

# RIJKINSTITUUT VOOR ZIEKTE –EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Openbare instelling opgericht bij de wet van 9 augustus 1963

Tervurenlaan 211 – 1150 BRUSSEL

Dienst voor geneeskundige verzorging

## NATIONALE COMMISSIE ARTSEN-ZIEKENFONDSEN

Nota NCAZ 2020-150

Brussel, 30 november 2020

### BETREFT

Artsen-specialisten - Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen - Wijziging van artikel 33bis, § 1 en § 5 – **Genetische onderzoeken - Moleculaire biologische testen op menselijk genetisch materiaal (ILL IGHV)** - Ontwerp van koninklijk besluit

### BIJLAGEN

Bijlage 1: ontwerp van koninklijk besluit  
Bijlage 2: gecoördineerde versie van de nomenclatuur  
Bijlage 3: actuariële analyse

### INHOUD van het VOORSTEL

Aanpassing van de verstrekking 587834-57845 en aanpassing van de diagnoseregul 18 in artikel 33bis.

587834 587845 Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuuglobuline zware keten gen ~~in de diagnostische investigatiefase van~~ **bij patiënten met** een chronische lymfatische leukemie B 8000  
(Maximum 1) (Cumulregel 2) (Diagnoseregul 18)

**De verstrekking 587834-587845 mag slechts één keer in het leven van een patiënt aangerekend worden.**

Diagnoseregul 18

De verstrekking 587834-587845 mag alleen worden aangerekend aan de ZIV bij patiënten ~~van minder dan 65 jaar met~~ **actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie.**

### MOTIVERING

De verstrekking 587834-587845 is het bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuuglobuline zware keten gen in de diagnostische investigatiefase van een chronische lymfatische leukemie (CLL). De diagnoseregul 18 bepaalt dat deze verstrekking enkel mag worden aangerekend aan de ZIV bij patiënten van minder dan 65 jaar, maar deze leeftijdslimiet is niet volgens de huidige richtlijnen.

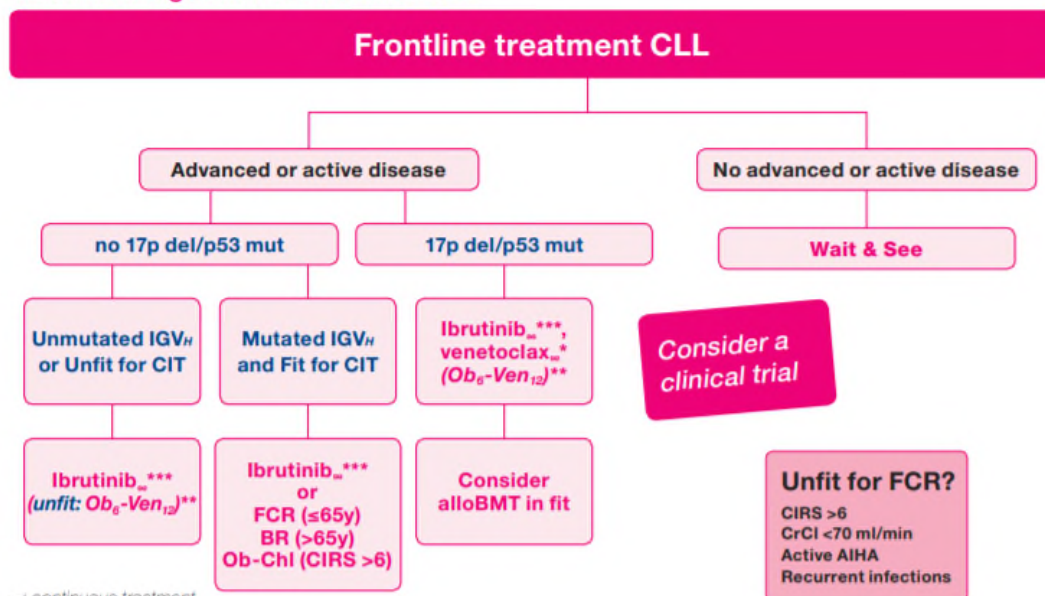
CLL heeft een heel heterogene ziekteverloop en kan indolent zijn met een overleving van meer dan 10 jaar of agressief met een overleving van slechts 2 jaar. Patiënten met een indolent ziekteverloop hebben geen therapie nodig gedurende vele jaren terwijl andere patiënten sneller nood zullen hebben aan een eerste behandeling. Het is dus van belang om prognostische merkers te gebruiken voor het management van de ziekte. Het bepalen van de hypermutatiestatus van IGHV in de diagnostische investigatiefase heeft een prognostische waarde in CLL patiënten. Het geeft informatie over de algemene overleving, de tijd tot het starten van de behandeling en de tijd tot progressie. Er werd recent een internationaal prognostisch model ontwikkeld, de CLL international prognostic index (CLL-IPI), waarin de hypermutatiestatus van IGHV mee werd geïncorporeerd. Dit model helpt bij het inschatten van de tijd tot eerste behandeling en de algemene overleving. De prognostische waarde van de IGHV hypermutatiestatus geldt voor CLL patiënten van alle leeftijden.

