

m) Au § 8350200, l'inscription des spécialités suivantes est remplacée comme suit:

m) In § 8350200, wordt de inschrijving van de volgende specialiteiten vervangen als volgt:

| Dénomination / Benaming (Demandeur/Aanvrager) |                             |                            |                            |   |  |  |              |        |  |
|---|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|--|--|--------------|--------|--|
| Cat.  | Code                        | Conditionnements           | Verpakkingen               | Obs<br>Opm                                      | Prix<br>Prijs<br><i>ex-<br/>usine /<br/>buiten<br/>bedrijf</i> | Base<br>de<br>remb.<br>Basis v<br>tegem<br><i>ex-<br/>usine /<br/>buiten<br/>bedrijf</i> | I            | II     |  |
| SIMVAZET 10mg/20mg                            |                             | APOTEX                     |                            | (voir aussi chapitre: I / zie ook hoofdstuk: I) |  |  | ATC: C10BA02 |        |  |
| A-89  | 3682-671<br><b>3682-671</b> | 98 comprimés, 20 mg/ 10 mg | 98 tabletten, 20 mg/ 10 mg | G   | 40,59<br><b>29,95</b>  | 40,59<br><b>29,95</b>  | 0,00         | 0,00   |  |
| A-89 *  | 7721-467                    | 1 comprimé, 20 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 20 mg/ 10 mg     | G   | 0,3944   | 0,3944   |              |        |  |
| A-89 **                                       | 7721-467                    | 1 comprimé, 20 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 20 mg/ 10 mg     | G   | 0,3240   | 0,3240   |              |        |  |
| A-89 ***                                      | 7721-467                    | 1 comprimé, 20 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 20 mg/ 10 mg     | G   | 0,3680   | 0,3680   | 0,0000       | 0,0000 |  |
| SIMVAZET 10mg/40mg                            |                             | APOTEX                     |                            | (voir aussi chapitre: I / zie ook hoofdstuk: I) |  |  | ATC: C10BA02 |        |  |
| A-89  | 3682-655<br><b>3682-655</b> | 98 comprimés, 40 mg/ 10 mg | 98 tabletten, 40 mg/ 10 mg | G   | 40,59<br><b>29,95</b>  | 40,59<br><b>29,95</b>  | 0,00         | 0,00   |  |
| A-89 *  | 7721-475                    | 1 comprimé, 40 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 40 mg/ 10 mg     | G   | 0,3944   | 0,3944   |              |        |  |
| A-89 **                                       | 7721-475                    | 1 comprimé, 40 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 40 mg/ 10 mg     | G   | 0,3240   | 0,3240   |              |        |  |
| A-89 ***                                      | 7721-475                    | 1 comprimé, 40 mg/ 10 mg   | 1 tablet, 40 mg/ 10 mg     | G   | 0,3680   | 0,3680   | 0,0000       | 0,0000 |  |

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le 1<sup>er</sup> octobre 2019.

Bruxelles, le 10 septembre 2019.

M. DE BLOCK

Art. 2. Dit besluit treedt in werking op 1 oktober 2019.

Brussel, 10 september 2019.

M. DE BLOCK

SERVICE PUBLIC FEDERAL  
SECURITE SOCIALE

[C – 2019/14506]

10 SEPTEMBRE 2019. — Arrêté ministériel modifiant la liste jointe à l'arrêté royal du 1<sup>er</sup> février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques

La Ministre des Affaires sociales,

Vu la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, l'article 35bis, § 1<sup>er</sup>, alinéa 1<sup>er</sup>, inséré par la loi du 10 août 2001 et modifié en dernier lieu par la loi du 27 avril 2005, § 2, alinéa 3, inséré par la loi du 10 août 2001 et modifié en dernier lieu par la loi de 22 juin 2016, § 2bis, alinéa 1<sup>er</sup>, inséré par la loi du 13 décembre 2006, § 3, alinéa 8, inséré par la loi du 22 décembre 2003, § 8, quatrième alinéa, inséré par la loi du 19 décembre 2008, § 10, alinéa 5, inséré par la loi du 30 octobre 2018 et l'article 37, § 3, troisième alinéa, remplacé par la loi du 27 décembre 2005 et modifié par la loi du 13 décembre 2006 ;

Vu l'arrêté royal du 1<sup>er</sup> février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, l'article 130

Vu la proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments, émise le 2 juillet 2019 ;

Vu la proposition du secrétariat de la Commission de Remboursement des Médicaments, émise le 18 juin 2019 ;

Vu l'avis émis par l'inspecteur des finances, donné le 10 juillet 2019 ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'ensemble des spécialités reprises dans cet arrêté ministériel, le Ministre du Budget n'a pas marqué d'accord dans le délai de dix jours mentionné à l'article 35bis, § 15,

FEDERALE OVERHEIDSDIENST  
SOCIALE ZEKERHEID

[C – 2019/14506]

10 SEPTEMBER 2019. — Ministerieel besluit tot wijziging van de lijst gevoegd bij het koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten

De Minister van Sociale Zaken,

Gelet op de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, artikel 35bis, § 1, eerste lid, ingevoegd bij de wet van 10 augustus 2001 en laatstelijk gewijzigd bij de wet van 27 april 2005, § 2, derde lid, ingevoegd bij de wet van 10 augustus 2001 en laatstelijk gewijzigd bij de wet van 22 juni 2016, § 2bis, eerste lid, ingevoegd bij de wet van 13 december 2006, § 3, achtste lid, ingevoegd bij de wet van 22 december 2003, § 8, vierde lid, ingevoegd bij de wet van 19 december 2008, § 10, vijfde lid, ingevoegd bij de wet van 30 oktober 2018, artikel 35ter, § 1, zesde lid, ingevoegd bij de wet van 18 december 2016 en artikel 37, § 3, derde lid, vervangen bij de wet van 27 december 2005 en gewijzigd bij de wet van 13 december 2006 ;

Gelet op het koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, artikel 130

Gelet op de voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, uitgebracht op 2 juli 2019 ;

Gelet op de voorstel van het secretariaat van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, uitgebracht op 18 juni 2019 ;

Gelet op de advies van de inspecteur van financiën, gegeven op 10 juli 2019 ;

Overwegende dat, met betrekking tot alle specialiteiten vermeld in dit ministerieel besluit, door de Minister voor Begroting geen akkoord is verleend binnen een termijn van tien dagen, vermeld in artikel 35bis,

alinéa 2, de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, et qu'en application de cette disposition législative, les accords concernés sont par conséquent réputés avoir été donnés;

Vu les notifications aux demandeurs du 23 juillet 2019 ;

Vu l'avis n° 66.505/2 du Conseil d'Etat, donné le 4 septembre 2019, 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,

Arrête :

**Article 1<sup>er</sup>.** A l'annexe I de l'arrêté royal du 1<sup>er</sup> février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, tel qu'il a été modifié à ce jour, sont apportées les modifications suivantes:

1° au chapitre VIII-B :

a) au § 10008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

**Paragraphe 10008**

Ce paragraphe 10008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 1560000 du chapitre IV pour le remboursement de VESANOÏD dans la leucémie promyélocytaire aiguë. A titre transitoire, les autorisations § 1560000 qui ont été délivrées pour le VESANOÏD avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement d'une leucémie aiguë promyélocytaire, caractérisée par la translocation t(15;17) et la présence du gène de fusion de leucémie-promyélocytaire/récepteur de l'acide rétinolique-alpha (PML/RARalpha).

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) La confirmation du diagnostic de la leucémie aiguë promyélocytaire, ainsi que le suivi précis du traitement, doit être effectuée par la détection du gène de fusion PML/RARalpha. Le gène de fusion PML/RARalpha doit être démontré selon les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le remboursement peut déjà être accordé avant que les résultats du test de biologie moléculaire pour la détection de la mutation PML/RARalpha ne soient disponibles au moment du diagnostic à condition que le médecin spécialiste décrit au point c) :

- demande ce test au début du traitement,
- mets à disposition du médecin conseil les résultats de ce test dans le mois suivant le début du traitement, et
- sait que le traitement n'est plus remboursable si le gène de fusion PML/RARalpha ne peut pas être identifié.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste en médecine interne responsable du traitement porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique, ou par un médecin spécialiste responsable du traitement agrégé en pédiatrie ayant une compétence particulière en hématologie et oncologie pédiatrique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé sous "b" de l'annexe III du présent arrêté, et dont la durée de validité est limitée à une période maximum de 12 mois.

§ 15, lid 2, van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, gecoördineerd op 14 juli 1994, en dat de betrokken akkoorden dienvolgens met toepassing van die wetsbepaling wordt geacht te zijn verleend;

Gelet op de notificaties aan de aanvragers op 23 juli 2019;

Gelet op het advies nr 66.505/2 van de Raad van State, gegeven op 4 september 2019 met toepassing van artikel 84, § 1, eerste lid, 2°, van de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973,

Besluit :

**Artikel 1.** In de bijlage I bij het koninklijk besluit van 1 februari 2018 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, zoals tot op heden gewijzigd, worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1° in hoofdstuk VIII-B :

a) in § 10008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

**Paragraaf 10008**

Deze paragraaf 10008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 1560000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van Vesanoid bij acute promyélocytaire leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 1560000 voor Vesanoid die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een acute promyélocytaire leukemie, gekenmerkt door de translocatie t(15;17) en de aanwezigheid van het fusiegen promyélocytaire-leukemie/retinoïnezuur-receptor-alfa (PML/RARalfa).

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De bevestiging van de diagnose van de acute promyélocytaire leukemie, alsook de nauwkeurige opvolging van de behandeling, moet gebeuren door detectie van het PML/RARalfa fusiegen. Het PML/RARalfa fusiegen moet aangetoond worden in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De terugbetaling kan reeds worden toegestaan vooraleer bij diagnose de resultaten van de moleculair biologische test voor detectie van de PML/RARalfa mutatie beschikbaar zijn op voorwaarde dat de arts-specialist vermeld onder punt c) :

- deze test aanvraagt bij aanvang van de behandeling,
- de resultaten van deze test binnen de maand na aanvang van de behandeling aan de adviserend-arts ter beschikking stelt en
- weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt indien het PML/RARalfa fusiegen niet geïdentificeerd kan worden.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie, of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de pediatrie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de kinderhematologie en -oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Op grond van een omstandig verslag dat is opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende de machtiging uit waarvan het model is vastgesteld onder "b" van bijlage III van dit besluit en waarvan de geldigheidsduur tot een periode van maximum 12 maanden is beperkt.

Cette autorisation peut être renouvelée pour une seule période et unique de maximum de 12 mois sur base d'une demande motivée du médecin spécialiste décrit au point c).

b) au § 30108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30108

Ce paragraphe 30108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270100 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie myéloïde chronique pédiatrique. A titre transitoire, les autorisations § 8270100 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement d'un enfant jusqu'à l'âge de 18 ans compris, atteint de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive dans une des situations suivantes :

- leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention ;

- en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha;
- en phase accélérée ou en crise blastique ;

La présence du gène de fusion BCR/-ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies, et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de

Deze machtiging kan eenmalig verlengd worden voor een periode van maximum 12 maanden op basis van een gemotiveerde aanvraag door de arts-specialist vermeld onder punt c).

b) in § 30108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30108

Deze paragraaf 30108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270100 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij pediatrie chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270100 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een kind tot en met de leeftijd van 18 jaar, met Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie in één van de volgende situaties:

- nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie, voor wie beenmergtransplantatie niet als eerste lijnsbehandeling wordt beschouwd;

- in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie;
- in de acceleratiefase of in de blastaire crisis;

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan alle voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel

l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

c) au § 30208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30208

Ce paragraphe 30208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270200 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie myéloïde chronique adulte nouvellement diagnostiquée. A titre transitoire, les autorisations § 8270200 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia (BCR/-ABL1) positive nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.

La présence du gène de fusion BCR/-ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/-ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aangevoerd met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee aan om de dosologie te verhogen.

c) in § 30208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30208

Deze paragraaf 30208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van Imatinib bij nieuw gediagnosticeerde adulte chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270200 voor Imatinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie voor wie beenmergtransplantatie niet als eerste lijnsbehandeling wordt beschouwd.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoont dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de dosologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale dosologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aangevoerd met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de dosologie te verhogen.

d) au § 30308, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30308

Ce paragraphe 30308 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270300 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie myéloïde chronique adulte après échec de l'interféron alpha. A titre transitoire, les autorisations § 8270300 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') La spécialité fait l'objet d'un remboursement si il s'agit d'un bénéficiaire, déjà traité avec imatinib non remboursé, dans le cadre d'études cliniques, pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique, avec chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene), mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction), chez un bénéficiaire, âgé de 18 ans ou plus, et qui n'a pas développé de résistance et/ ou d'intolérance à l'imatinib. En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a'') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à

d) in § 30308, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30308

Deze paragraaf 30308 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270300 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij adulte chronische myeloïde leukemie na falen van interferon-alfa. Ten titel van overgangmaatregel kunnen machtigingen § 8270300 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/-ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien het een rechthebbende betreft, die reeds behandeld werd met niet-vergoedbare imatinib, in het kader van klinische studies, voor de behandeling van een chronische myeloïde leukemie met een Philadelphia chromosoom (aanwezigheid van BCR/ABL1 breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) aangetoond met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction), voor een rechthebbende van 18 jaar of ouder, en die geen resistentie en/of intolerantie heeft ontwikkeld aan imatinib. In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/-ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a'') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het

celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

e) au § 30408, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30408

Ce paragraphe 30408 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270400 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie myéloïde chronique adulte en crise blastique. A titre transitoire, les autorisations § 8270400 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphia (BCR/ABL1) positive en crise blastique.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point b), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c) En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aange- toond met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

e) in § 30408, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30408

Deze paragraaf 30408 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270400 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij adulte chronische myeloïde leukemie in de blastaire crisis. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270400 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie in de blastaire crisis.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt b), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aange- toond met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

f) au § 30508, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30508

Ce paragraphe 30508 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270500 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie myéloïde chronique adulte en phase accélérée. A titre transitoire, les autorisations § 8270500 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive en phase accélérée.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par un le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c) En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

g) au § 30608, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30608

Ce paragraphe 30608 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270600 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique. A titre transitoire, les autorisations § 8270600 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant

f) in § 30508, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30508

Deze paragraaf 30508 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270500 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij adulte chronische myeloïde leukemie in de acceleratiefase. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270500 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve chronische myeloïde leukemie in de acceleratiefase.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoont dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

g) in § 30608, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30608

Deze paragraaf 30608 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270600 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij pediatrie acute lymfoblasten leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270600 voor IMATINIB die afgeleverd

l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement des enfants jusqu'à l'âge de 18 ans compris atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a)* avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b)* Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c)* Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

*d)* Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c)* conserve le rapport dans son dossier.

*e)* Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

*f)* Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

*g)* Sur base d'un rapport circonstancié établi par un le médecin spécialiste décrit au point *c)*, qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point *a)*, et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point *e)*, et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

*h)* Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point *c)*. En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

*h)* au § 30708, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30708

Ce paragraphe 30708 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270700 du chapitre IV pour le remboursement de IMATINIB dans la leucémie aiguë lymphoblastique adulte nouvellement diagnostiquée. A titre transitoire, les autorisations § 8270700 qui ont été délivrées pour le IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van kinderen tot en met de leeftijd van 18 jaar met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve acute lymfoblastaire leukemie geïntegreerd met chemotherapie.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)* voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b)* De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c)* De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

*d)* Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c)* wordt bijgehouden in het dossier.

*e)* Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

*f)* De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

*g)* Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt *c)*, dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)*, en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt *e)*, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

*h)* De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt *c)*. Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aange-toond met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee aan om de posologie te verhogen.

*h)* in § 30708, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30708

Deze paragraaf 30708 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270700 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij nieuw gediagnosticeerde adulte acute lymfoblasten leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270700 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.



a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

h') au § 30808, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30808

Ce paragraphe 30808 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8270800 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans la leucémie aiguë lymphoblastique adulte réfractaire ou en rechute. A titre transitoire, les autorisations § 8270800 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement en monothérapie de patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie (BCR/ABL1) positive réfractaire ou en rechute.

