of Avastin explicitly mentions that the product is not to be used intravitreal.

Before continuing it is important to understand that there are two distinct aspects of safety to be considered.

Normally the eye is considered an immunoprivileged site, in other words, there is no exchange of immunogenic constituents between the systemic compartment and the eye interior. During clinical development of Lucentis however it was shown that repeated intravitreal injections of the product resulted in a breach of the blood-brain barrier, as ranibizumab could be detected systemically after ocular injection. Presumably this is facilitated by the fact that (n)AMD is characterized by rapid neovascularisation in the macula area by immature and leaky (thus permeable) blood vessels.

Keeping the above in mind it might thus be theoretically possible that intravitreal injected anti-VEGF antibodies might cross the BB barrier, and a) induce adverse events systemically and b) that immunogenic constituents that may from in reaction may enter the eye interior in a reversed 'migration'.

As for the systemic safety, this aspect is generally accepted as real risk and thus clinical evaluation in literature will often focus on this side of safety. What is less to not considered however is the intraocular safety where adverse effects due to immunogenic events may arise theoretically arise to due to hypothetically possible infiltration of immunogenic constituents of the systemic compartment as explained above. Confounding this latter issue is the fact that it is nearly impossible to test for immunogenic markers and antibodies in the intraocular space.

However, even if practical confirmation is impossible, it is possible to theorize that intraocular cytotoxic immunogenic effects might arise from the use of bevacizumab as a (n)AMD treatment due to the fact that there is an important physico-chemical difference between bevacizumab and ranibizumab: the former namely contains an Fc-fragment in its structure whereas the latter does not.

Fc-fragments in IgG antibodies are associated with the activation and mobilisation of immune effector cells during an immune response, and ranibizumab was specifically developed to be Fc-fragment-free in order to minimize the change of cytotoxic immune effects occurring due to Fc-mediated immunogenic responses (presumably because the Company worried that the BB barrier breaching as observed might make this a possible danger). Bevacizumab on the other hand does

have an Fc-fragment and would theoretically thus be more capable of inducing immune responses in the eye.

Separately from the above discussion, the simple fact of having an Fc-fragment also means that the physical sizes of bevacizumab and ranibizumab vary significantly, with the former being much heavier, which might mean that the former will have a reduced half-life in the intraocular compartment (which again cannot be practically tested), which then in turn means that the time-window in which AEs could occur is much larger. An article by Avery *et al.*<sup>(12)</sup> on systemic PK after intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept confirmed that bevacizumab has a decreased rate of systemic clearance compared to ranibizumab, most likely due to the lack of an Fc-fragment of the latter.

Unfortunately the above cannot easily be tested for, and most trials and meta-analyses did not investigate ocular AEs that might indicate possible cytotoxic immunogenic effects in the eye itself.

What was more extensively focused on however were the relative risks for systemic effects. Unfortunately, it is currently not possible to make a statement on this fact with any degree of certainty because most trials either lacked power to investigate this issue or had issues such as possible biases that could not be controlled for adequately. As for meta-analyses, these are of course only as valuable as the source data they use, and since there aren't that many recent publications available this leads to everybody analysing the same small pool of data which is only of moderate quality.

Given the above it should come as no surprise that quite a number of findings are rather contrary with amongst each other, with some authors claiming elevated numbers of systemic effects when using bevacizumab whereas other don't. What is clear however is that there is generally no pattern to discern in the AEs that are noted, and the effects seen might thus rather be due to the study protocols, subject dispositions or other influence factors. The only constant in the recent literature however is that all authors call for more studies on this still rather unclear issue.

Another issue that lowers the quality of the safety assessments is the fact that all conclusions drawn on safety are based on results of RCTs, which have a stringent in- and exclusion criteria and might thus not adequately reflect the real-life patient population. One publication tried to rectify this imbalance by using safety data extracted from the WHO VigiBase ADR database, whereby they found a disproportionally higher amount of ocular adverse events in subjects treated with bevacizumab. However, given the nature of the AEs it seems more logical that these were due to the compounding procedures necessary to prepare bevacizumab for injection. As for systemic events there did not seem to be a difference between treatments.