De hypermutatiestatus van IGHV draagt bij tot de keuze van behandeling van patiënten met een actieve of gevorderde ziekte die geen 17p del/TP53 mutatie hebben (zie recente richtlijnen (2020) van de Belgian Hematology Society (BHS)). Patiënten met een gemuteerde IGHV status komen in aanmerking voor behandeling met chemo-immunotherapie (fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR), bendamustine-rituximab (BR) of obinutuzumab-chlorambucil (Ob-Chl)) terwijl patiënten met een ongemuteerde IGHV status een betere respons hebben met nieuwe geneesmiddelen zoals ibrutinib en venetoclax. Deze richtlijnen zijn opgesteld op basis van de resultaten van gerandomiseerde studies. Het is nuttig om de patiënten te identificeren die een mindere respons zullen hebben op chemo-immunotherapie en deze te behandelen met de nieuwe geneesmiddelen, al dan niet in een klinische studie.

Het aanpassen van deze verstrekking en zijn diagnoseregels zou een verbetering betekenen voor CLL patiënten in het bepalen van hun prognose, de verdere opvolging van de patiënt en het bepalen van hun behandeling ongeacht hun leeftijd.

De recente BHS richtlijnen voor de behandeling van CLL:

### Treatment algorithm for frontline CLL



∞: continuous treatment  
 †: venetoclax if the patient is unsuitable for ibrutinib  
 \*\*: Ob-Ven not indicated and reimbursed in Belgium 02-2020  
 \*\*\*: ibrutinib only reimbursed in Belgium 02-2020 for patients unfit for CIT  
 Janssens et al. Updated BHS guidelines for the diagnosis and treatment of CLL, anno 2020. Belg J Hematol. 2020

Experten bevestigen dat het niet zinvol is om het onderzoek meer dan éénmaal in het leven uit te voeren. Mutatie van het gen is uiterst zeldzaam. Daarom wordt ook een bijkomende diagnoseregule ingevoerd, op deze manier kan een budgettaire overschrijding vermeden worden.

## **DOELPOPULATIE**

De doelpopulatie: CLL patiënten met actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie en fit voor therapie.

Aantal nieuwe CLL diagnoses volgens het Kankerregister: 793 per jaar

Specifieke gegevens voor België tonen aan dat 37% van de patiënten nooit een behandeling nodig hebben, 33% start met een behandeling binnen de 2 jaar en 30% van de patiënten starten een behandeling na een indolente periode van 2 tot >15 jaar.<sup>1</sup> Het aantal patiënten met 17p del/TP53 mutatie bij diagnose en/of eerstelijnsbehandeling wordt geschat op ongeveer 10%.<sup>2,3</sup>

Op basis van deze gegevens hebben we volgende schatting gemaakt:

- Het aantal patiënten zonder 17p del/TP53 mutatie: 714 (90% van 793).
- Het aantal patiënten die worden behandeld: 450 (63% van 714).