La présence du gène de fusion BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) doit être mis en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (polymérase chain reaction). En cas de discordance

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve acute lymfoblastaire leukemie geïntegreerd met chemotherapie.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR-ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt b), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond met PCR analyse in perifere bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

h') in § 30808, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30808

Deze paragraaf 30808 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8270800 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij recidiverende of refractaire adulte acute lymfoblasten leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270800 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld onder deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling in monotherapie van volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1) positieve acute lymfoblastaire leukemie.

De aanwezigheid van BCR/ABL1 (breakpoint cluster region/Abelson) fusiegen moet aangetoond zijn met cytogenetische analyse en met PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de

entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

f) Sur base d'un rapport circonstancié établi par un le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

g) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). En outre, le médecin spécialiste démontre la persistance de la réponse cytogénétique au traitement par imatinib par une diminution du pourcentage absolu de cellules Philadelphia positives dans la moelle par rapport à celui mesuré préalablement au traitement ou par diminution de l'expression du gène de fusion BCR/ABL1 par analyse PCR dans le sang périphérique. Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

h) au § 30908, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 30908

Ce paragraphe 30908 du chapitre VIII partiellement remplace le paragraphe 8270900 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans les néoplasmes myéloïdes/lymphatiques avec éosinophilie. A titre transitoire, les autorisations § 8270900 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations. Le paragraphe 8270900 du chapitre IV est maintenu pour le dermatofibrosarcome.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre de chez les patients adultes dans une des situations suivantes :

- syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associé à des réarrangements du gène du platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) ;

- syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

f) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoonde dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

g) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). Bovendien toont de arts-specialist de persistentie van de cytogenetische respons op de behandeling met imatinib aan via de vermindering van het absolute percentage van de Philadelphia positieve cellen in het beenmerg ten opzichte van deze gemeten voor de behandeling ofwel via een daling van de expressie van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond met PCR analyse in perifeer bloed. De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

h) in § 30908, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 30908

Deze paragraaf 30908 van hoofdstuk VIII vervangt gedeeltelijk paragraaf 8270900 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij myeloïde/lymfatische neoplasmata met eosinophilie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8270900 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen. De paragraaf 8270900 van hoofdstuk IV blijft behouden voor dermatofibrosarcoma.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten in één van de volgende situaties:

- myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekte geassocieerd met herschikkingen van het platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gen;

- hypereosinofiel syndroom in een gevorderd stadium en/of chronische eosinofiele leukemie met FIP1L1-PDGFRalpha herschikking.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) Réarrangement de PDGFR $\alpha$  ou PDGFR $\beta$  doit être démontrée par un test qui remplit les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum, conforme aux dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques (RCP) du produit concerné.

f) Le remboursement simultané avec d'autres inhibiteurs de protéine-tyrosine kinase (groupe de remboursement A-65) n'est jamais autorisé.

g) Sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin spécialiste décrit au point c), qui démontre que le patient remplit les conditions figurant au point a), et qui mentionne la justification de la posologie et le nombre de conditionnements souhaités, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire la ou les attestations dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximum visée au point e), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

h) Les autorisations de remboursement peuvent être prolongées pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum, sur base chaque fois d'un rapport motivé du médecin spécialiste décrit au point c). Le cas échéant, les motifs de l'augmentation de la dose doivent être fournis.

h''') au § 31008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 31008

Ce paragraphe 31008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 2590000 du chapitre IV pour le remboursement d'IMATINIB dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. A titre transitoire, les autorisations § 2590000 qui ont été délivrées pour l'IMATINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) maligne Kit (CD 117) positive en l'absence de la mutation de résistance PDGFRA D842V dans une des situations suivantes :

a1) Situation adjuvante et postopératoire, présentant en outre un risque élevé de rechute défini selon les critères modifiés du NIH publiés dans Human Pathology 2008, uniquement pour une période maximale de 3 ans à partir de l'année de l'intervention chirurgicale pour la tumeur GIST

a2) Situation non résecable et/ou métastatique

a3) Situation particulière de a1) et a2) : le patient présente une rechute de GIST sous la prise adjuvante de l'imatinib

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'absence de la mutation de résistance PDGFRA D842V doit être démontrée par un test qui remplit les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

b) De PDGFR $\alpha$  of PDGFR $\beta$  herschikking moet aangetoond zijn door een test die voldoet aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie, overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betreffende specialiteit zijn vermeld.

f) De gelijktijdige vergoeding met andere proteïne-tyrosine kinase inhibitoren (vergoedingsgroep A-65) wordt nooit toegestaan.

g) Op basis van een uitvoerig verslag opgemaakt door de arts-specialist vermeld onder punt c), dat aantoont dat de patiënt voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt a), en dat de posologie verantwoordt en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het of de attesten uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is in functie van de maximale posologie, aangehaald onder punt e), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 6 maanden.

h) De toestemmingen voor vergoeding kunnen verlengd worden voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden, telkens op basis van een gemotiveerd verslag van de arts-specialist vermeld onder punt c). De arts-specialist deelt zo nodig de redenen mee om de posologie te verhogen.

h''') in § 31008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 31008

Deze paragraaf 31008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 2590000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van IMATINIB bij gastrointestinale stromale tumoren. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 2590000 voor IMATINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met Kit (CD 117) positieve maligne gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) in afwezigheid van de resistentie mutatie PDGFRA D842V in één van de volgende situaties:

a1) postoperatief-adjuvant met bovendien een hoog risico op herhal berekend volgens de modified NIH-criteria uit Human Pathology 2008, gedurende maximaal 3 jaar vanaf het jaar van de resectie van GIST

a2) niet-reseceerbaar en/of gemetastaseerd

a3) bijzondere situatie van a1) en a2): de patiënt hervalt van GIST tijdens de adjuvante inname van imatinib.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De afwezigheid van de resistentie mutatie PDGFRA D842V moet aangetoond zijn door een test die voldoet aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en gastro-entérologie ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte de la posologie maximale remboursable de 400 mg par jour dans les situations a1) et a2) et de 800 mg par jour dans la situation a3).

f) Le remboursement simultané de la spécialité à base d'imatinib le sunitinib (chapitre IV § 4130100 concernant la tumeur GIST) ou avec une spécialité à base de régorafénib (chapitre IV § 7550000 concernant la tumeur GIST) n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, dûment complété et signé par le médecin spécialiste décrit sous point c), qui ainsi atteste:

1. que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies avant l'initiation du traitement ;

2. qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte :

- d'une posologie maximale de 400 mg par jour dans les situations décrites sous points a1) et a2) ; et
- d'une posologie maximale de 800 mg par jour dans la situation décrite sous point a3) ; et
- qu'à cette fin, il mentionne la posologie et le nombre de conditionnements souhaités ;

3. que la tumeur GIST ne présente pas la mutation résistante PDGFRA D842V ;

4. qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée au moment de la demande.

Sur la base du formulaire de demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin spécialiste décrit sous point c), le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité à 12 pour les situations a1) et a2) et limité à 24 dans la situation a3), et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 12 mois.

h) Cette autorisation de remboursement peut être prolongée à terme par périodes de 12 mois maximum chaque fois, selon la situation suivante :

a1) au maximum 2 prolongations pour 12 conditionnements au maximum

a2) prolongations pour 12 conditionnements au maximum

a3) prolongations pour 24 conditionnements au maximum,

sur base chaque fois d'un formulaire de demande lors de la prolongation, dont le modèle est repris figure à l'annexe A du présent paragraphe, dûment complété et signé par le médecin spécialiste décrit sous point c) a qui

- confirme que la prolongation du traitement par imatinib est pertinente sur le plan clinique

- mentionne la posologie et le nombre de conditionnements souhaités

- s'engage à tenir à disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée.

Sur la base du formulaire de demande lors de la prolongation dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin spécialiste décrit sous point c), le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements autorisés est limité à 12 pour les situations a1) et a2) et limité à 24 dans la situation a3) et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 12 mois.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de gastro-enterologie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de maximaal vergoedbare dagdosis in de situaties a1) en a2) van 400 mg en in de situatie a3) van 800 mg.

f) De gelijktijdige vergoeding van de specialiteit op basis van imatinib met sunitinib (hoofdstuk IV § 4130100 met betrekking tot GIST) of met een specialiteit op basis van regorafénib (hoofdstuk IV § 7550000 met betrekking tot GIST) wordt nooit toegestaan

g) De vergoeding hangt af van het voorafgaand ter beschikking stellen aan de adviserend-arts van een aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, volledig ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

1. dat alle voorwaarden vermeld in punt a) vervuld zijn voor de aanvang van de behandeling;

2. dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt :

- met een maximale dosis van 400 mg per dag in de situaties vermeld onder punten a1) en a2); en
- met een maximale dosis van 800 mg per dag in de situatie vermeld onder punt a3); en
- dat hij/zij zich met het oog daarop de posologie en het aantal gewenste verpakkingen vermeldt;

3. dat de GIST-tumor niet de resistente mutatie PDGFRA D842V bezit;

4. dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken, waaruit blijkt dat de betrokken patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt op het moment van de aanvraag, ter beschikking te houden.

Op basis van het aanvraagformulier waarvan het model als bijlage A van deze paragraaf is opgenomen en dat de arts-specialist vermeld onder punt c) volledig invult en ondertekent, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is tot 12 in de situaties a1) en a2) en tot 24 in de situatie a3), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 12 maanden.

h) De machtiging voor vergoeding kan als volgt verlengd worden telkens voor nieuwe perioden van maximum 12 maanden per situatie:

a1) maximaal 2 verlengingen met maximaal 12 verpakkingen

a2) verlengingen met maximaal 12 verpakkingen

a3) verlengingen met maximaal 24 verpakkingen,

op basis telkens van het aanvraagformulier bij verlenging waarvan het model als bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, volledig ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor:

- bevestigt dat de verderzetting van imatinib klinisch pertinent is

- de posologie en het gewenste aantal verpakkingen vermeldt

- zich er toe verbindt om het bewijsmateriaal, waaruit blijkt dat de betrokken patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt, ter beschikking te houden van de adviserend-arts.

Op basis van het aanvraagformulier bij verlenging waarvan het model als bijlage A van deze paragraaf is opgenomen en dat de arts-specialist vermeld onder punt c) volledig invult en ondertekent, reikt de adviserend-arts aan de rechthebbende het attest uit waarvan het model vastgesteld is onder "e" van bijlage III van dit besluit, waarvan het aantal toegelaten verpakkingen beperkt is tot 12 in de situaties a1) en a2) en tot 24 in de situatie a3), en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een maximale periode van 12 maanden.

i) au § 40208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 40208

Ce paragraphe 40208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 3480000 du chapitre IV pour le remboursement de TRISENOX dans la leucémie promyélocytaire aiguë. A titre transitoire, les autorisations § 3480000 qui ont été délivrées pour le TRISENOX avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée pour l'induction de la rémission et de la consolidation chez des patients adultes en rechute/état réfractaire de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et du gène de fusion 'Pro-Myelocytic Leukemia/Retinoic Acid-Receptor-alpha (PML/RARalpha). Lors d'un traitement antérieur, un rétinoïde doit avoir été administré et une chimiothérapie doit avoir eu lieu.

Lorsqu'une rémission hématologique ne peut pas être démontrée après le traitement d'induction, la spécialité ne fait pas l'objet d'un remboursement pour le traitement de consolidation. La rémission hématologique est obtenue en présence de moins de 5% de blastes et d'absence de promyélocytes anormaux dans la moelle osseuse, à la restauration du taux des neutrophiles à  $> 1,0 \times 10^9/L$ , à la restauration du taux des plaquettes à  $> 100 \times 10^9/L$  et en cas d'indépendance des transfusions de globules rouges.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le diagnostic de la leucémie aiguë promyélocytaire doit avoir été confirmé par la détection du gène de fusion PML/RARalpha, selon les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste en médecine interne responsable du traitement porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique, ou par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en pédiatrie ayant une compétence particulière en hématologie et oncologie pédiatrique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 0,15 mg/kg/jour et d'un maximum de 50 perfusions pendant le traitement d'induction et d'un maximum de 25 perfusions pendant le traitement de consolidation.

f) Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil du protocole avec les résultats des analyses demandées, et, dans tous les cas, d'un rapport médical mentionnant les éléments permettant le diagnostic et décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats de laboratoire(s), nature(s) du/des traitement(s) administrés), accompagné d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, dûment complété et signé par le médecin-spécialiste décrit sous point c), qui ainsi atteste

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;
- qu'il/elle s'engage à mentionner les éléments relatifs au diagnostic ;
- qu'il/elle s'engage à mentionner les éléments permettant :
- d'identifier l'hôpital auquel il/elle est attaché ;
- d'identifier le pharmacien hospitalier, qui collabore avec l'hôpital identifié;

i) in § 40208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 40208

Deze paragraaf 40208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 3480000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van TRISENOX bij acute promyelocytair leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 3480000 voor TRISENOX die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als zij wordt toegediend voor het induceren van remissie en consolidatie bij volwassen patiënten met recidiverende/refractaire acute promyelocytair leukemie (APL), gekenmerkt door de aanwezigheid van de translocatie t(15;17) en van het fusiegen promyelocytairleukemie-/retinoïnezuur-receptor-alfa (PML/RARalfa). Tijdens een eerdere behandeling moet een retinoïde stof zijn toegediend en chemotherapie hebben plaatsgehad.

In het geval dat bij de patiënt na de inductiebehandeling geen hematologische remissie aangetoond kan worden komt de specialiteit niet in aanmerking voor vergoeding voor de consolidatiebehandeling. Hematologische remissie is bereikt bij aanwezigheid van minder dan 5% blasten en afwezigheid van abnormale promyelocyten in het beenmerg, bij herstel van het neutrofielenniveau naar  $> 1,0 \times 10^9/L$ , bij herstel van het trombocytenniveau naar  $> 100 \times 10^9/L$  en bij onafhankelijkheid van transfusies van rode bloedcellen.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De diagnose van de acute promyelocytair leukemie moet bevestigd geweest zijn door detectie van het PML/RARalfa fusiegen, in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie, of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de pediatrie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de kinderhematologie en oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 0,15 mg/kg/dag en, tijdens de inductiebehandeling, met een maximum van 50 infusies en, tijdens de consolidatiebehandeling, met een maximum van 25 infusies

f) De vergoeding hangt af van het voorafgaand ter beschikking stellen aan de adviserend-arts van het protocol met de resultaten van de gevraagde analyses, en, in alle gevallen, van een medisch verslag dat de elementen vermeldt die toelaten de diagnose te stellen en dat de vroegere en recente evolutie van de aandoening (laboresultaten, aard van de behandeling(en)) chronologisch beschrijft, alsook het aanvraagformulier waarvan het model overgenomen is in bijlage A van de huidige paragraaf, volledig ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de elementen die betrekking hebben op de diagnosestelling te vermelden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de elementen te vermelden die toelaten:
- het boven vermeld ziekenhuis te identificeren waaraan hij/zij verbonden is;
- de betrokken ziekenhuisapotheker te identificeren, die samenwerkt met het vermelde ziekenhuis;

- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il/elle dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé, ou qu'il/elle s'engage à discuter le plus rapidement possible le cas dans le cadre d'une COM et d'inclure le rapport de la COM qui a marqué son accord pour le traitement par TRISENOX dans le dossier médical ;

- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 0,15 mg/kg/jour et d'un maximum de 50 perfusions pendant le traitement d'induction et d'un maximum de 25 perfusions pendant le traitement de consolidation ;

- qu'il/elle s'engage à collaborer, en application du point g) ci-dessous, à l'enregistrement et la collecte des données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné ;

- qu'il/elle s'engage à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse hématologique pendant et à la fin du traitement d'induction et par une analyse de la réponse moléculaire pendant et à la fin du traitement de consolidation ;

- qu'il/elle sait que le traitement de consolidation n'est pas remboursable lorsqu'une rémission hématologique ne peut pas être démontrée après le traitement d'induction, dans laquelle une rémission hématologique est définie comme la présence de moins de 5% de blastes et l'absence de promyélocytes anormaux dans la moelle osseuse, la restauration du taux des neutrophiles à  $> 1,0 \times 10^9 /L$  et la restauration du taux des plaquettes à  $> 100 \times 10^9 /L$ .

g) En application de la procédure visée aux articles 7, 8, 9 de l'Arrêté Royal du 6 décembre 2018 relatif au remboursement des médicaments orphelins et des spécialités pharmaceutiques remboursables dans le cadre d'une maladie rare, le remboursement est autorisé par le médecin-conseil pour une période totale de maximum 4 mois, pendant laquelle seront administrés un traitement d'induction de maximum 50 jours et, en cas de rémission hématologique, un traitement de consolidation de maximum 5 semaines. Sans préjudice des dispositions prévues par la procédure susvisée, le médecin-conseil, en cas de décision positive:

1. attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification du bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur ainsi que les dates de début et de fin de période autorisée.