One issue that should be kept in mind though when relying on spontaneously reported data is the fact that results may be skewed by the patients' socio-economic status, as it is conceivable that lower income subjects, whom might be more predisposed to confounding health problems, are treated off-label with the cheaper bevacizumab whereas more affluent patients are treated with on-label ranibizumab.

Another issue that we currently do not have any data on whatsoever is on the long-term use. The maximum duration of trials that compared bevacizumab and ranibizumab in (n)AMD treatment was 2 years, but this is quite low for a treatment that will need to be continued for 10+ years in the majority of patients.

Lastly, one should also not lose sight of the fact that bevacizumab was not developed for intra-ocular use and that the safety of its excipients in such an environment hasn't been researched. Furthermore, since no adequate packing for intravitreal injection is available the product needs to be repacked in appropriate sizes and doses, on which there is no control on the sterility and safety of the product during this process.

Benefit /Risk assessmentFavorable effects

Generally the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab for the treatment of (n)AMD is comparable.

Uncertainty in favourable effects

There is not yet much long-term efficacy data available on the use of bevacizumab in this indication.

It is as of yet not clear what the most effective dosing would be. Most trials use a similar dosing for both bevacizumab and ranibizumab, but in light of the longer half-life (and thus longer interaction time) of the latter this might not be optimal. A 2006 study by Costa *et al.*<sup>(16)</sup> found that at week 6 and 12 after injection patients whom had received 1.5 or 2.0 mg of bevacizumab showed better biological effect (lesion reduction), whereas visual acuity improved the most at week 12 with a 2.0 mg dose. However, interpretation of their results is difficult as the study lacked power to make critical decisions based on these observations. A prospective single centre study by Modarress M. *et al.*<sup>(17)</sup> found that a 2.5 mg dose of intravitreal bevacizumab has the same efficacy as 1.25 mg but may at the same time be associated with a higher risk of adverse effects, but they state that additional data from larger studies will be needed to further validate these findings.

Unfavourable effects

Some publications and studies suggested that there were more adverse systemic effects with bevacizumab.

One PhV. studie found elevated amounts of ocular AEs in bevacizumab use, though it was not sure whether these were related to the drug product and a more plausible explanation was that they resulted from the preparation and administration procedure.

All of the recent trials and meta-analyses on this issue were of moderate quality at best.

Uncertainty in unfavourable effects

Theoretically the presence of an Fc-fragment in the bevacizumab antibody could give rise to cytotoxic immunogenic responses.

There is disagreement in the scientific community whether there is a higher chance of systemic adverse effects with bevacizumab treatment.

All data are gleamed from RCTs, but this might mask potential issues due to the stringent in- and exclusion of patients.

As the excipients of bevacizumab have not been studied in intraocular applications it is not known whether they might pose a possible risk or not.

Balance and conclusion

Even though it is reasonably acceptable that bevacizumab injected intravitreally for treatment of (n)AMD is comparable to ranibizumab for what concerns efficacy in treating (n)AMD, we currently lack EBM evidence with enough power to make the same statement about the safety aspects. There is still too much disagreement/uncertainty in the scientific literature, we lack high quality data as well as long-term treatment outcomes, there are theoretical safety concerns on the use of bevacizumab in this indication and in general the scientific community is in agreement that more research will be needed.

Given the above uncertainty on the safety aspects of this issue, and the fact that as a custodian of public health we ought to be strive to as much clarity as possible, there is currently no choice other than to consider the B/R as **unfavourable** for the time being.

### Other points of focus

As stated in the R/B assessment and conclusion it is impossible to consider the off-label use of bevacizumab as sufficiently supported due to the many uncertainties that still linger on the safety aspects of this substitute treatment.

Of course the question that then poses itself is whether, and possibly how, this uncertainty might be alleviated. There are two possible paths to walk here; either a well-designed and sufficiently powered trial focused on systemic and (intra-)ocular safety needs to be set up, or a PASS-like monitoring study with a registry for AEs in off-label intravitreal bevacizumab use should be undertaken.

Not taking into account the political and regulatory issues that the latter idea inherently brings about, it is our opinion that this might be the most feasible way to get a sufficiently large corpus of data in the most cost- and effort-conscious way.