### **Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): number of new diagnoses and age-standardised incidence, Belgium, 2012-2017**

		N/100.000 person years																	CR	ESR	WSR	CRI	Average age at diagnosis (y)	
		00-	05-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+					
<b>Male + female</b>		-	-	-	-	-	0,3	1,2	1,1	3,1	6,4	10,2	13,1	22,2	21,3	34,8	26,5	24,4	7,0	4,8	3,3	0,4	69,2	
<b>Male</b>		-	-	-	-	-	0,3	1,6	1,9	3,3	7,5	11,9	18,7	29,2	26,7	47,2	39,2	38,0	8,6	6,4	4,3	0,5	68,7	
<b>Female</b>		-	-	-	-	-	0,3	0,8	0,3	2,8	5,2	8,5	7,7	15,8	16,5	25,0	18,0	18,0	5,4	3,5	2,4	0,3	70,0	

CR: crude rate (n/100.000 person years)  
 ESR and WSR: age-standardized incidence using the European or World standard population (n/100.000 person years)  
 CRI: Cumulative Risk from 0 until 74 jaar (%)  
 CLL/SLL: 9670;9823/3

		Absolute numbers (N)																				
		Tot	<65	≥65	00-	05-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
<b>Male + female</b>		793	399	394	-	-	-	-	-	-	2	9	8	24	52	79	90	135	102	132	84	76
<b>Male</b>		480	253	227	-	-	-	-	-	-	1	6	7	13	31	46	63	86	60	79	50	38
<b>Female</b>		313	146	167	-	-	-	-	-	-	1	3	1	11	21	33	27	49	42	53	34	38

CR: crude rate (n/100.000 person years)  
 ESR and WSR: age-standardized incidence using the European or World standard population (n/100.000 person years)  
 CRI: Cumulative Risk from 0 until 74 jaar (%)  
 CLL/SLL: 9670;9823/3

Bron: *Belgian Cancer Registry, Brussels, 2019*

## **Referenties**

1. Is it possible to predict who may never need treatment for B-CLL? Galle V, Vlummens P, Offner F. *Belgian Journal of Hematology* 2018;9:124-9.
2. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, Bühler A, Edelmann J, Bergmann M, Hopfinger G, Hensel M, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4473-9.
3. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, Bühler A, Böttcher S, Ritgen M, Kneba M, Winkler D, Tausch E, Hoth P, Edelmann J, Mertens D, Bullinger L, Bergmann M, Kless S, Mack S, Jäger U, Patten N, Wu L, Wenger MK, Fingerle-Rowson G, Lichter P, Cazzola M, Wendtner CM, Fink AM, Fischer K, Busch R, Hallek M, Döhner H. *Blood.* 2014 May 22;123(21):3247-54.

## WETENSCHAPPELIJKE MOTIVATIE

Recent werd er een update gepubliceerd van de richtlijnen van de international working group CLL (iwCLL) rond de uit te voeren testen bij patiënten met CLL.<sup>1</sup> Het wordt aanbevolen door de iwCLL om in de algemene praktijk de IGHV mutatiestatus te bepalen in alle CLL patiënten voor behandeling (zie tabel 1). Deze factor heeft een prognostische en predictieve waarde.

- De prognostische rol van de hypermutatiestatus van de immuunglobuline zware keten (IGHV):

Er werd reeds eerder aangetoond dat de IGHV mutatiestatus een prognostische rol heeft in CLL patiënten.<sup>2,3</sup> Patiënten met ongemuteerde IGHV genen hebben een kortere algemene overlevingstijd en een kortere tijd tot het starten van behandeling en tot progressie dan patiënten met gemuteerde IGHV genen. Meer recent werd er een internationaal prognostisch model ontwikkeld, de CLL international prognostic index (CLL-IPI), met data vanuit prospective, controlled randomized trials.<sup>4</sup> De belangrijkste prognostische parameters werden geïntegreerd waaronder het klinisch stadium, leeftijd, IGHV mutatiestatus, serum  $\beta$ 2-microglobulin en de aanwezigheid van een 17p deletie en/of een TP53 mutatie. Vier risicocategoriën worden onderscheiden met een significant verschillende 5-jaar algemene overleving: laag (93.2%), intermediate (79.3%), hoog (63.3%), en heel hoog risico (23.3%). De CLL-IPI werd onafhankelijk gevalideerd in 2 follow-up studies.<sup>5,6</sup>

- De predictieve waarde van de hypermutatiestatus van de immuunglobuline zware keten (IGHV):

*IGHV gemuteerde patiënten hebben een betere respons op chemo-immunotherapie dan IGHV ongemuteerde patiënten:*

Het werd aangetoond dat patiënten met een gemuteerde IGHV status een zeer gunstige uitkomst hebben na behandeling met FCR en een plateau op de progression-free survival (PFS) curve werd waargenomen.<sup>7,8</sup> Bij de behandeling met bendamustine-rituximab werd eveneens waargenomen dat de PFS curve beter is bij gemuteerde IGHV patiënten dan niet-gemuteerde IGHV patiënten.