2. communique au médecin-spécialiste décrit sous point c) le numéro unique attribué à son patient, ainsi que les dates de début et de fin de la période autorisée.

3. communique au pharmacien hospitalier visé au point f). 3ième tiret ci-dessus, un document sur lequel figure l'identification du bénéficiaire et du médecin-spécialiste demandeur, avec les dates de début et de fin de la période autorisée.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien hospitalier dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une copie du document visé au point g) 3. ci-dessus. A cet effet, le pharmacien hospitalier dispensateur doit joindre une copie du document visé au point g) 3. à la facture intégrale individuelle du patient concerné.

i) Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription de la spécialité pharmaceutique, le remboursement de la spécialité est accordé pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

j) au § 50108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 50108

Ce paragraphe 50108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 3730300 du chapitre IV pour le remboursement d'erlotinib comme traitement de première ligne dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. A titre transitoire, les

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt, of dat hij/zij zich ertoe verbindt om zo snel mogelijk de casus te bespreken binnen een MOC en het rapport van het MOC dat het akkoord geeft voor de behandeling met TRISENOX op te nemen in het medisch dossier;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 0,15 mg/kg/dag en tijdens de inductie-behandeling met een maximum van 50 infusies en tijdens de consolidatiebehandeling met een maximum van 25 infusies;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om, in toepassing van punt g) hieronder, mee te werken aan de registratie en verzameling van de gecodeerde gegevens met betrekking tot de evolutie en uitkomst van de betrokken patiënt;

- dat hij/zij zich er toe verbindt de behandeling nauwkeurig op te volgen door bepaling van de hematologische respons gedurende en op het einde van de inductiebehandeling en door bepaling van de moleculaire respons gedurende en op het einde van de consolidatiebehandeling;

- dat hij/zij weet dat de consolidatiebehandeling niet vergoed wordt indien bij de patiënt na de inductiebehandeling geen hematologische remissie aangetoond kan worden, waarbij hematologische remissie gedefinieerd wordt als de aanwezigheid van minder dan 5% blasten en afwezigheid van abnormale promyélocyten in het beenmerg, herstel van het neutrofielenniveau naar  $> 1,0 \times 10^9 /L$  en herstel van het trombocytenniveau naar  $> 100 \times 10^9 /L$ .

g) In toepassing van de procedure bedoeld in de artikels 7, 8, 9 van het Koninklijk Besluit van 6 december 2018 betreffende de vergoeding van weesgeneesmiddelen en van de farmaceutische specialiteiten die in het kader van een zeldzame ziekte vergoedbaar zijn, wordt de vergoeding toegestaan door de adviserend-arts voor een totale periode van maximum 4 maanden, gedurende dewelke een inductie-behandeling van maximum 50 dagen en, in geval van hematologische remissie, een consolidatiebehandeling van maximum 5 weken zullen toegediend worden. Ongeacht de voorziene beschikkingen door bovenstaande procedure, zal de adviserend-arts, in geval van een positieve beslissing:

1. aan de betreffende rechthebbende een specifiek en uniek nummer verlenen dat zodanig gecodeerd is dat de identificatie van de rechthebbende door derden onmogelijk is. Dit nummer moet de identificatie van de verzekeringsinstelling bevatten alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.

2. aan de arts-specialist, vermeld onder punt c), het uniek nummer toegekend aan zijn patiënt meedelen, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.

3. aan de ziekenhuisapotheker, bedoeld in punt f) 3e streepje hierboven, een document bezorgen dat de identificatie van de rechthebbende en de aanvragende arts-specialist bevat, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.

h) De vergoeding kan slechts toegekend worden indien de betrokken ziekenhuisapotheker, voorafgaand aan de aflevering, een kopie van het document bezit bedoeld onder punt g) 3. hierboven. Met het oog hierop moet de afleverende ziekenhuisapotheker een kopie van het document bedoeld onder punt g) 3. hechten aan de globale individuele factuur van de betrokken patiënt.

i) Teneinde de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen toe te laten haar taken uit te voeren zoals bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet, meer bepaald een verdere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteit, wordt de vergoeding van de specialiteit toegestaan voor zover de gecodeerde gegevens over de evolutie en uitkomst van rechthebbenden die deze vergoeding ontvangen, geregistreerd worden en voorwerp van een evaluatie kunnen worden. De modaliteiten eigen aan de aard van de gegevens, de registratie, de verzameling en de evaluatie worden vastgelegd door de Minister op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, na advies van de Commissie over de bescherming van de privé-sfeer

j) in § 50108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 50108

Deze paragraaf 50108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 3730300 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van erlotinib als eerstelijnsbehandeling bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen

autorisations § 3730300 qui ont été délivrées pour le TARCEVA avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients dont la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a)* avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b)* La mutation activatrice de l'EGFR a été démontrée selon les dispositions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c)* Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

*d)* Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c)* conserve le rapport dans son dossier.

*e)* Tous les patients doivent être évalués après 8 semaines. Si le CT-Scan ou l'IRM montre une augmentation de la masse tumorale correspondant au moins à la définition d'une maladie en progression, le traitement n'est plus remboursable. A partir de cette évaluation et durant toute la durée du traitement, de nouvelles évaluations par CT-Scan ou IRM seront effectuées toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige.

*f)* Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c)*, qui ainsi atteste :

- que le patient répond aux critères requis pour l'instauration du traitement (voir point *a)* ou s'il s'agit d'une continuation de traitement, que les éléments relatifs à l'évolution du patient et surtout la confirmation par imagerie médicale (CT-scan ou IRM) de l'absence de progression, sont présents;

- que la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation par imagerie médicale appropriée après les premières 8 semaines et après, toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par erlotinib ;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

*g)* Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *f)*.

*k)* au § 50208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 50208

Ce paragraphe 50208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 3730200 du chapitre IV pour le remboursement de erlotinib comme traitement de maintenance dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. A titre transitoire, les autorisations § 3730200 qui ont été délivrées pour le TARCEVA avant

machtigingen § 3730300 voor Tarceva die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie in het kader van de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom van wie de tumor een activerende mutatie van de EGFR vertoont.

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)* voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b)* De activerende EGFR mutatie werd aangetoond in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c)* De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

*d)* Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c)* wordt bijgehouden in het dossier.

*e)* Alle patiënten moeten na 8 weken geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei minstens overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, wordt de behandeling niet meer vergoed. Vanaf deze evaluatie en zolang de behandeling behouden wordt, zullen er minstens om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, nieuwe evaluaties met onder andere CT scan of MRI plaatsvinden.

*f)* De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c)* die daardoor verklaart:

- dat de patiënt beantwoordt aan de criteria vereist bij het begin van de behandeling (zie punt *a)* of wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, dat de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt, meer bepaald de overtuigende medische beeldvorming (CT-scan of MRI) die het ontbreken van progressie aantoont, aanwezig zijn;

- dat de tumor een activerende EGFR mutatie vertoont;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om tijdens de behandeling met erlotinib een evaluatie door middel van een aangepaste medische beeldvorming uit te voeren na de eerste 8 weken en daaropvolgend om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist;

- dat hij/zij is weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

*g)* De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *f)*.

*k)* au § 50208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes: *k)* in § 50208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 50208

Deze paragraaf 50208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 3730200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van erlotinib als onderhoudsbehandeling bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 3730200 voor Tarceva die afgeleverd zijn vóór het in

l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients dont la maladie ne montre plus de signe de progression après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine et dont la tumeur présente une mutation activante de l'EGFR

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) La mutation activatrice de l'EGFR a été démontrée selon les conditions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Tous les patients doivent être évalués après 8 semaines. Si le CT-Scan ou l'IRM montre une augmentation de la masse tumorale correspondant au moins à la définition maladie en progression, le traitement n'est plus remboursable. A partir de cette évaluation et durant toute la durée du traitement, de nouvelles évaluations par CT-Scan ou IRM seront effectuées toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige.

f) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que le patient répond aux critères requis pour l'instauration du traitement (voir point a) ou s'il s'agit d'une continuation de traitement, que les éléments relatifs à l'évolution du patient et surtout la confirmation par imagerie médicale (CT-scan ou IRM) de l'absence de progression, sont présents;

- que la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation par imagerie médicale appropriée après les premières 8 semaines et après, toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par erlotinib ;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

g) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point f).

l) au § 60008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 60008

Ce paragraphe 60008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 3760200 du chapitre IV pour le remboursement de cetuximab dans le cancer colorectal métastaté. A titre transitoire, les autorisations § 3760200 qui ont été délivrées pour l'ERBITUX avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie voorin het kader van de onderhoudsbehandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom die geen teken van progressieve ziekte meer vertonen na 4 cycli van standaard platinum-bevallende eerstelijnschemotherapie en van wie de tumor een activerende mutatie van de EGFR vertoont

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De activerende EGFR mutatie werd aangetoond in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Alle patiënten moeten na 8 weken geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei minstens overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, wordt de behandeling niet meer vergoed. Vanaf deze evaluatie en zolang de behandeling behouden wordt, zullen er minstens om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, nieuwe evaluaties met onder andere CT scan of MRI plaatsvinden.

f) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat de patiënt beantwoordt aan de criteria vereist bij het begin van de behandeling (zie punt a) of wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, dat de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt, meer bepaald de overtuigende medische beeldvorming (CT-scan of MRI) die het ontbreken van progressie aantoon, aanwezig zijn;

- dat de tumor een activerende EGFR mutatie vertoont;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om tijdens de behandeling met erlotinib een evaluatie door middel van een aangepaste medische beeldvorming uit te voeren na de eerste 8 weken en daaropvolgend om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

l) au § 60008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes: l) in § 60008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 60008

Deze paragraaf 60008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 3760200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van cetuximab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 3760200 voor ERBITUX die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.



a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement du cancer colorectal métastaté dont les gènes RAS (du KRAS et du NRAS) sont non mutés.

Le remboursement peut être accordé :

1. pour le traitement en première ligne si la spécialité est administrée en association avec la combinaison FOLFIRI ou FOLFOX ;

2. pour le traitement en deuxième ligne si la spécialité est administrée en association avec l'irinotécan après échec d'un traitement avec la combinaison FOLFOX ;

3. pour le traitement en association avec l'irinotécan des patients qui ont déjà été traités, et avec de l'oxaliplatine et avec de l'irinotécan, et dont la tumeur s'est avérée réfractaire ou résistante à l'irinotécan (résistant étant défini comme une reprise de la progression dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement). Le patient à l'instauration du traitement par cetuximab doit répondre aux critères suivants :

- bilirubine totale < ou = 1.5 x ULN (Upper Limit of Normal);

- bonne tolérance à l'irinotécan à une dose minimum de 110 mg/m<sup>2</sup> (toutes les 2 semaines) pendant le traitement précédent;

- Karnofsky performance status > ou = 80;

4. pour le traitement en monothérapie de patients qui ont déjà été traités, et avec de l'oxaliplatine et avec de l'irinotécan, et qui ne peuvent plus être traités avec de l'irinotécan.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Les tests RAS doivent remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associées à une spécialité pharmaceutique. Une copie du résultat de l'analyse moléculaire qui démontre que les gènes RAS des cellules tumorales ne sont pas mutés (= Wild-Type du KRAS et du NRAS), sera jointe à la première demande.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en gastro-entérologie ayant une compétence particulière en oncologie ou en oncologie médicale.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre remboursable de vials de 500 mg est limité à un par administration, pour autant que la surface corporelle du patient soit inférieure ou égale à 1,8 m<sup>2</sup>. Dans le cas où la surface corporelle du patient est supérieure à 1,8 m<sup>2</sup>, le nombre remboursable de vials de 500 mg est limité à 2 par administration.

f) Tous les patients doivent être évalués au cours de la 6ème semaine après le début du traitement. Si le CT-Scan ou l'IRM montre une augmentation de la masse tumorale correspondant au moins à la définition de maladie en progression, le traitement doit être arrêté (définition selon les critères RECIST d'une maladie en progression: augmentation de 20 % ou plus de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions de référence par rapport à la valeur de cette somme avant traitement). Une réévaluation de la maladie doit être effectuée au cours de la 12ème semaine et de la 18ème semaine, et ensuite au moins tous les 2 mois.

Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

g) Le remboursement est conditionné par la fourniture au pharmacien hospitalier concerné d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, complété, daté et signé par le médecin spécialiste décrit au point c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gemetastaseerd colorectaal carcinoom waarvan de RAS genen (KRAS en NRAS) niet-gemuteerd zijn.

De vergoeding kan worden toegekend:

1. voor de behandeling in eerste lijn indien de specialiteit samen met de combinatie FOLFIRI of FOLFOX wordt toegediend;

2. voor de behandeling in tweede lijn indien de specialiteit samen met irinotecan wordt toegediend na falen van een behandeling met de combinatie FOLFOX;

3. voor de behandeling in associatie met irinotecan van patiënten die eerder al werden behandeld met oxaliplatin en irinotecan en van wie de tumor refractair of resistent aan irinotecan is gebleken (resistent wordt gedefinieerd als recidief binnen de maand na stopzetting van de behandeling). De patiënt moet bij aanvang van de behandeling met cetuximab aan de volgende criteria voldoen:

- totale bilirubine < of = 1.5 x ULN (Upper Limit of Normal);

- goede tolerantie op irinotecan met een minimumdosis van 110 mg/m<sup>2</sup> (om de 2 weken) tijdens de vorige behandeling;

- Karnofsky performance status > of = 80;

4. voor de behandeling in monotherapie van patiënten die eerder al werden behandeld met oxaliplatin en irinotecan en die niet meer met irinotecan behandeld kunnen worden.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De RAS mutatie testen moeten voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit. Een kopie van het resultaat van de moleculaire analyse die aantoont dat de RAS genen van de tumorcellen niet gemuteerd zijn (= Wild Type van KRAS en NRAS), zal bij de eerste aanvraag toegevoegd worden.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de gastro-enterologie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie of in de medische oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Er kan slechts één vial van 500 mg per toediening worden terugbetaald, voor zover de lichaamsoppervlakte van de patiënt lager of gelijk is aan 1,8 m<sup>2</sup>. In het geval de lichaamsoppervlakte van de patiënt hoger is dan 1,8 m<sup>2</sup>, is het aantal vergoedbare vials van 500 mg beperkt tot 2 per toediening.

f) Alle patiënten moeten in week 6 na het starten van de behandeling geëvalueerd worden. Indien de CT-Scan of MRI een tumorgroei minstens overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden (RECIST definitie van progressieve ziekte: een toename van 20% of meer van de som van al de grootste diameters van de referentieletsels in vergelijking met deze som vóór het starten van de behandeling). Een herevaluatie van de ziekte dient te gebeuren in week 12 en 18 en daarna minstens om de 2 maanden.

De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

g) De vergoeding hangt af van de aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheke van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf opgenomen is, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 1 vial de 500 mg, pour autant que la surface corporelle du patient soit inférieure ou égale à 1,8 m<sup>2</sup>. Dans le cas où la surface corporelle du patient est supérieure à 1,8 m<sup>2</sup>, le nombre remboursable de vials de 500 mg est limité à 2 par administration ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée au cours des 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup> semaines et ensuite au moins tous les 2 mois ;

- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

*h)* Le formulaire A devra être tenu à la disposition du médecin-conseil.