An RCT is considered less desirable, both from the fact that to have useful data a safety study should run over a couple of years (preferably more than two), which might render the effort unnecessary given the new treatments that are currently in the development pipeline, but also because participants in these kind of trials are chosen by stringent in- and exclusion criteria and treated under well-controlled conditions, which for a treatment that is supposed to be applied so widely might not adequately capture the patient-population, nor the clinical practice that would be associated with this treatment in real practice.

On the other hand, a monitoring analysis also brings its unique issues to the table; for example the fact that results might be biased by socio-economic status: given the big discrepancy in prices between both products it is not unthinkable that patients from a lower socio-economic rung will be relatively more frequently treated with bevacizumab in an off-label fashion. Given that lower socio-economic status is often correlated with more health-issues it is not unthinkable that this group is more afflicted by (non-related) AEs which in turn might be thought of and (mis)reported as being associated with intravitreal bevacizumab injection.

Finally, there is one more point that asks further attention, namely the fact that bevacizumab is currently not indicated for intravitreal use and thus also has no presentations that are geared towards this method of administration. This in turn means that the product will have to be compounded or repackaged, which brings about its own unique issues and challenges for the quality side of the story (for which we refer the reader to the excellent report written by the FAMHP Quality Evaluators division), but also poses issues from a clinical point of view.

Indeed as noted in the report earlier, there have been reports of ocular events such as uveitis and opthalmitis which, given their nature, are highly suspected to be caused by non-controlled preparation and injection methods. If there was to be a 'recognition' of off-label bevacizumab use as an alternative to ranibizumab, then a rigorous study on quality aspects would also be needed (again we refer to the report of the quality evaluators) and also a compounding/preparation guideline should be made available in order to minimize risks due to breaches of sterility, inadequate storage, mis-preparation, etcetera.

Given the above, it is clear that recognizing off-label use of bevacizumab in (n)AMD treatment from a clinical point of view by reducing the uncertainty that currently still veils this issue will require concerted substantial effort, which will no doubt also need to be taken into account further up the regulatory stream when financial concerns need to be considered.

## References

1. Avastin scientific ePAR, retrieved from the EMA website ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf)) and dated 2005
2. Lucentis scientific ePAR, retrieved from the EMA website ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf)) and dated 2007
3. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908
4. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. *Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results*. Ophthalmology. 2012 Jul;119(7):1388-98.
5. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. *Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial*. Ophthalmology. 2012 Jul;119(7):1399-411.
6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial*. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1258-67.
7. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. *Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;9:CD011230.
8. Biagi C, Conti V, Montanaro N, Melis M, Buccellato E, Donati M, Covezzoli A, Amato R, Pazzi L, Venegoni M, Vaccheri A, Motola D. *Comparative safety profiles of intravitreal bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib: the analysis of the WHO database of adverse drug reactions*. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Dec;70(12):1505-12.
9. Wang W, Zhang X. *Systemic adverse events after intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis*. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10):e109744.
10. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, Qu YX. *Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis*. Int J Ophthalmol. 2015 Feb 18;8(1):138-47. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.26. eCollection 2015.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. *Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema*. N Engl J Med. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
12. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Le K, Maia M, Visich JE. *Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular (n)AMD*. Br J Ophthalmol. 2014 Dec;98(12):1636-41.

13. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapuis FR, Huot L. *Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Oct;252(10):1529-37.
14. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, Qu YX. *Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis*. Int J Ophthalmol. 2015 Feb 18;8(1):138-47.
15. Carneiro AM, Costa R, Falcao MS, Barthelmes D, Mendonca LS, Fonseca SL, Goncalves C, Falcao-Reis FM, Soares R. *Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab*. Acta Ophthalmol. 2012;90(1):e25–e30
16. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. *Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Oct;47(10):4569-78.
17. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, Nikeghbali A, Hashemi M, Parvaresh MM. *Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD*. Retina. 2009 Mar;29(3):319-24.
18. Pecen PE and Kaiser PK. *Current phase1/2 research for neovascular age-related macular degeneration*. Curr Opin Ophthalmol 2015, 26:188–193