*De betere PFS met Ibrutinib en Venetoclax regimes ten opzichte van chemo-immunotherapie is significanter bij IGHV ongemuteerde patiënten dan IGHV gemuteerde patiënten:*

Verscheidene gerandomiseerde studies vergeleken Ibrutinib en Venetoclax regimes met chemo-immunotherapie. Als men kijkt naar de totale CLL populatie is de PFS beter met Ibrutinib of Venetoclax dan met chemo-immunotherapie. Als er een subanalyse wordt gedaan op IGHV status van de patiënten is het verschil in PFS tussen Ibrutinib of Venetoclax en chemo-immunotherapie minder uitgesproken of niet-significant bij de IGHV gemuteerde patiënten. Dit werd aangetoond in de E1912 studie (FCR versus Ibrutinib-rituximab: geen significant verschil in IGHV gemuteerde CLL)<sup>9</sup>, de A041202 studie (Ibrutinib-rituximab versus bendamustine-rituximab: minder duidelijk verschil in IGHV gemuteerde CLL)<sup>10</sup>, de iLLUMINATE studie (ibrutinib-obinutuzumab versus chlorambucil-obinutuzumab: minder duidelijk verschil in IGHV gemuteerde CLL)<sup>11</sup>, de GCLLSG CLL14 studie (venetoclax-obinutuzumab versus chlorambucil-obinutuzumab: geen significant verschil in IGHV gemuteerde CLL)<sup>12</sup>.

Op basis van deze data werden er door de Belgian Hematology Society (BHS) richtlijnen opgemaakt voor de behandeling van CLL patiënten.<sup>13</sup>

**Table 1. Baseline evaluation of patients with CLL**

Diagnostic test	General practice	Clinical trial
<b>Tests to establish the diagnosis</b>		
CBC and differential count	Always	Always
Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes	Always	Always
<b>Assessment before treatment</b>		
History and physical, performance status	Always	Always
CBC and differential count	Always	Always
Marrow aspirate and biopsy	When clinically indicated (undear cytopenia)	Desirable
Serum chemistry, serum immunoglobulin, and direct antiglobulin test	Always	Always
Chest radiograph	Always	Always
Infectious disease status	Always	Always
<b>Additional tests before treatment</b>		
Molecular cytogenetics (FISH) for del(13q), del(11q), del(17p), add(12) in peripheral blood lymphocytes	Always	Always
Conventional karyotyping in peripheral blood lymphocytes (with specific stimulation)	NGI*	Desirable
TP53 mutation	Always	Always
IGHV mutational status	Always	Always
Serum $\beta_2$ -microglobulin	Desirable	Always
CT scan of chest, abdomen, and pelvis	NGI	Desirable
MRI, PET scans	NGI	NGI
Abdominal ultrasound†	Possible	NGI

General practice is defined as the use of accepted treatment options for a CLL patient not enrolled on a clinical trial.

CBC, complete blood count; MRI, magnetic resonance imaging; NGI, not generally indicated; PET, positron emission tomography.

\*Conventional karyotyping in peripheral blood lymphocytes (with specific stimulation) may be useful before therapy, if established methodology is available.

†Used in some countries to monitor lymphadenopathy and organomegaly.

## Referenties

1. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
2. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
3. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
4. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. International CLL-IPI working group. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779-790.
5. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. Gentile M, Shanafelt TD, Rossi D, Laurenti L, Mauro FR, Molica S, Cutrona G, Uccello G, Campanelli M, Vigna E, Tripepi G, Chaffee KG, Parikh SA, Bossio S, Recchia AG, Innocenti I, Pasquale R, Neri A, Ferrarini M, Gaidano G, Foà R, Morabito F. *Blood*. 2016 Oct 20;128(16):2093-2095.
6. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. *Blood*. 2016 Oct 27;128(17):2181-2183.
7. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303-9.
8. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2278-2282.

9. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):432-443.
10. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528.
11. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoiloova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56.
12. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236.
13. <https://bhs.be/practice/guidelines>

#### **BUDGETTAIRE WEERSLAG**

Het voorstel brengt een **maximale meerkost mee van 84 000 EUR.**

#### **ADMINISTRATIEVE WEERSLAG**

Nihil.

#### **PROCEDURE**

Wettelijke basis: artikel 35, § 2, 1° (Wet van 14-07-1994 – initiatief van de Technische Geneeskundige Raad)

*Voorgeschiedenis*

*Werkgroep Klinische biologie van 8 september 2020*

*Voltaillige zitting TGR van 20 oktober 2020*

#### **OPDRACHT van de NATIONALE COMMISSIE ARTSEN-ZIEKENFONDSEN**

De Nationale Commissie Artsen-Ziekenfondsen wordt verzocht te beslissen over de overmaking van het ontwerp van koninklijk besluit (bijlage 1) aan de Commissie voor Begrotingscontrole en aan het Verzekeringscomité.

## BIJLAGE 1

### KONINKRIJK BELGIE

#### FEDERALE OVERHEIDSDIENST SOCIALE ZEKERHEID

**@ - Koninklijk besluit tot wijziging van artikel 33bis, § 1 en § 5, van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen**

Filip, Koning der Belgen,  
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen,  
Onze Groet.

Gelet op de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, artikel 35, § 1, vijfde lid, en § 2, eerste lid, 1°, gewijzigd bij de wet van 20 december 1995 en bij het koninklijk besluit van 25 april 1997, bekrachtigd bij de wet van 12 december 1997;

Gelet op de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen;

Gelet op het voorstel van de Technische geneeskundige raad, gedaan tijdens zijn vergadering van @;

Gelet op het advies van de Dienst voor geneeskundige evaluatie en controle van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering, gegeven op @;

Gelet op de beslissing van de Nationale commissie artsen-ziekenfondsen van @;

Gelet op het advies van de Commissie voor Begrotingscontrole, gegeven op @;

Gelet op de beslissing van het Comité van de verzekering voor geneeskundige verzorging

## ANNEXE 1

### ROYAUME DE BELGIQUE

#### SERVICE PUBLIC FEDERAL SECURITE SOCIALE

**@ - Arrêté royal modifiant l'article 33bis, § 1<sup>er</sup> et § 5, de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités**

Philippe, Roi des Belges,  
A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, l'article 35, § 1<sup>er</sup>, alinéa 5, et § 2, alinéa 1<sup>er</sup>, 1°, modifié par la loi du 20 décembre 1995 et par l'arrêté royal du 25 avril 1997, confirmé par la loi du 12 décembre 1997;

Vu l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités ;

Vu la proposition du Conseil technique médical formulée au cours de sa réunion du @ ;

Vu l'avis du Service d'évaluation et de contrôle médicaux de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité, donné le @ ;

Vu la décision de la Commission nationale médico-mutualiste du @ ;

Vu l'avis de la Commission de contrôle budgétaire, donné le @ ;

Vu la décision du Comité de l'assurance soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité du @ ;

van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering van @;

Gelet op het advies van de Inspecteur van Financiën, gegeven op @;

Gelet op de akkoordbevinding van de Staatssecretaris voor Begroting van @;

Gelet op advies @ van de Raad van State, gegeven op @, met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973;

Op de voordracht van de Minister van Sociale Zaken,

Vu l'avis de l'Inspecteur des Finances, donné le @ ;

Vu l'accord de la Secrétaire d'Etat au Budget, donné le @ ;

Vu l'avis @ du Conseil d'Etat, donné le @, en application de l'article 84, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, 2°, des lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973 ;

Sur la proposition du Ministre des Affaires sociales,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Artikel 1.** In artikel 33*bis* van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, laatstelijk gewijzigd bij het koninklijk besluit van 17 mei 2019, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

**Article 1<sup>er</sup>.** A l'article 33*bis* de l'annexe à l'arrêté royal du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, modifié en dernier lieu par l'arrêté royal du 17 mai 2019, les modifications suivantes sont apportées :