*m)* au § 70008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 70008

Ce paragraphe 70008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 4840000 du chapitre IV pour le remboursement de panitumumab dans le cancer colorectal métastaté. A titre transitoire, les autorisations § 4840000 qui ont été délivrées pour le panitumumab avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement d'un cancer colorectal métastaté dont les gènes RAS (du KRAS et du NRAS) sont non mutés.

Le peut être accordé dans le cadre :

1. du traitement en première ligne si la spécialité est administrée en association avec la combinaison FOLFOX ou FOLFIRI. Le patient doit avoir un Karnofsky performance status > ou = 80 à l'instauration du traitement;

2. du traitement en deuxième ligne si la spécialité est administrée en association avec la combinaison FOLFIRI chez des patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan);

3. du traitement en monothérapie de patients chez qui des traitements antérieurs par des protocoles de chimiothérapie à base de 5-FU, d'oxaliplatine et d'irinotecan ont échoué.

A l'instauration du traitement avec panitumumab, le patient ne présente pas d'antécédents ou de signes de pneumonie interstitielle ou de fibrose pulmonaire.

Le traitement avec panitumumab (en monothérapie ou en combinaison) n'est pas remboursable après échec ou récurrence après un traitement antérieur par panitumumab (en monothérapie ou en combinaison).

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a)* avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b)* Les tests RAS doivent remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique. Une copie du résultat de l'analyse moléculaire qui démontre que les gènes RAS des cellules tumorales ne sont pas mutés (= Wild-Type du KRAS et du NRAS), sera jointe à la première demande.

*c)* Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en gastro-entérologie ayant une compétence particulière en oncologie.

*d)* Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c)* conserve le rapport dans son dossier.

*e)* Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point *c)* s'engage à évaluer le patient au

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van één vial van 500 mg per toediening, voor zover de lichaamsoppervlakte van de patiënt lager of gelijk is aan 1,8 m<sup>2</sup>. In het geval de lichaamsoppervlakte van de patiënt hoger is dan 1,8 m<sup>2</sup>, is het aantal vergoedbare vials van 500 mg beperkt tot 2 per toediening;

- dat hij/zij zich er toe verbindt een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming op week 6, 12, 18, en daarna minstens om de 2 maanden;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

*h)* Het formulier A dient ter beschikking te worden gehouden van de adviserend-arts.

*m)* in § 70008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 70008

Deze paragraaf 70008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 4840000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van panitumumab bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 4840000 voor panitumumab die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gemetastaseerd colorectaal carcinoom waarvan de RAS genen (KRAS en NRAS) niet-gemuteerd zijn.

De vergoeding kan worden toegestaan in het kader van:

1. de behandeling in eerste lijn indien de specialiteit samen met de combinatie FOLFOX of FOLFIRI wordt toegediend. De patiënt moet bij aanvang een Karnofsky performance status > of = 80 hebben;

2. de behandeling in tweede lijn indien de specialiteit samen met de combinatie FOLFIRI wordt toegediend bij patiënten die in eerste lijn een fluoropyrimidine-bevattende chemotherapieregime hebben ontvangen (zonder irinotecan);

3. de behandeling in monotherapie van patiënten bij wie eerdere behandelingen met 5 FU, oxaliplatine en irinotecan bevattende chemotherapieregimes gefaald hebben.

Bij aanvang van de behandeling met panitumumab vertoont de patiënt geen voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose.

Een behandeling met panitumumab (in monotherapie of in combinatie) wordt niet vergoed na falen van of recidief na een eerdere behandeling met panitumumab (in mono- of combinatietherapie)

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)* voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegelaten worden.

*b)* De RAS mutatie testen moeten voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit. Een kopie van het resultaat van de moleculaire analyse die aantoonde dat de RAS genen van de tumorcellen niet gemuteerd zijn (= Wild Type van KRAS en NRAS), zal bij de eerste aanvraag toegevoegd worden.

*c)* De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de gastro-enterologie en een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

*d)* Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c)* wordt bijgehouden in het dossier.

*e)* De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt *c)* zich er toe de patiënt

cours de la 6ème semaine après le début du traitement. Si le CT-Scan ou l'IRM montre une augmentation de la masse tumorale correspondant au moins à la définition d'une maladie en progression, le traitement doit être arrêté (définition selon les critères RECIST d'une maladie en progression: augmentation de 20 % ou plus de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions de référence par rapport à la valeur de cette somme avant traitement). Une réévaluation de la maladie doit être effectuée au cours de la 12ème semaine et de la 18ème semaine et ensuite, au moins tous les 2 mois.

f) Le remboursement est conditionné par la fourniture au pharmacien hospitalier concerné du formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, complété et signé par le médecin spécialiste décrit au point c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;
- que la tumeur ne présente pas de mutation dans les gènes RAS ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;
- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée au cours des 6ème, 12ème, 18ème semaines et ensuite au moins tous les 2 mois ;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

g) Le formulaire A devra être tenu à la disposition du médecin-conseil.

n) au § 80108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 80108

Ce paragraphe 80108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 5860000 du chapitre IV pour le remboursement de lapatinib en association à un inhibiteur de l'aromatase dans le cancer du sein métastatique. A titre transitoire, les autorisations § 5860000 qui ont été délivrées pour le lapatinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en association à un inhibiteur de l'aromatase dans le cadre du traitement des patients présentant un cancer du sein métastatique avec une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor-2), chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein au stade métastatique avec des récepteurs hormonaux aux œstrogènes positifs et chez lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée,

- qui n'ont encore reçu ni hormonothérapie, ni trastuzumab, ni chimiothérapie pour leur maladie métastatique

- et chez qui les anti-œstrogènes sont contre-indiqués ou, le cas échéant, ont provoqué des effets indésirables documentés lors d'une utilisation au stade adjuvant

- et chez qui le trastuzumab est contre-indiqué ou chez qui, selon l'avis écrit d'un médecin spécialiste en cardiologie, un traitement par trastuzumab ne serait pas souhaitable.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33 ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2 signaux émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen

in week 6 na het starten van de behandeling te evalueren. Indien de CT-Scan of MRI een tumorgroei minstens overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden (RECIST definitie van progressieve ziekte: een toename van 20 % of meer van de som van de grootste diameters van al de referentieletsels in vergelijking met deze som vóór het starten van de behandeling). Herevaluatie van de ziekte dient te gebeuren in week 12 en 18 en daarna minstens om de 2 maanden.

f) De vergoeding hangt af van de aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheeker van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf opgenomen is, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat de tumor geen mutatie in de RAS genen vertoont;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij zich er toe verbindt een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming op week 6, 12, 18, en daarna minstens om de 2 maanden;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

g) Het formulier A dient ter beschikking te worden gehouden van de adviserend-arts.

n) in § 80108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 80108

Deze paragraaf 80108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 5860000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van lapatinib in combinatie met een aromataseremmer bij gemetastaseerde borstkanker. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 5860000 voor lapatinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in combinatie met een aromataseremmer in het kader van de behandeling van patiënten met een borstkanker met een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2 of Human Epidermal growth factor Receptor-2), bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve gemetastaseerde borstkanker, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie,

- die nog geen hormoontherapie, geen trastuzumab noch chemotherapie hebben gekregen voor hun metastatische toestand

- en bij wie anti-œstrogenen gecontra-indiceerd zijn of gedocumenteerde neveneffecten hebben veroorzaakt tijdens een adjuvante behandeling

- en bij wie trastuzumab gecontra-indiceerd is of bij wie een arts-specialist in de cardiologie in een rapport meedeelt dat een behandeling met trastuzumab niet wenselijk is.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal

absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 1500 mg (6 comprimés).

f) Le remboursement simultané du trastuzumab et la thérapie combinée de lapatinib plus un inhibiteur de l'aromatase n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement peut être accordé sur base d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies, y compris :

- que la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée chez cette patiente qui n'a encore reçu ni hormonothérapie ni chimiothérapie, ni trastuzumab pour sa maladie métastatique

- et que la patiente présente une contre-indication aux anti-oestrogènes ou a présenté des effets indésirables documentés lors d'une utilisation en adjuvant

- et que la patiente présente une contre-indication au trastuzumab ou, selon l'avis d'un médecin spécialiste en cardiologie, un traitement par trastuzumab ne serait pas souhaitable ;

- que la tumeur présente des récepteurs aux oestrogènes ;

- que la tumeur présente une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2) ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 1500 mg (6 comprimés) par jour ;

- qu'il sait que le remboursement simultané du trastuzumab et la thérapie combinée de lapatinib plus un inhibiteur de l'aromatase n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

o) au § 80208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 80208

Ce paragraphe 80208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7010000 du chapitre IV pour le remboursement de lapatinib en association au trastuzumab dans le cancer du sein métastatique. A titre transitoire, les autorisations § 7010000 qui ont été délivrées pour le lapatinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en association avec le trastuzumab dans le cadre du traitement des patients présentant un cancer du sein métastatique avec une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor-2) et des récepteurs hormonaux négatifs, qui développent des métastases cérébrales sous trastuzumab, mais qui, par ailleurs, restent en rémission. La dose associée recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg pour la perfusion initiale de charge, et ensuite 2 mg/kg pour la perfusion hebdomadaire.

HER2 signaux per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische praktijkrichtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 1500 mg (6 tabletten) per dag.

f) De gelijktijdige vergoeding van trastuzumab samen met de combinatietherapie lapatinib plus een aromataseremmer wordt nooit toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld, waaronder:

- dat deze patiënte op dit moment niet in aanmerking komt voor chemotherapie en dat ze nog geen hormoontherapie, noch chemotherapie, noch trastuzumab heeft gekregen voor haar metastatische toestand

- en dat bij deze patiënte anti-oestrogenen gecontra-indiceerd zijn of gedocumenteerde bijwerkingen hebben veroorzaakt tijdens een adjuvante behandeling

- en dat bij deze patiënte trastuzumab gecontra-indiceerd is of dat een arts-specialist in de cardiologie in een rapport meegedeeld heeft dat een behandeling met trastuzumab niet wenselijk is;

- dat de tumor hormoonreceptoren voor oestrogenen vertoont;

- dat de tumor een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2) vertoont;

- dat hij/zij er zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord vermeldt voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 1500 mg (6 tabletten) per dag;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van trastuzumab samen met de combinatietherapie lapatinib plus een aromataseremmer nooit wordt toegestaan.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

o) in § 80208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 80208

Deze paragraaf 80208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7010000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van lapatinib in combinatie met trastuzumab bij gemetastaseerde borstkanker. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7010000 voor lapatinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in associatie met trastuzumab in het kader van de behandeling van patiënten met een gemetastaseerde borstkanker met een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2 of Human Epidermal growth factor Receptor-2) en negatieve hormonale receptoren, die hersenmetastasen ontwikkelen onder trastuzumab, maar voor de rest in remissie blijven. De aanbevolen geassocieerde dosis van trastuzumab bedraagt 4 mg/kg voor de initiële oplaaddosis en nadien 2 mg/kg voor de wekelijkse dosis.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33 ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire, le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables de lapatinib tiendra compte d'une posologie maximale journalière de 1000 mg (4 comprimés).

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

g) Le remboursement peut être accordé pour une première période maximale de 2 mois

et après pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois

sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies, y compris :

- que le/la patient(e) présente un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs ;

- et que le/la patient(e) a développé des métastases cérébrales sous trastuzumab, mais, par ailleurs, reste en rémission ;

- que la tumeur présente une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2) ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables de lapatinib tient compte d'une posologie maximale de 1000 mg (4 comprimés) par jour ;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

p) au § 80308, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 80308

Ce paragraphe 80308 du chapitre VIII remplace le paragraphe 5140000 du chapitre IV pour le remboursement de lapatinib en association à la capecitabine dans le cancer du sein métastatique. A titre

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische praktijkrichtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen van lapatinib zal rekening houden met een maximale dosis van 1000 mg (4 tabletten) per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor een eerste periode van maximum 2 maanden

en nadien voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden

telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld, waaronder:

- dat de patiënt(e) een gemetastaseerde borstkanker met negatieve hormonale receptoren heeft;

- en dat de patiënt(e) hersenmetastasen ontwikkeld heeft onder trastuzumab, maar voor de rest in remissie blijft;

- dat de tumor een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2) vertoont;

- dat hij/zij er zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord vermeldt voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen van lapatinib rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 1000 mg (4 tabletten) per dag;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

p) in § 80308, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 80308

Deze paragraaf 80308 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 5140000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van lapatinib in combinatie met capecitabine bij gemetastaseerde borstkanker. Ten titel

transitoire, les autorisations § 5140000 qui ont été délivrées pour le lapatinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en association avec la capecitabine dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique avec une surexpression tumorale du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor-2), chez les patients en progression de la maladie après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline et un taxane, et après un traitement antérieur en situation métastatique ayant comporté le trastuzumab.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33 ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire), le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie journalière maximale de 1250 mg (5 comprimés).

f) Le remboursement simultané du trastuzumab et la thérapie combinée de lapatinib plus capecitabine n'est jamais autorisé.

g) Le remboursement est accordé sur base d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies, y compris :

- que la maladie a progressé après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline et un taxane et sous un traitement incluant le trastuzumab en situation métastatique;

- que la tumeur présente une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2) ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 1250 mg (5 comprimés) par jour ;

- qu'il sait que le remboursement simultané du trastuzumab et la thérapie combinée de lapatinib plus capecitabine n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

van overgangmaatregel kunnen machtigingen § 5140000 voor lapatinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend in combinatie met capecitabine in het kader van de behandeling van gemetastaseerde borstkanker met een tumorale overexpressie van de Epidermale Groei Factor Receptor 2 (HER2 of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), bij patiënten met ziekteprogressie na een voorafgaande behandeling die een anthracycline en een taxaan omvatte, en die in gemetastaseerde setting een behandeling met trastuzumab omvatte.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 1250 mg (5 tabletten) per dag.

f) De gelijktijdige vergoeding van trastuzumab samen met de combinatietherapie lapatinib plus capecitabine wordt nooit toegestaan.

g) De terugbetaling wordt toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld, waaronder:

- dat er ziekteprogressie is opgetreden na een eerdere behandeling die een anthracycline en een taxaan, en onder een behandeling die trastuzumab omvatte in gemetastaseerde setting;

- dat de tumor een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2) vertoont;

- dat hij/zij er zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserende-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord vermeldt voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 1250 mg (5 tabletten) per dag;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van trastuzumab samen met de combinatietherapie lapatinib plus capecitabine nooit wordt toegestaan.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden indien de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

q) au § 90008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 90008

Ce paragraphe 90008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 5680000 du chapitre IV pour le remboursement de gefitinib dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastaté. A titre transitoire, les autorisations § 5680000 qui ont été délivrées pour GEFITINIB avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement d'un patient atteint d'un cancer du poumon localement avancé ou métastaté non à petites cellules avec mutation activatrice de l'EGFR.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) La mutation activatrice de l'EGFR a été démontrée selon les conditions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 250 mg par jour.

f) Le gefitinib ne sera pas administré en association à la chimiothérapie.

g) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée tous les trois mois, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par gefitinib.

h) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;
  - que la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR;
  - qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale, résultats des examens anatomo-pathologiques, test ayant démontré la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR .....);
  - qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
  - qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 250 mg par jour ;
  - qu'il s'engage à effectuer une évaluation par imagerie médicale appropriée tous les trois mois, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par gefitinib ;
  - qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST en dépit du traitement en cours.
- i) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point h).

q) in § 90008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 90008

Deze paragraaf 90008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 5680000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van gefitinib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet kleincellig longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 5680000 voor GEFITINIB die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie in het kader van de behandeling van een patiënt die lijdt aan een lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een activerende EGFR mutatie.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De activerende EGFR mutatie werd aangetoond in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgescreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 250 mg per dag.

f) Gefitinib zal niet samen met chemotherapie worden toegediend.

g) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om tijdens de behandeling met gefitinib om de drie maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming.

h) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
  - dat de tumor een activerende EGFR mutatie vertoont;
  - dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts een medisch rapport dat chronologisch de vroegere en huidige ziektegeschiedenis beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming, van de anatomopathologische onderzoeken, van de bepaling die de activerende EGFR mutatie heeft aangetoond, ...) ter beschikking te houden;
  - dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
  - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 250 mg per dag;
  - dat hij/zij zich er toe verbindt om tijdens de behandeling met gefitinib om de drie maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een evaluatie door middel van een aangepaste medische beeldvorming uit te voeren;
  - dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST criteria ondanks de lopende behandeling
- i) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in h).

r) au § 100108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 100108

Ce paragraphe 100108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 6030100 du chapitre IV pour le remboursement de TASIGNA dans la leucémie myéloïde chronique adulte. A titre transitoire, les autorisations § 6030100 qui ont été délivrées pour le TASIGNA avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si:

1. elle est administrée dans le cadre du traitement d'une leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois), avec chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene), chez un bénéficiaire, âgé de 18 ans ou plus, dont la leucémie myéloïde chronique se trouve dans la phase chronique;

2. il s'agit d'un bénéficiaire, déjà traité avec TASIGNA non remboursé, dans le cadre d'études cliniques, pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique avec chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene), chez un bénéficiaire, âgé de 18 ans ou plus qui répondait aux critères sous point a) 1) au moment de la mise sous traitement et qui n'a pas développé de résistance et/ou d'intolérance au TASIGNA;

3. elle est administrée dans le cadre du traitement d'une leucémie myéloïde chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1 ou Breakpoint cluster region/Abelson gene) en cas de résistance à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, ou en cas d'intolérance qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point c), justifie l'arrêt du traitement par un autre inhibiteur de la tyrosine kinase chez un bénéficiaire, âgé de 18 ans ou plus, dont la leucémie myéloïde chronique se trouve dans la phase chronique ou accélérée.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion de BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne, ayant la qualification particulière en hématologie selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 600 mg (2 x 300 mg) par jour en cas de leucémie myéloïde nouvellement diagnostiquée et de 800 mg (2 x 400 mg) par jour en cas de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et de 800 mg (2 x 400 mg) par jour pour les patients dans le cadre d'études cliniques.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de nilotinib avec l'imatinib, le dasatinib, le bosutinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

r) au § 100108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes: r) in § 100108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 100108

Deze paragraaf 100108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 6030100 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van TASIGNA bij volwassen chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 6030100 voor TASIGNA die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien:

1. zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden), Philadelphia chromosoom positieve, chronische myeloïde leukemie (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen), bij een rechthebbende vanaf de leeftijd van 18 jaar, bij wie de chronische myeloïde leukemie zich in chronische fase bevindt;

2. het gaat om een rechthebbende, al eerder behandeld met niet-terugbetaald TASIGNA, in het kader van klinische studies, voor de behandeling van een Philadelphia chromosoom positieve, chronische myeloïde leukemie (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen) bij een rechthebbende vanaf de leeftijd van 18 jaar die bij het begin van de behandeling met TASIGNA aan de criteria beschreven in punt a) 1) beantwoordde en die geen resistentie en/of intolerantie aan TASIGNA ontwikkeld heeft;

3. zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van chronische myeloïde leukemie met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen) in geval van resistentie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor of in geval van intolerantie die, volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt c), het stopzetten van een behandeling met een andere tyrosinekinase inhibitor wettigt, bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder en bij wie de chronische myeloïde leukemie zich in chronische of acceleratiefase bevindt.

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde met een bijzondere beroepsbekwaamheid in de hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsen-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 600 mg (2 x 300 mg) per dag in geval van nieuw gediagnosticeerde chronische myeloïde leukemie en van 800 mg (2 x 400 mg) per dag in geval van tweede lijn therapie en van 800 mg (2 x 400 mg) per dag voor patiënten in het kader van klinische studies.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van nilotinib met imatinib, dasatinib, bosutinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.



*h)* Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c)*, qui ainsi atteste simultanément :

- que toutes les conditions figurant au point *a)* sont remplies ;
- lequel des 4 situations suivantes sont applicable au patient :
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), nouvellement diagnostiquée (< 6 mois);
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), chez un patient ayant participé à une étude ;
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), chez un patient résistant et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ;
  - une leucémie myéloïde chronique en phase accélérée avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), chez un patient résistant et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ;
- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient pas traité préalablement par TASIGNA
  - ou d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient traité préalablement par TASIGNA non remboursé dans le cadre d'une étude clinique
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;
- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;
- qu'il/elle dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 600 mg (2 x 300 mg) par jour en cas de leucémie myéloïde nouvellement diagnostiquée et de 800 mg (2 x 400 mg) par jour en cas de traitement de 2ème ligne et de 800 mg (2x 400 mg) par jour pour les patients dans le cadre d'études cliniques ;
- qu'il/elle s'engage:
  - en cas ou il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;
  - en cas ou il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an.
- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.
- qu'il sait que le remboursement simultané du nilotinib avec l'imatinib, le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

Le remboursement peut également être prolongée par périodes renouvelables d'un an si elle concerne un patient ayant déjà bénéficié d'au moins une période de remboursement de la spécialité TASIGNA sur la base des dispositions prévues au paragraphe 6030000 (supprimé au 01/12/2018) du chapitre IV avant l'entrée en vigueur du règlement en vigueur pour qui la période précédemment approuvée arrive à son terme.

*i)* Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *h)*.

*h)* De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c)*, die daardoor gelijktijdig verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt *a)* zijn vervuld;
- welke van de volgende 4 situaties op de patiënt van toepassing is:
  - patiënt met een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen);
  - een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen), bij een patiënt die uit een studie komt;
  - een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen), bij een patiënt die resistent en/of intolerant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor;
  - een chronische myeloïde leukemie in acceleratiefase met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen), bij een patiënt die resistent en/of intolerant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor;
- of het gaat over:
  - een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een niet eerder met TASIGNA behandelde patiënt of over
  - of een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een patiënt die voorafgaand werd behandeld met niet vergoedbaar TASIGNA in het kader van een klinische studie
  - of een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 600 mg (2 x 300 mg) per dag in geval van nieuw gediagnosticeerde chronische myeloïde leukemie en van 800 mg (2 x 400 mg) per dag in geval van tweede lijn therapie en van 800 mg (2 x 400 mg) per dag voor patiënten in het kader van klinische studies;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om:
  - in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;
  - in geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar.
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling.
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van nilotinib met imatinib, dasatinib, bosutinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

De vergoeding kan eveneens worden verlengd met hernieuwbare periodes van 1 jaar, indien het gaat over een patiënt die reeds minstens één periode van de terugbetaling van de specialiteit TASIGNA heeft genoten op basis van de bepalingen vermeld in paragraaf 6030000 (geschrapt op 01/12/2018) van Hoofdstuk IV vóór de inwerkingtreding van de huidige reglementering en bij wie de voorafgaande goedgekeurde periode ten einde loopt.

*i)* De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *h)*.

s) au § 100208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 100208

Ce paragraphe 100208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 6030200 du chapitre IV pour le remboursement de TASIGNA dans la leucémie myéloïde chronique adulte. A titre transitoire, les autorisations § 6030200 qui ont été délivrées pour le TASIGNA avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée chez un enfant de moins de 18 ans dans le cadre du :

1. traitement d'une leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois), avec chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene), dont la leucémie myéloïde chronique se trouve dans la phase chronique;

2. traitement d'une leucémie myéloïde chronique avec chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene), chez un bénéficiaire qui est déjà traité avec TASIGNA non remboursé, dans le cadre d'études cliniques, et qui répondait aux critères sous point a) 1) au moment de la mise sous traitement et qui n'a pas développé de résistance et/ou d'intolérance au TASIGNA;

3. traitement d'une leucémie myéloïde chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie positif (présence d'un gène BCR/ABL1 ou Breakpoint cluster region/Abelson gene) en cas de résistance à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, ou en cas d'intolérance qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point c), justifie l'arrêt du traitement par un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, chez un bénéficiaire dont la leucémie myéloïde chronique se trouve dans la phase chronique.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion de BCR/-ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33 ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en pédiatrie et porteur du titre professionnel particulier en hématologie et oncologie pédiatrique selon l'arrêté ministériel du 14.05.2007 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie et oncologie pédiatrique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale recommandée de 230 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, arrondi à la dose de 50 mg la plus proche, jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de nilotinib avec l'imatinib, le dasatinib, le bosutinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

s) in § 100208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 100208

Deze paragraaf 100208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 6030200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van TASIGNA bij pediatrisch chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 6030200 voor TASIGNA die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend bij een kind tot de leeftijd van 18 jaar in het kader van:

1. de behandeling van een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden), Philadelphia chromosoom positieve, chronische myeloïde leukemie (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen), bij wie de chronische myeloïde leukemie zich in chronische fase bevindt;

2. de behandeling van een Philadelphia chromosoom positieve, chronische myeloïde leukemie (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen), bij een rechthebbende die al eerder behandeld werd met niet-terugbetaald TASIGNA, in het kader van klinische studies, en die bij het begin van de behandeling met TASIGNA aan de criteria beschreven in punt a) 1) beantwoordde en die geen resistentie en/of intolerantie aan TASIGNA ontwikkeld heeft;

3. de behandeling van chronische myeloïde leukemie met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen) in geval van resistentie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor of in geval van intolerantie die, volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt c), het stopzetten van een behandeling met een andere tyrosinekinase inhibitor wettigt, bij een rechthebbende bij wie de chronische myeloïde leukemie zich in chronische fase bevindt.

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de pediatrie en houder van de bijzondere beroepsbekwaamheid in de pediatrie, hematologie en oncologie op basis van het Ministerieel besluit van 14.05.2007 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten houders van de bijzondere beroepsbekwaamheid in de pediatrie, hematologie en oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een aanbevolen maximale posologie van 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, afgerond naar de dichtstbijzijnde 50 mg dosis, tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van nilotinib met imatinib, dasatinib, bosutinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

*h)* Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c)*, qui ainsi atteste simultanément :

- que toutes les conditions figurant au point *a)* sont remplies ;
- lequel des 4 situations suivantes sont applicable au patient :
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), nouvellement diagnostiquée (< 6 mois);
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), chez un patient ayant participé à une étude ;
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1), chez un patient résistant et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase.
- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient pas traité préalablement par TASIGNA
  - ou d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient traité préalablement par TASIGNA non remboursé dans le cadre d'une étude clinique
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;
- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;
- qu'il/elle dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale recommandée de 230 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, arrondi à la dose de 50 mg la plus proche, jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg ;
- qu'il/elle s'engage:
  - en cas ou il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;
  - en cas ou il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an.
- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.
- qu'il sait que le remboursement simultané du nilotinib avec l'imatinib, le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

*i)* Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *h)*.

*t)* au § 120108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 120108

Ce paragraphe 120108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 6650000 du chapitre IV pour le remboursement de crizotinib dans le cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif. A titre transitoire, les autorisations § 6650000 qui ont été délivrées pour le XALKORI avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement d'un cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif démontré par un test IHC validé pour le cancer du poumon qui a été confirmé par un test FISH validé. Les tests doivent être effectués dans les laboratoires pouvant garantir la validation des procédures d'analyses.

*h)* De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c)*, die daardoor gelijktijdig verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt *a)* zijn vervuld;
- welke van de volgende 3 situaties op de patiënt van toepassing is:
  - patiënt met een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (Bcr-Ab11 fusiegen);
  - een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen), bij een patiënt die uit een studie komt;
  - een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen), bij een patiënt die resistent en/of intolérant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor.
- of het gaat over:
  - een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een niet eerder met TASIGNA behandelde patiënt of over
  - of een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een patiënt die voorafgaand werd behandeld met niet vergoedbaar TASIGNA in het kader van een klinische studie
  - of een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een aanbevolen maximale posologie van 230 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, afgerond naar de dichtstbijzijnde 50 mg dosis, tot een maximale enkelvoudige dosis van 400 mg.;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om:
  - in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;
  - in het geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar.
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling.
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van nilotinib met imatinib, dasatinib, bosutinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

*i)* De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *h)*.

*t)* in § 120108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 120108

Deze paragraaf 120108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 6650000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van crizotinib bij ALK positief niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom. Ten titel van overgangmaatregel kunnen machtigingen § 6650000 voor XALKORI die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom, dat ALK-positief is zoals werd aangetoond door middel van een IHC test gevalideerd voor longcarcinoom die werd bevestigd door een gevalideerde FISH-test. De testen moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures kunnen garanderen.

La spécialité concernée fait l'objet d'un remboursement chez les patients suivants:

- des patients adultes qui ont démontré une progression de tumeur après au moins 2 cycles d'une chimiothérapie standard qui contient au moins deux cytostatiques ;

- ou des patients âgés de > 65 ans ou des patients adultes avec un 'Poor Performance Status' (PS)  $\geq$  2 qui ont démontré une progression de tumeur après au moins 2 cycles d'une chimiothérapie standard qui contient au moins un cytostatique.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test FISH doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé un pneumologue ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 500 mg par jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation chez tous les patients au cours de la 8ème semaine qui suit le début du traitement ou plus rapidement si la situation clinique l'exige ; et à effectuer, après cette première évaluation au cours de 8ème semaine et aussi longtemps que le traitement sera maintenu, de nouvelles évaluations, avec notamment la réalisation d'un CT-scan ou d'une IRM, au moins toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige.

g) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 semaines sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;

- que la tumeur est ALK positive (IHC et FISH) ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 500 mg par jour ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique au cours de la 8ème semaine qui suit le début du traitement ou plus rapidement si la situation clinique l'exige ; et à effectuer, après cette première évaluation au cours de 8ème semaine et aussi longtemps que le traitement sera maintenu, de nouvelles évaluations, avec notamment la réalisation d'un CT-scan ou d'une IRM, au moins toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige.

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

De betrokken specialiteit komt in aanmerking voor terugbetaling bij volgende patiënten:

- volwassen patiënten die tumorprogressie hebben vertoond na minstens twee cycli van een standaard chemotherapie die minstens twee cytostatica bevat;

- of patiënten > 65 jaar of volwassen patiënten met een 'Poor Performance Status' (PS)  $\geq$  2 die tumorprogressie vertoonden na minstens 2 cycli van een standaard chemotherapie die minstens 1 cytostaticum bevat.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De FISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologieschema met een maximale aanbevolen dosis van 500 mg per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om alle patiënten te evalueren in de loop van de 8ste week die volgt op de aanvang van de behandeling of vroeger indien de klinische situatie dit vereist; en om na deze eerste evaluatie in de loop van de 8ste week en zo lang dat de behandeling wordt aangehouden, nieuwe evaluaties uit te voeren, met name de realisatie van een CT-scan of een MRI, ten minste elke 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daarvoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

- dat de tumor ALK positief is (IHC en FISH);

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 500 mg per dag;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om een klinische evaluatie uit te voeren in de loop van de 8ste week die volgt op de aanvang van de behandeling of vroeger indien de klinische situatie dit vereist; en om na deze eerste evaluatie in de loop van de 8ste week en zo lang dat de behandeling wordt aangehouden, nieuwe evaluaties uit te voeren, met name de realisatie van een CT-scan of een MRI, ten minste elke 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

u) au § 120208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 120208

Ce paragraphe 120208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 9190000 du chapitre IV pour le remboursement de crizotinib dans le cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ROS1 positif. A titre transitoire, les autorisations § 9190000 qui ont été délivrées pour le XALKORI avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement d'un cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ROS1 positif démontré par un test IHC validé pour le cancer du poumon qui a été confirmé par un test FISH validé. Les tests doivent être effectués dans les laboratoires qui garantissent la validation des procédures d'analyses.