1° in paragraaf 1,

1° au paragraphe 1<sup>er</sup>,

a) wordt de omschrijving van de verstrekking 587834-587845 vervangen als volgt:

a) le libellé de la prestation 587834-587845 est remplacé par ce qui suit :

“Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuunglobuline zware keten gen bij patiënten met een chronische lymfatische leukemie.....B 8000

« Détermination du statut mutationnel et de l'usage des gènes de la partie variable des gènes des chaînes lourdes d'immunoglobulines chez des patients avec une leucémie lymphoïde chronique....B 8000

(Maximum 1) (Cumulregel 2) (Diagnoseregul 18)”;

(Maximum 1) (Règle de cumul 2) (Règle diagnostique 18) » ;

b) wordt na de verstrekking 587834-587845 de volgende toepassingsregel ingevoegd:

b) la règle d'application suivante est insérée après la prestation 587834-587845 :

“De verstrekking 587834-587845 mag slechts één keer in het leven van een patiënt aangerekend worden.”;

« La prestation 587834-587845 peut être attestée uniquement une seule fois au cours de la vie d'un patient. » ;

2° in paragraaf 5 wordt diagnoseregul 18 in de rubriek “Diagnoseregels” vervangen als volgt:

2° au paragraphe 5, la règle diagnostique 18 dans la rubrique « Règles diagnostiques » est remplacée par ce qui suit :

“18. De verstrekking 587834-587845 mag alleen worden aangerekend aan de ZIV bij

« 18. La prestation 587834-587845 peut être portée en compte à l'AMI uniquement chez des patients atteints d'une maladie active ou



patiënten met actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie.”.

avancée sans délétion 17p/mutation de TP53. ».

**Art. 2.** Dit besluit treedt in werking op de eerste dag van de tweede maand na die waarin het is bekendgemaakt in het *Belgisch Staatsblad*.

**Art. 2.** Le présent arrêté entre en vigueur le premier jour du deuxième mois qui suit celui de sa publication au *Moniteur belge*.

**Art. 3.** De minister bevoegd voor Sociale Zaken is belast met de uitvoering van dit besluit.

**Art. 3.** Le ministre qui a les Affaires sociales dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Gegeven te

Donné à

VAN KONINGSWEGE:  
De Minister van Sociale Zaken  
en Volksgezondheid,

PAR LE ROI :  
Le Ministre des Affaires sociales  
et de la Santé publique,

F. VANDENBROUCKE

**"Artikel 33bis. § 1. Moleculaire Biologische testen op menselijk genetisch materiaal."**

...

587812	587823	Bepalen van D variant door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Diagnoseregels 17)	B	3000
--------	--------	---	---	------

587834	587845	Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuunglobuline zware keten gen in de diagnostische investigatiefase van bij patiënten met een chronische lymfatische leukemie (Maximum 1) (Cumulregel 2) (Diagnoseregels 18)	B	8000
--------	--------	--	---	------

**De verstrekking 587834-587845 mag slechts één keer in het leven van een patiënt aangerekend worden.**

587856	587860	Opvolging van chimerismestatus van geselecteerde T-cellen na een allogene stamceltransplantatie door middel van een moleculair biologische methode (Maximum 1) (Cumulregel 3) (Diagnoseregels 11)	B	5000
--------	--------	--	---	------

...

**"§ 5. Om de in § 1 vermelde verstrekkingen te mogen aanrekenen moet aan de volgende voorwaarden zijn voldaan :"**

...

**"Diagnoseregels"**

...

17. De verstrekking 587812-587823 mag alleen aangerekend worden aan de ZIV bij serologische zwakke D die niet kon worden aangetoond met een moleculair biologische methode.

18. De verstrekking 587834-587845 mag alleen worden aangerekend aan de ZIV bij patiënten **van minder dan 65 jaar met actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie.**

19. De verstrekking 587871-587882 mag maximaal één maal per diagnostische investigatiefase worden aangerekend bij patiënten jonger dan 65 jaar met chronische lymfatische leukemie of multiple myeloom.

...