La spécialité concernée fait l'objet d'un remboursement chez les patients avec un 'Performance Status' (PS)  $\leq$  1.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test FISH doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie avec une compétence particulière en oncologie

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 500 mg par jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression systémique de la maladie et/ou selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation chez tous les patients au cours de la 8ème semaine qui suit le début du traitement ou plus rapidement si la situation clinique l'exige ; et à effectuer, après cette première évaluation au cours de la 8ème semaine et aussi longtemps que le traitement sera maintenu, de nouvelles évaluations, avec notamment la réalisation d'un CT-scan ou d'une MRI, au moins toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige.

g) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 semaines sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;
- que la tumeur est ROS1 positive (IHC et FISH) ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 500 mg par jour ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique au cours de la 8ème semaine qui suit le début du traitement ou plus rapidement si la situation clinique l'exige ; et à effectuer, après cette première évaluation au cours de 8ème semaine et aussi longtemps que le traitement sera maintenu, de nouvelles évaluations, avec notamment la réalisation d'un CT-scan ou d'une IRM, au moins toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige ;

u) in § 120208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 120208

Deze paragraaf 120208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 9190000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van crizotinib bij ROS1 positief niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 9190000 voor XALKORI die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien deze wordt toegediend in het kader van de behandeling van een niet-kleincellige, gevorderde longcarcinoom, dat ROS1 positief is zoals werd aangetoond door middel van een IHC test gevalideerd voor longcarcinoom die werd bevestigd door een gevalideerde FISH-test. De testen moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures garanderen.

De betrokken specialiteit komt in aanmerking voor terugbetaling bij patiënten met een 'Performance Status' (PS)  $\leq$  1.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De FISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologieschema met een maximale aanbevolen dosis van 500 mg per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van systemische progressie van de ziekte en/of de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om alle patiënten te evalueren in de loop van de 8ste week die volgt op de aanvang van de behandeling of vroeger indien de klinische situatie dit vereist; en om na deze eerste evaluatie in de loop van de 8ste week en zo lang dat de behandeling wordt aangehouden, nieuwe evaluaties uit te voeren, met name de realisatie van een CT-scan of een IRM, ten minste elke 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat de tumor ROS1 positief is (IHC en FISH);
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 500 mg per dag;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om een klinische evaluatie uit te voeren in de loop van de 8ste week die volgt op de aanvang van de behandeling of vroeger indien de klinische situatie dit vereist; en om na deze eerste evaluatie in de loop van de 8ste week en zo lang dat de behandeling wordt aangehouden, nieuwe evaluaties uit te voeren, met name de realisatie van een CT-scan of een MRI, ten minste elke 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression systémique de la maladie et/ou selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostics des lésions en dépit du traitement en cours.

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

v) au § 130108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 130108

Ce paragraphe 130108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 6890000 du chapitre IV pour le remboursement de BOSULIF dans la leucémie myéloïde chronique. A titre transitoire, les autorisations paragraphe 6890000 qui ont été délivrées pour le BOSULIF avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, chez un bénéficiaire, âgé de 18 ans ou plus, dans le cadre du traitement d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) en cas d'inadéquation d'un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point c).

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

L'inadéquation d'inhibiteur de la tyrosine kinase implique :

- Une résistance de thérapie à l'inhibiteur de la tyrosine kinase. Pour ces patients, en plus, la spécialité fait seulement l'objet d'un remboursement chez qui une mutation du type T315I ou V299L n'est pas présente, comme démontrée dans une analyse adéquate.

- Ou la présence des conditions médicales ou des intolérances antérieures qui peuvent prédestiner le patient à un risque inacceptable dans le cadre d'un traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).

L'inadéquation d'un traitement avec un autre ITK à cause d'une résistance de thérapie implique pour :

- Imatinib :

- l'échec d'un traitement antérieur avec imatinib (voir failure criteria de European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- Nilotinib :

- l'échec d'un traitement antérieur avec nilotinib (voir failure criteria de European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- ou la présence d'une des mutations suivantes, associée à la résistance de nilotinib : E255, Y253, F359

- Dasatinib :

- l'échec d'un traitement antérieur avec dasitinib (voir failure criteria de European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- ou la présence d'une des mutations suivantes, associée à la résistance de dasatinib : F317, E255

L'inadéquation d'un traitement avec un autre ITK à cause de la présence des conditions médicales ou des intolérances antérieures qui peuvent prédestiner le patient à un risque inacceptable dans le cadre d'un traitement avec l'ITK implique la présence d'une ou plus des conditions médicales suivantes :

- Pour nilotinib : occlusion coronaire, stent ou angioplastie ou pontage coronaire, maladie artérielle occlusive, coronaropathie, artériosclérose, une tolérance de glucose altérée, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, diabète, pancréatite.

- Pour dasatinib: épanchement pleural, maladie pulmonaire interstitielle, broncho-pneumopathie chronique obstructive, bronchite chronique, hypertension artérielle pulmonaire, fibrose pulmonaire, œdème pulmonaire, emphysème, hypertension (Grade 3 ou 4), cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire, dysfonction ventriculaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, affection respiratoire.

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van systemische progressie van de ziekte en/of volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

v) in § 130108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 130108

Deze paragraaf 130108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 6890000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van Bosulif bij chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen paragraaf 6890000 voor Bosulif die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend, bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder, in het kader van de behandeling van chronische myeloïde leukemie in de chronische fase, de acceleratiefase of de blastencrisis, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) in geval van ongeschiktheid van een andere tyrosinekinaseinhibitor volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt c).

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

De ongeschiktheid van een tyrosinekinaseinhibitor veronderstelt:

- Therapieresistentie aan de tyrosinekinaseinhibitor. Voor deze patiënten komt de specialiteit bovendien enkel in aanmerking bij wie geen mutatie van het type T315I of V299L aanwezig is zoals aangetoond in een daartoe geschikte analyse.

- Of de aanwezigheid van medische aandoeningen of eerdere intoleranties die de patiënt kunnen voorbestemmen voor een onaanvaardbaar risico in het kader van een behandeling met de tyrosinekinaseinhibitor (TKI).

De ongeschiktheid van een behandeling met een andere TKI ten gevolge van therapieresistentie veronderstelt voor:

- Imatinib:

- falen van een eerdere behandeling met imatinib (zie failure criteria van European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- Nilotinib:

- falen van een eerdere behandeling met nilotinib (zie failure criteria van European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- of de aanwezigheid van één van de volgende mutaties die gelinkt zijn aan resistentie aan nilotinib : E255, Y253, F359

- Dasatinib :

- falen van een eerdere behandeling met dasitinib (zie failure criteria van European Leukemia.Net (ELN) (Baccarani 2013)

- of de aanwezigheid van één van de volgende mutaties die gelinkt zijn aan resistentie aan dasatinib : F317, E255

De ongeschiktheid van een behandeling met andere TKI ten gevolge van de aanwezigheid van medische aandoeningen of eerdere intoleranties die de patiënt kunnen voorbestemmen voor een onaanvaardbaar risico in het kader van een behandeling met de TKI veronderstelt de aanwezigheid van één of meerdere van de volgende aandoeningen:

- Voor nilotinib : Coronaire occlusie, coronaire stent of angioplastie of bypass, arteriële occlusieve ziekte, coronair lijden, artériosclérose, gestoorde glucose tolerantie, hyperglycémie, hypertriglyceridémie, diabetes, pancreatitis.

- Voor dasatinib: Pleura uitstorting, interstitieel longlijden, chronische obstructive pulmonary disease, chronische bronchitis, arteriële pulmonale hypertensie, pulmonale fibrose, longoedeem, emfyseem, hypertensie (Graad 3 of 4), cardiomyopathie, hartdecompensatie, ventrikel falen, ventriculaire dysfunctie, myocardi infarct, myocardiale ischemie, respiratoire aandoening.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 et les tests démontrant l'absence des mutations du domaine kinase T315I et V299L doivent remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie recommandée de 500 mg et d'une posologie maximale de 600 mg par jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de bosutinib avec le nilotinib, le dasatinib, l'imatinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;
- qu'en cas de passage à BOSULIF en raison de la résistance de thérapie à un autre ITK :
  - une analyse de mutation a été réalisée qui montre l'absence d'une mutation de type T315I,
  - et une analyse de mutation a été réalisée qui montre l'absence d'une mutation V299L ;
- qu'il/elle sait que le traitement n'est pas remboursable en cas de la présence d'une mutation du type V299L ou T315I, comme démontrée dans une analyse adéquate ;
- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois,
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;
- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés. En cas d'une première demande: les éléments relatifs au diagnostic et un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats de laboratoire(s), nature(s) du/des traitement(s) administré(s)); ou, en cas il s'agit d'une demande de prolongation du remboursement: les éléments relatifs à l'évolution clinique du patient et la nécessité de prolonger le traitement;
- qu'il/elle dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie recommandée de 500 mg et d'une posologie maximale de 600 mg par jour;
- qu'il/elle s'engage:
  - lorsqu'il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen en de testen die de afwezigheid van de domein kinase mutaties T315I en V299L aantonen, moeten voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie in de hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een aanbevolen posologie van 500 mg en een maximale posologie van 600 mg per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van bosutinib met nilotinib, dasatinib, imatinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

h) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daarvoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat in geval van switch naar BOSULIF omwille van therapieresistentie aan een andere TKI:
  - een mutatie-analyse werd uitgevoerd die de afwezigheid aantoonde van een mutatie van het type T315I,
  - en een mutatie-analyse werd uitgevoerd die de afwezigheid aantoonde van een mutatie van het type V299L;
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet vergoed wordt bij aanwezigheid van een mutatie van het type V299L of T315I, zoals aangetoond in een daartoe geschikte analyse;
- of het gaat:
  - over een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden,
  - of over een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen. Indien het gaat om een eerste aanvraag: de elementen die betrekking hebben op de diagnosestelling en een medisch verslag dat de vroegere en recente evolutie van de aandoening (laboresultaten, aard van de behandeling(en)) chronologisch beschrijft; of, indien het een aanvraag tot verlenging van de vergoeding betreft: de elementen die betrekking hebben op de klinische evolutie van de patiënt en de noodzaak tot verlenging van de behandeling;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een aanbevolen posologie van 500 mg en een maximale posologie van 600 mg per dag;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om:
  - in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;

• lorsqu'il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de la réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an ;

- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci;

- qu'il/elle sait que le remboursement simultané de bosutinib avec les spécialités le nilotinib, le dasatinib, l'imatinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

i) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point h).

w) au § 130208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 130208

Ce paragraphe 130208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 9610000 du chapitre IV pour le remboursement de BOSULIF dans la leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois). A titre transitoire, les autorisations paragraphe 9610000 qui ont été délivrées pour le BOSULIF avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, chez un bénéficiaire âgé de 18 ans ou plus, dans le cadre du traitement d'une leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois) en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1 ou Breakpoint cluster region/Abelson).

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence de BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Une mesure transitoire à la réglementation est d'application pour des bénéficiaires âgés de 18 ans ou plus qui ont été repris dans un programme clinique et traités par la spécialité non-remboursé pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie pour autant que le patient répondait aux critères de remboursement décrit au point a) lors de l'initiation du traitement et qui n'a pas développé de résistance et/ou d'intolérance à BOSULIF. La poursuite du traitement avec la spécialité remboursé est possible à condition que, dans une demande motivée, il soit clairement documenté que le patient a un avantage clinique à poursuivre le traitement. Cette mesure est valable du 1<sup>er</sup> mars 2019 au 31 août 2019..

a'') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie recommandée de 400 mg par jour et une posologie maximale de 600 mg par jour.

• in het geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van bosutinib met de specialiteiten nilotinib, dasatinib, imatinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

i) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in h).

w) in § 130208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 130208

Deze paragraaf 130208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 9610000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van BOSULIF bij nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen paragraaf 9610000 voor BOSULIF die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend, bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder, in het kader van de behandeling van nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie in de chronische fase met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gen).

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Een overgangsmaatregel van deze reglementering geldt voor rechthebbenden van 18 jaar of ouder opgenomen in een klinisch programma en behandeld met de niet-vergoedbare specialiteit voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve, chronische myeloïde leukemie in de chronische fase voor zover de patiënt bij aanvang van de behandeling voldeed aan de vergoedingscriteria vermeld onder punt a) en die geen resistentie en/of intolerantie aan BOSULIF ontwikkeld heeft. Het verderzetten van de behandeling met de vergoedbare specialiteit kan op voorwaarde dat in een gemotiveerde aanvraag duidelijk wordt gestaafd dat de patiënt op klinisch vlak baat heeft bij het verderzetten van de behandeling. Deze maatregel is geldig vanaf 1 maart 2019 tot en met 31 augustus 2019.

a'') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoening die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie in de hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een aanbevolen posologie van 400 mg per dag en een maximale posologie van 600 mg per dag.



f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de bosutinib avec le nilotinib, le dasatinib, l'imatinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;
- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois,
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;

- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés. En cas d'une première demande: les éléments relatifs au diagnostic et un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats de laboratoire(s), nature(s) du/des traitement(s) administré(s)); ou, en cas il s'agit d'une demande de prolongation du remboursement: les éléments relatifs à l'évolution clinique du patient et la nécessité de prolonger le traitement;

- qu'il/elle dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie recommandée de 400 mg et d'une posologie maximale de 600 mg par jour;

- qu'il/elle s'engage à suivre le traitement d'une manière précise par des analyses de la réponse ;

- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci;

- qu'il/elle sait que le remboursement simultané de bosutinib avec les spécialités le nilotinib, le dasatinib, l'imatinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

i) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point h).

x) au § 140108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 140108

Ce paragraphe 140108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 6950000 du chapitre IV pour le remboursement de dabrafenib en monothérapie dans le mélanome avancé. A titre transitoire, les autorisations § 6950000 qui ont été délivrées pour le dabrafenib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement d'un patient adulte atteint d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) porteur d'une mutation BRAFV600.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) La mutation BRAF V600 doit être démontrée par un test qui remplit les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van bosutinib met nilotinib, dasatinib, imatinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

h) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- of het gaat:
  - over een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden,
  - of over een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen. Indien het gaat om een eerste aanvraag: de elementen die betrekking hebben op de diagnosestelling en een medisch verslag dat de vroegere en recente evolutie van de aandoening (laboresultaten, aard van de behandeling(en)) chronologisch beschrijft; of, indien het een aanvraag tot verlenging van de vergoeding betreft: de elementen die betrekking hebben op de klinische evolutie van de patiënt en de noodzaak tot verlenging van de behandeling;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een aanbevolen posologie van 400 mg en een maximale posologie van 600 mg per dag;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van responsanalyses;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van bosutinib met de specialiteiten nilotinib, dasatinib, imatinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

i) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in h).

x) in § 140108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 140108

Deze paragraaf 140108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 6950000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van dabrafenib in monotherapie bij gevorderd melanoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 6950000 voor dabrafenib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie in het kader van de behandeling van een volwassen patiënt met een gevorderd (niet reseceerbare of gemetastaseerd) melanoom dat positief is voor de BRAFV600-mutatie.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De BRAF V600 mutatie moet zijn aangetoond door een test die voldoet aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 300 mg par jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST version 1.1 en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) 8 semaines après le début du traitement par dabrafenib, ou plus tôt si la situation clinique le nécessite ; après cette évaluation initiale, une nouvelle évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) doit être effectuée toutes les 8 semaines pendant la première année du traitement et toutes les 12 semaines dans les années suivantes du traitement par dabrafenib..

g) Le remboursement peut être accordé sur base d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;
- que la tumeur présente une mutation BRAF V600 ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale, résultats des examens anatomopathologiques, résultat du test démontrant la présence d'une mutation BRAFV600) et les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée;
- qu'il dispose dans son dossier du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 300 mg par jour.
- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) 8 semaines après le début du traitement par dabrafenib, ou plus tôt si la situation clinique le nécessite ; après cette évaluation initiale, une nouvelle évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) doit être effectuée toutes les 8 semaines pendant la première année du traitement et toutes les 12 semaines dans les années suivantes du traitement par dabrafenib
- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST version 1.1 en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable comme défini dans le RCP;

h) Le remboursement est accordé si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

y) au § 160108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 160108

Ce paragraphe 160108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7030000 du chapitre IV pour le remboursement de trastuzumab sous-cutané dans le cancer du sein métastatique. A titre transitoire, les autorisations § 7030000 qui ont été délivrées pour le HERCEPTIN 600 mg avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement des patients présentant un cancer du sein métastatique avec une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor-2).

- Le remboursement est accordé en monothérapie, pour autant qu'il y ait eu échec préalable d'au moins deux protocoles de chimiothérapie, au cours desquels au moins une anthracycline, et un taxane, ont été utilisés.

- Le remboursement est accordé en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 300 mg per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST-criteria versie 1.1 ondanks de lopende behandeling of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om 8 weken na de start van de behandeling met dabrafenib, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van een gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI); na deze initiële evaluatie dient een nieuwe klinische evaluatie door middel van aangepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI) te worden uitgevoerd ten minste om de 8 weken in het eerste jaar en ten minste om de 12 weken in de daaropvolgende jaren van de behandeling met dabrafenib.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde voorschrijvende arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat de tumor een BRAF V600 mutatie vertoont;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, resultaat van de test die de aanwezigheid aantoonst van een BRAFV600 mutatie) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal terugbetaalbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 300 mg per dag.
- dat hij/zij zich er toe verbindt om 8 weken na de start van de behandeling met dabrafenib, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van een gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI); na deze initiële evaluatie dient een nieuwe klinische evaluatie door middel van aangepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI) te worden uitgevoerd ten minste om de 8 weken in het eerste jaar en ten minste om de 12 weken in de daaropvolgende jaren van de behandeling met dabrafenib
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST-criteria versie 1.1 ondanks de lopende behandeling of wanneer er nevenwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit volgens de SKP;

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

y) in § 160108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 160108

Deze paragraaf 160108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7030000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van trastuzumab subcutaan bij gemetastaseerde borstkanker. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7030000 voor Herceptin 600 mg die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van patiënten met een gemetastaseerde borstkanker met een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2 of Human Epidermal growth factor Receptor-2).

- De vergoeding wordt toegestaan als monotherapie, voor zover er voordien een mislukking was van tenminste twee chemotherapie-schema's gedurende dewelke tenminste één anthracyclinederivaat en één taxaan werden gebruikt.

- De vergoeding wordt toegestaan in associatie met paclitaxel, bij patiënten zonder voorbehandeling met chemotherapie voor hun gemetastaseerde aandoening en bij wie de behandeling met anthracyclines niet overwogen kan worden.

- Le remboursement est accordé en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique pour autant que les conditions de remboursement du docétaxel soient remplies.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire, le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 600 mg par période de 3 semaines.

f) Le remboursement est subordonné à la remise au pharmacien hospitalier d'un formulaire de demande, dont le modèle est reproduit à l'annexe A du présent paragraphe et qui est dûment complété et signé par le médecin spécialiste décrit sous point c). La première demande de remboursement sera accordée pour une période maximale de 2 mois

pouvant être renouvelée pendant des nouvelles périodes de 6 mois sur base d'éléments objectifs démontrant l'efficacité clinique du traitement. Dans ce cas, le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie hebdomadaire maximale de 2 mg/kg.

g) Le formulaire A devra être tenu à la disposition du médecin-conseil.

z) au § 160208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 160208

Ce paragraphe 160208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7040000 du chapitre IV pour le remboursement de trastuzumab sous-cutané dans le traitement en adjuvant du cancer du sein. A titre transitoire, les autorisations § 7040000 qui ont été délivrées pour le HERCEPTIN 600 mg avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement des patientes présentant un cancer du sein en situation adjuvante avec une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2 ou Human Epidermal growth factor Receptor-2).

Le remboursement est accordé pour autant:

- qu'il y ait un envahissement ganglionnaire ou une tumeur d'au moins 10 millimètres de diamètre;

- et qu'au moment d'entamer le traitement par trastuzumab sous-cutané, la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit supérieure à 55% (mesurée par MUGA scan ou échographie cardiaque) et qu'il n'y ait pas de contre-indication cardiaque à savoir : des antécédents documentés de décompensation cardiaque, d'une maladie coronaire avec un infarctus du myocarde et présence d'une onde Q, d'un angor nécessitant un traitement médicamenteux, d'une hypertension artérielle non contrôlée, d'une pathologie valvulaire cliniquement significative ou d'une arythmie instable;

- De vergoeding wordt toegestaan in associatie met docetaxel, bij patiënten zonder voorbehandeling met chemotherapie voor hun gemetastaseerde aandoening voor zover aan de vergoedingsvoorwaarden van docetaxel wordt voldaan.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische praktijkrichtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 600 mg per periode van 3 weken.

f) De vergoeding hangt af van de aflevering aan de ziekenhuisapotheker van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, volledig ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c). De eerste aanvraag tot terugbetaling zal toegekend worden voor een periode van maximum 2 maanden,

hernieuwbaar voor nieuwe periodes van 6 maanden op basis van objectieve elementen die de klinische werkzaamheid van de behandeling aantonen. In dat geval zal het aantal terugbetaalbare verpakkingen rekening houden met een maximale wekelijkse dosis van 2 mg/kg.

g) Het formulier A dient ter beschikking te worden gehouden van de adviserend-arts.

z) in § 160208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 160208

Deze paragraaf 160208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7040000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van trastuzumab subcutaan bij de adjuvante behandeling van borstkanker. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7040000 voor Herceptin 600 mg die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de adjuvante behandeling van patiënten met borstkanker met een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2 of Human Epidermal growth factor Receptor-2).

De vergoeding wordt toegekend voor zover:

- er een aantasting van de lymfeklieren of een tumor van tenminste 10 millimeter diameter aanwezig is;

- en op het ogenblik dat de behandeling met trastuzumab subcutaan gestart wordt, de ejection fraction van het linker ventrikel superieur is aan 55% (aangetoond door MUGA scan of cardiale echografie) en er geen cardiale contra-indicatie is, namelijk van een gedocumenteerde voorgeschiedenis van hartfalen, van coronaire ziekte met Q-wave myocard infarct, van angor die medicamenteus behandeld moet worden, van arteriële hypertensie die niet onder controle is, van een klinisch significante kleppathologie of een onstabiele aritmie;

- et que le traitement par trastuzumab sous-cutané soit administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique comprenant une chimiothérapie adjuvante classique, administrée à une posologie dont l'efficacité a été démontrée.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire, le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 600 mg par période de 3 semaines.

f) Le remboursement est subordonné à la remise au pharmacien hospitalier d'un formulaire de demande, dont le modèle est reproduit à l'annexe A du présent paragraphe et qui est dûment complété et signé par le médecin spécialiste décrit sous point c). Le remboursement est autorisé pendant une période de 1 an maximum.

g) Le formulaire A devra être tenu à la disposition du médecin-conseil.

aa) au § 170008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 170008

Ce paragraphe 170008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7050000 du chapitre IV pour le remboursement d'afatinib dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastasé. A titre transitoire, les autorisations § 7050000 qui ont été délivrées pour l'afatinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement d'un patient atteint d'un cancer du poumon localement avancé ou métastasé non à petites cellules dont la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR et qui n'a jamais reçu de traitement par un inhibiteur de l'EGFR-TK.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) La mutation activatrice de l'EGFR a été démontrée selon les conditions de l'article 33ter de l'Arrêté Royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement et agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

- en de behandeling met trastuzumab subcutaan toegediend wordt binnen het kader van een therapieschema welke een klassieke adjuvante chemotherapie bevat die aan een posologie wordt toegediend waarvan de werkzaamheid bewezen werd.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische praktijkrichtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 600 mg per periode van 3 weken.

f) De vergoeding hangt af van de aflevering aan de ziekenhuisapotheek van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, volledig ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c). De terugbetaling wordt toegekend gedurende een periode van maximum 1 jaar.

g) Het formulier A dient ter beschikking te worden gehouden van de adviserend-arts.

aa) in § 170008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 170008

Deze paragraaf 170008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7050000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van afatinib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7050000 voor afatinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie in het kader van de behandeling van een patiënt die lijdt aan een lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom waarvan de tumor een activerende EGFR mutatie vertoont, en die nog geen behandeling met een EGFR-TK inhibitor heeft gekregen.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De activerende EGFR mutatie werd aangetoond in overeenstemming met de voorwaarden van artikel 33ter van het Koninklijk Besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée tous les trois mois, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par afatinib.

f) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- lors de l'instauration du traitement, que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ou, s'il s'agit d'une prolongation du traitement, que les résultats du dernier CT-scan ou IRM montrent une absence de progression de la maladie ;

- que la tumeur présente une mutation activatrice de l'EGFR ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation par imagerie médicale appropriée tous les trois mois, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par afatinib ;

- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST en dépit du traitement en cours

g) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point f).

ab) au § 180008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 180008

Ce paragraphe 180008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7340000 du chapitre IV pour le remboursement de trastuzumab-émantansine dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé non résecable. A titre transitoire, les autorisations § 7340000 qui ont été délivrées pour le KADCYLA avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée dans le cadre du traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé non résecable avec une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2).

Le remboursement est accordé en monothérapie chez les patients ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique

- ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) L'amplification du gène HER2 doit être prouvée par un test d'Hybridation In Situ (ISH) positif. Le test ISH doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

Le test ISH n'est positif que si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux émis par le centromère du chromosome 17 > ou = 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau > ou = 4,0. Le test ISH est négatif si le ratio signaux émis par le gène HER2/signaux

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om tijdens de behandeling met afatinib om de drie maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming.

f) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat bij aanvang van de behandeling, alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, dat de resultaten van de laatste CT-scan of MRI de afwezigheid van ziekteprogressie aantonen;

- dat de tumor een activerende EGFR mutatie vertoont;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om tijdens de behandeling met afatinib om de drie maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een evaluatie door middel van een aangepaste medische beeldvorming uit te voeren;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST criteria ondanks de lopende behandeling.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

ab) in § 180008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 180008

Deze paragraaf 180008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7340000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van trastuzumab-émantansine bij niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7340000 voor KADCYLA die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2).

De terugbetaling wordt toegestaan in monotherapie bij patiënten die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten dienen:

- eerdere therapie te hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte,

- of een recidief te hebben ontwikkeld tijdens een adjuvante therapie of binnen zes maanden na het voltooien ervan.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De amplificatie van het HER2 gen moet aangetoond worden door een positieve In Situ Hybridisatie test (ISH). De ISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

De ISH test wordt als positief beoordeeld indien de verhouding HER2 signalen/centromeer van chromosoom 17 signalen > of = 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern > of = 4,0. De ISH test is negatief indien de verhouding HER2 signalen/centromeer

émis par le centromère du chromosome 17 < 2,0 et si le nombre moyen absolu de signaux HER2 par noyau < 4,0. En cas de résultat intermédiaire, le statut HER2 n'est considéré positif que si c'est le cas selon les critères d'interprétation des directives de pratique clinique les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours)

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par trastuzumab-emtansine.

g) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies;
- que la tumeur présente une amplification du gène du Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain (HER2) ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale) et les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée (résultat du test d'Hybridation In Situ,...);
- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-scan ou IRM) toutes les 12 semaines de traitement;
- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé;
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines (cycle de 21 jours).
- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable;
- qu'il sait que le remboursement simultané du trastuzumab-emtansine et pertuzumab n'est jamais autorisé

h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g)..

i) Le remboursement simultané de trastuzumab-emtansine et pertuzumab n'est pas autorisé.

ac) au § 200108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 200108

Ce paragraphe 200108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7650100 du chapitre IV pour le remboursement de SPRYCEL dans la leucémie myéloïde chronique adulte. A titre transitoire, les autorisations § 7650100 qui ont été délivrées pour le SPRYCEL avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, chez des bénéficiaires âgés de 18 ans et plus, dans le cadre du :

1. traitement d'une leucémie myéloïde chronique, nouvellement diagnostiquée (< 6 mois), en phase chronique, avec présence d'un chromosome de Philadelphie gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson)

van chromosoom 17 signalen < 2,0 en het gemiddeld absoluut aantal HER2 signalen per kern < 4,0. Bij onbeslist ISH testresultaat wordt de HER2 status als positief beoordeeld indien dit het geval is volgens de interpretatie criteria van de meest recente klinische praktijkrichtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (<https://www.cap.org/>)

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat de tumor een amplificatie van het gen van de Humane Epidermale groeifactor Receptor-2 (HER2) vertoont;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaat van In Situ Hybridisatie test,...) ter beschikking te houden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt alle 12 weken een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI);
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt ;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie.
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit;
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van trastuzumab-emtansine en pertuzumab nooit toegestaan is.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

i) De gelijktijdige vergoeding van trastuzumab-emtansine en pertuzumab is niet toegestaan.

ac) in § 200108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 200108

Deze paragraaf 200108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7650100 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van SPRYCEL bij volwassen chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmatregel kunnen machtigingen § 7650100 voor SPRYCEL die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend, bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder, in het kader van:

1. de behandeling van nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie, in de chronische fase met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen;

2. ou du traitement d'une leucémie myéloïde chronique, en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique, avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) en cas de résistance à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, ou en cas d'intolérance qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point c), justifie l'arrêt du traitement par un autre inhibiteur de la tyrosine kinase.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 140 mg par jour dans le traitement de 1ère ligne. Chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 180 mg par jour, pour les leucémies myéloïdes chroniques en phase chronique, et de 200 mg par jour, pour les leucémies myéloïdes chroniques en phase accélérée ou en crise blastique.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions au point a) sont remplies ;
- lequel des 3 situations suivantes sont applicable au patient :
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois) avec présence d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1);
  - une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1) chez un patient résistent et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ;
  - une leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en crise blastique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1) chez un patient résistent et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ;

2. of de behandeling van chronische myeloïde leukemie, in chronische of acceleratiefase of blastencrisis, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen), in geval van resistentie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor of in geval van intolerantie die, volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt c), het stopzetten van een behandeling met een andere tyrosinekinase inhibitor wettigt;

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie in de hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 140 mg per dag in de eerste lijn behandeling. Bij patiënten met resistentie of intolerantie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor zal het aantal terugbetaalbare verpakkingen rekening houden met een maximale posologie van 180 mg per dag, in geval van chronische myeloïde leukemie in chronische fase, en van 200 mg in geval van chronische myeloïde leukemie in acceleratiefase of blastencrisis.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

h) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- welke van de volgende 3 situaties op de patiënt van toepassing is:
  - patiënt met een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie in chronische fase met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen);
  - een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen) bij een patiënt die resistent en/of intolerant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor;
  - een chronische myeloïde leukemie in de acceleratiefase of blastencrisis met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen) bij een patiënt die resistent en/of intolerant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor;

- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient pas traité préalablement par SPRYCEL,
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 140 mg par jour dans le traitement de 1ère ligne. Chez les patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 180 mg par jour, pour les leucémies myéloïdes chroniques en phase chronique, et de 200 mg par jour, pour les leucémies myéloïdes chroniques en phase accélérée ou en crise blastique;

- qu'il s'engage:

- en cas il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;
- en cas il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de la réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an ;

- qu'il s'engage à suivre le traitement d'une manière précise et qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

- qu'il sait que le remboursement simultané du dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

Le remboursement peut également être prolongée par périodes renouvelables d'un an si elle concerne un patient ayant déjà bénéficié d'au moins une période de remboursement de la spécialité SPRYCEL sur la base des dispositions prévues au paragraphe 7650000 (supprimé au 01/11/2018) du chapitre IV avant l'entrée en vigueur du règlement en vigueur pour qui la période précédemment approuvée arrive à son terme.

*i)* Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *h)*.

ad) au § 200208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 200208

Ce paragraphe 200208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7650200 du chapitre IV pour le remboursement de SPRYCEL dans la leucémie aiguë lymphoblastique adulte. A titre transitoire, les autorisations § 7650200 qui ont été délivrées pour le SPRYCEL avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, chez des bénéficiaires âgés de 18 ans et plus, dans le cadre du traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson), en cas de résistance à un traitement antérieur ou d'intolérance, qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point *c)*, justifie l'arrêt du traitement antérieur.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette

- of het gaat:

- over een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een niet eerder met SPRYCEL behandelde patiënt,
- of over een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 140 mg per dag in de eerste lijnsbehandeling. Bij patiënten met resistentie of intolerantie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor zal het aantal terugbetaalbare verpakkingen rekening houden met een maximale posologie van 180 mg per dag, in geval van chronische myeloïde leukemie in chronische fase, en van 200 mg in geval van chronische myeloïde leukemie in acceleratiefase of blastencrisis;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om:

- in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;
- in het geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om de behandeling nauwkeurig op te volgen en dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling.