"25. De verstrekkingen 555354-555365, 555413-555424, 555435-555446 mogen alleen worden aangerekend door een HLA-laboratorium dat beschikt over een geldig EFI-certificaat voor de categorie orgaantransplantatie en over een Eurotransplant Tissue Typing Program dat formeel gelinkt is aan een erkend transplantatiecentrum. Dat HLA-laboratorium verbindt zich ertoe binnen een tijdspanne van twee jaar volgend op de inwerkingtreding van het koninklijk besluit van 27 september 2016 tot wijziging van het artikel 33bis van de bijlage bij het koninklijk besluit van 14 september 1984 tot vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen over een ISO15189-certificaat te beschikken."

# RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Openbare instelling opgericht bij de wet van 9 augustus 1963  
 TERVURENLAAN 211 - 1150 BRUSSEL

**Dienst voor geneeskundige verzorging**

Brussel, 30 november 2020

**Betreft :** **Financiële analyse van het actuaariaat:**  
 Nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen / artsen-specialisten  
 Wijziging artikel 33bis – CLL diagnostiek

Deze maatregel werd niet voorzien in de doelstelling 2020.

Het voorstel betreft de aanpassing van de volgende nomenclatuurcode in artikel 33 bis:

587834 – 587845: Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuunglobuline zware keten gen in de diagnostische investigatiefase van een chronische lymfatische leukemie (B8000)

Wordt:

587834 – 587845: Bepalen van de hypermutatiestatus en VH-gebruik van het productieve immuunglobuline zware keten gen bij patiënten met een chronische lymfatische leukemie (B8000)

Daarnaast wordt ook diagnoseregule 18 aangepast waardoor de leeftijdsbeperking tot -65-jarigen niet meer geldt, maar de patiënten wel een actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie dienen te hebben.

Deze aanpassingen zouden een verbetering betekenen voor CLL patiënten in het bepalen van hun prognose, de verdere opvolging van de patiënt en het bepalen van hun behandeling ongeacht hun leeftijd.

## Tarief 2020

	Codenummer		Honoraria 100%	Tegemoetkoming Ambulant		Tegemoetkoming Gehospitaliseerd		
	AMB	HOS		Rechthebbenden met voorkeurregeling	Rechthebbenden zonder voorkeurregeling	Rechthebbenden met voorkeurregeling	Rechthebbenden zonder voorkeurregeling	
B = 0,043655	<b>587834</b>	587845	B 8000	349,24	349,24	<b>340,56</b>	349,24	349,24

Ter informatie worden in onderstaande tabellen de geboekte uitgaven en gevallen weergegeven.

Nomnr A+H	Geboekte uitgaven					Vershil	Groei %
	2016	2017	2018	2019	2019 inc. LVZ	2019 inc. LVZ -2018	2019 inc. LVZ/ 2018
587834 - 587845	1.004,65	72.169,88	68.736,92	93.175,26	93.175,26	24.438,34	35,55

Nomnr A+H	Geboekte gevallen					Vershil	Groei %
	2016	2017	2018	2019	2019 inc. LVZ	2019 inc. LVZ -2018	2019 inc. LVZ/2018
587834 - 587845	3	216	204	276		72	35,29

De doelpopulatie voor dit voorstel zijn CLL patiënten met actieve of gevorderde ziekte zonder 17p deletie/TP53 mutatie en fit voor therapie. Volgens het Kankerregister zijn er 793 gevallen per jaar, waarvan 37% nooit een behandeling nodig hebben, 33% start met een behandeling binnen de 2 jaar en 30% van de patiënten starten een behandeling na een indolente periode van 2 tot >15 jaar (samen dus 63% behandelde patiënten). Het aantal patiënten met 17p del/TP53 mutatie bij diagnose en/of eerstelijnsbehandeling wordt geschat op ongeveer 10%.

Op basis van deze gegevens wordt een doelgroep bepaald van 450 patiënten bepaald.

Het aantal patiënten zonder 17p del/TP53 mutatie (90% van 793) waarvan 63% wordt behandeld komt op 450 gevallen op jaarbasis.

De laatste 3 jaren werden gemiddeld 232 patiënten op jaarbasis behandeld. Men houdt rekening met een 240 bijkomende gevallen op jaarbasis.

	Impact in EUR
Gevallen	240
Honorarium	349,24
<b>Totaal</b>	<b>83.817,60</b>

Het voorstel brengt een **maximale meerkost mee van 84 duizend euro.**