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

De vergoeding kan eveneens worden verlengd met hernieuwbare periodes van 1 jaar, indien het gaat over een patiënt die reeds minstens één periode van de terugbetaling van de specialiteit SPRYCEL heeft genoten op basis van de bepalingen vermeld in paragraaf 7650000 (geschrapt op 01/11/2018) van Hoofdstuk IV vóór de inwerkingtreding van de huidige reglementering en bij wie de voorafgaande goedgekeurde periode ten einde loopt.

*i)* De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *h)*.

ad) in § 200208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 200208

Deze paragraaf 200208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7650200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van SPRYCEL bij volwassen acute lymfoblasten leukemie. Ten titel van overgangsmatregel kunnen machtigingen § 7650200 voor SPRYCEL die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder, in het kader van de behandeling van een acute lymfoblasten leukemie met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen), in geval van resistentie aan een voorafgaandelijke behandeling of in geval van intolerantie, die volgens het klinisch oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt *c)*, het stopzetten van een voorafgaandelijke behandeling wettigt.

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden



spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a*) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b*) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c*) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

*d*) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c*) conserve le rapport dans son dossier.

*e*) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 200 mg par jour pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

*f*) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

*g*) Le remboursement simultané de dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

*h*) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c*), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions au point *a*) sont remplies ;
- qu'il s'agit:
  - d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient pas traité préalablement par SPRYCEL,
  - ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;
- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 200 mg par jour, pour les leucémies aiguës lymphoblastiques ;
- qu'il s'engage:
  - en cas il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;
  - en cas il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de la réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an ;
- qu'il s'engage à suivre le traitement d'une manière précise et qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.
- qu'il sait que le remboursement simultané du dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

Le remboursement peut également être prolongée par périodes renouvelables d'un an si elle concerne un patient ayant déjà bénéficié d'au moins une période de remboursement de la spécialité SPRYCEL sur la base des dispositions prévues au paragraphe 7650000 (supprimé au 01/11/2018) du chapitre IV avant l'entrée en vigueur du règlement en vigueur pour qui la période précédemment approuvée arrive à son terme.

voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a*) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b*) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c*) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie in de hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

*d*) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c*) wordt bijgehouden in het dossier.

*e*) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 200 mg per dag in geval van acute lymphoblasten leukemie.

*f*) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

*g*) De gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

*h*) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c*), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt *a*) zijn vervuld;
- of het gaat:
  - over een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een niet eerder met SPRYCEL behandelde patiënt,
  - of over een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 200 mg per dag in geval van acute lymphoblasten leukemie;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om:
  - in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;
  - in het geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de behandeling nauwkeurig op te volgen en dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling.
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

De vergoeding kan eveneens worden verlengd met hernieuwbare periodes van 1 jaar, indien het gaat over een patiënt die reeds minstens één periode van de terugbetaling van de specialiteit SPRYCEL heeft genoten op basis van de bepalingen vermeld in paragraaf 7650000 (geschrapt op 01/11/2018) van Hoofdstuk IV vóór de inwerkingtreding van de huidige reglementering en bij wie de voorafgaande goedgekeurde periode ten einde loopt.

i) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *h*).

ae) au § 200308, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 200308

Ce paragraphe 200308 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7650300 du chapitre IV pour le remboursement de SPRYCEL dans la leucémie myéloïde chronique pédiatrique. A titre transitoire, les autorisations § 7650300 qui ont été délivrées pour le SPRYCEL avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée chez un enfant de moins de 18 ans, dans le cadre du :

1. traitement d'une leucémie myéloïde chronique, nouvellement diagnostiquée (< 6 mois), en phase chronique, avec présence d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) ;

2. ou traitement d'une leucémie myéloïde chronique, en phase chronique, avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson), en cas de résistance à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, ou en cas d'intolérance qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point *c*), justifie l'arrêt du traitement par un autre inhibiteur de la tyrosine kinase.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a*) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en pédiatrie et porteur du titre professionnel particulier en hématologie et oncologie pédiatrique selon l'arrêté ministériel du 14.05.2007 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie et oncologie pédiatrique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c*) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale conformément aux dispositions décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib, ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c*), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions au point *a*) sont remplies ;
- laquelle des 2 situations suivantes est applicable au patient :

- une leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée (< 6 mois) avec présence d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/-ABL1);

i) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *h*).

ae) in § 200308, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 200308

Deze paragraaf 200308 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7650300 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van SPRYCEL bij pediatrie chronische myeloïde leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7650300 voor SPRYCEL die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend bij een kind tot de leeftijd van 18 jaar, in het kader van:

1. de behandeling van nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie, in de chronische fase met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen);

2. of de behandeling van chronische myeloïde leukemie, in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen), in geval van resistentie aan een voorafgaandelijke behandeling met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor of in geval van intolerantie die, volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt *c*), het stopzetten van een behandeling met een andere tyrosinekinase inhibitor wettigt;

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a*) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling die erkend is in de pediatrie en houder van de bijzondere beroepsbekwaamheid in de pediatrie hematologie en oncologie op basis van het Ministerieel besluit van 14.05.2007 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van artsenspecialisten houders van de bijzondere beroepsbekwaamheid in de pediatrie hematologie en oncologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c*) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product zijn vermeld.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib, of ponatinib wordt nooit toegestaan.

h) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c*), die daarvoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt *a*) zijn vervuld;
- welke van de volgende 2 situaties op de patiënt van toepassing is:

- patiënt met een nieuw gediagnosticeerde (< 6 maanden) chronische myeloïde leukemie in chronische fase met aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen);

• une leucémie myéloïde chronique en phase chronique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1) chez un patient résistant et/ou intolérant à un traitement antérieur comprenant un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ;

- qu'il s'agit :

• d'une première demande de remboursement pour une période de 12 mois chez un patient pas traité préalablement par SPRYCEL,

• ou d'une demande de prolongation du remboursement pour une nouvelle période de 12 mois ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale conformément aux dispositions décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ;

- qu'il s'engage :

• en cas il s'agit des 12 premiers mois du traitement, à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse à mois 3, 6 et 12 ;

• lorsqu'il ne s'agit pas des 12 premiers mois du traitement, à poursuivre le traitement seulement si aucune résistance n'a été établie et si le traitement a mené à une stabilisation ou une amélioration de la réponse moléculaire au cours des 12 mois précédents de traitement et à suivre le traitement d'une manière précise par une analyse de la réponse une fois par an ;

- qu'il s'engage à suivre le traitement d'une manière précise et qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci ;

- qu'il sait que le remboursement simultané du dasatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le bosutinib ou le ponatinib n'est jamais autorisé.

i) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point h).

af) au § 220008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes :

#### Paragraphe 220008

Ce paragraphe 220008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 7870000 du chapitre IV pour le remboursement d'ICLUSIG dans la leucémie. A titre transitoire, les autorisations paragraphe 7870000 qui ont été délivrées pour l'ICLUSIG avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, chez un bénéficiaire âgé de 18 ans ou plus, dans le cadre :

1. du traitement d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique, avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene)

- qui présente une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, et qui, selon le jugement clinique du médecin spécialiste décrit au point c), justifie un arrêt de traitement par cet autre inhibiteur de la tyrosine kinase

- ou qui exprime la mutation T315I

2. ou du traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique avec présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (présence d'un gène BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson gene)

- qui présente une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié,

- ou qui exprime la mutation T315I.

La présence initiale d'un chromosome de Philadelphie (gène de fusion BCR/ABL1, ou Breakpoint cluster region/Abelson) doit être mise en évidence par analyse cytogénétique et par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). En cas de discordance entre les résultats

• een chronische myeloïde leukemie in chronische fase, met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 fusiegen) bij een patiënt die resistent en/of intolerant is aan een voorafgaandelijke behandeling, met inbegrip van een andere tyrosinekinase inhibitor;

- of het gaat :

• over een eerste aanvraag tot vergoeding voor een periode van 12 maanden bij een niet eerder met SPRYCEL behandelde patiënt,

• of over een aanvraag tot verlenging van de vergoeding voor een nieuwe periode van 12 maanden;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie overeenkomstig de bepalingen die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product zijn vermeld;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om :

• in geval het gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse op maand 3, 6 en 12;

• in het geval het niet gaat over de eerste 12 maanden van de behandeling, de behandeling enkel verder te zetten indien geen resistentie werd vastgesteld en indien de behandeling geleid heeft tot een stabilisatie of een verbetering van de moleculaire respons gedurende de laatste 12 maanden van de behandeling en om de behandeling nauwkeurig op te volgen door middel van een responsanalyse één keer per jaar;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om de behandeling nauwkeurig op te volgen en dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling;

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van dasatinib met imatinib, nilotinib, bosutinib of ponatinib nooit wordt toegestaan.

i) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in h).

af) in § 220008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt :

#### Paragraaf 220008

Deze paragraaf 220008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 7870000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van ICLUSIG bij leukemie. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen paragraaf 7870000 voor ICLUSIG die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend, bij een rechthebbende van 18 jaar of ouder, in het kader van :

1. de behandeling van chronische myeloïde leukemie in de chronische fase, de acceleratiefase of de blastencrisis met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gene)

- die resistent voor dasatinib of nilotinib is of die intolerant voor dasatinib of nilotinib is en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is, en die, volgens het klinische oordeel van de arts-specialist vermeld onder punt c) het stopzetten van een behandeling met deze andere tyrosinekinaseinhibitor wettigt

- of die de T315I-mutatie heeft

2. of de behandeling van een acute lymphoblasten leukemie met initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (aanwezigheid van het BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson gene),

- die resistent voor dasatinib is of die intolerant voor dasatinib is en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is,

- of die de T315I-mutatie heeft.

De initiële aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom (BCR/ABL1 of Breakpoint cluster region/Abelson fusiegen) moet aangetoond worden door middel van cytogenetische analyse en PCR (polymerase chain reaction). In geval van discordantie tussen de

de l'analyse cytogénétique et de l'analyse PCR la présence du gène de fusion BCR/ABL1 doit être démontrée par analyse FISH.

a) Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test pour démontrer la présence du gène de fusion BCR/ABL1 et le test pour démontrer la présence de la mutation du domaine kinase T315I doivent remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en médecine interne porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximum de 45 mg par jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci.

g) Le remboursement simultané de ponatinib avec l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib ou le bosutinib n'est jamais autorisé.

h) Le remboursement est conditionné par la fourniture préalable au médecin-conseil du protocole (seulement pour la première demande) avec les résultats des analyses demandées, et, dans tous les cas, d'un rapport médical mentionnant les éléments permettant le diagnostic et décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats de laboratoire(s), nature(s) du/des traitement(s) administré(s)), et d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, dûment complété et signé par le médecin spécialiste décrit sous point c), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;
- qu'il s'engage à mentionner les éléments relatifs au diagnostic précis lorsqu'il s'agit d'une première demande, ou, lorsqu'il s'agit d'une demande de prolongation de remboursement, les éléments relatifs à l'évolution clinique du patient et la nécessité de prolonger le traitement ;
- qu'il s'engage à mentionner les éléments permettant :
- d'identifier l'hôpital auquel il est attaché ;
- d'identifier le pharmacien hospitalier, qui collabore avec l'hôpital identifié ;
- qu'il s'engage à mettre à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés ;
- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 45 mg par jour ;
- qu'il s'engage à collaborer, en application du point i) ci-dessous, à l'enregistrement et la collecte des données codées relatives à l'évolution et au devenir du patient concerné ;
- sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de l'échec de celui-ci (entre autres absence de réponse hématologique complète après 3 mois de traitement) ;

resultaten van de cytogenetische analyse en van de PCR moet de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen aangetoond worden door middel van FISH-analyse.

a) Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegerekend worden.

b) De test voor het aantonen van de aanwezigheid van het BCR/ABL1 fusiegen en de test voor het aantonen van de aanwezigheid van de kinase domein mutatie T315I, moeten voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemeeesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 45 mg per dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van het falen van de behandeling.

g) De gelijktijdige vergoeding van ponatinib met imatinib, nilotinib, dasatinib of bosutinib wordt nooit toegestaan.

h) De vergoeding hangt af van het voorafgaand ter beschikking stellen aan de adviserend-arts van het protocol (enkel voor de eerste aanvraag) met de resultaten van de gevraagde analyses, en, in alle gevallen, van een medisch verslag dat de elementen vermeldt die toelaten de diagnose te stellen en dat de vroegere en recente evolutie van de aandoening (laboresultaten, aard van de behandeling(en)) chronologisch beschrijft, en een aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de elementen die betrekking hebben op de diagnosestelling te vermelden indien het gaat om een eerste aanvraag, of, indien het een aanvraag tot verlenging van de vergoeding betreft, de elementen die betrekking hebben op de klinische evolutie van de patiënt en de noodzaak tot het verlengen van de behandeling;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de elementen te vermelden die toelaten:
- het boven vermeld ziekenhuis te identificeren waaraan hij/zij verbonden is;
- de betrokken ziekenhuisapotheker te identificeren, die samenwerkt met het vermelde ziekenhuis;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 45 mg per dag;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om mee te werken, in toepassing van punt i) hieronder, aan de registratie en verzameling van de gecodeerde gegevens die betrekking hebben op de evolutie en uitkomst van de betrokken patiënt;
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van het falen van de behandeling (onder andere: afwezigheid van complete hematologische antwoord na 3 maanden behandeling);

- qu'il sait que le remboursement simultané du ponatinib avec imatinib, nilotinib, dasatinib ou bosutinib n'est jamais autorisé.

i) Le remboursement peut être accordé pour des périodes de maximum 12 mois, en application de la procédure visée aux articles 7, 8, 9 de l'arrêté royal du 6 décembre 2018 relatif au remboursement des médicaments orphelins et des spécialités pharmaceutiques remboursables dans le cadre d'une maladie rare. Sans préjudice des dispositions prévues par la procédure susvisée, le médecin-conseil, en cas de décision positive:

1. attribue au bénéficiaire concerné un numéro spécifique, unique, codé de façon à rendre impossible l'identification du bénéficiaire par des tiers. Dans ce numéro doit figurer l'identification de l'organisme assureur ainsi que les dates de début et de fin de période autorisée ;

2. communique au médecin spécialiste décrit sous point c) le numéro unique attribué à son patient, ainsi que les dates de début et de fin de la période autorisée ;

3. communique au pharmacien hospitalier, mentionné ci-dessus au point g) 3<sup>ème</sup> tiret, un document sur lequel figure l'identification du bénéficiaire et du médecin spécialiste demandeur, avec les dates de début et de fin de la période autorisée.

j) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une copie du document visé au point h) 3. ci-dessus. A cet effet, le pharmacien dispensateur doit joindre une copie du document visé au point h) 3. à la facture intégrale individuelle du patient concerné.

k) Afin de permettre à la Commission de Remboursement des Médicaments d'exécuter les missions définies à l'article 29bis et 35bis de la Loi, notamment en ce qui concerne une modification ultérieure de l'inscription de la spécialité pharmaceutique, le remboursement de la spécialité est accordé pour autant que des données codées, relatives à l'évolution et au devenir des bénéficiaires recevant ce remboursement, puissent être enregistrées et puissent faire l'objet d'une évaluation. Les modalités relatives à la nature des données, à l'enregistrement, à la collecte et à l'évaluation sont fixées par le Ministre sur proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments après avis de la Commission de la protection de la vie privée.

ag) au § 230208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 230208

Ce paragraphe 230208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8450200 du chapitre IV pour le remboursement de ceritinib pour des périodes de suivi dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé. A titre transitoire, les autorisations § 8450200 qui ont été délivrées pour le ceritinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement pour des périodes renouvelables de 6 mois si elle est administrée en monothérapie pour le traitement d'un cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif démontré par un test IHC validé pour le cancer du poumon qui a été confirmé par un test FISH validé. Les tests doivent être effectués dans les laboratoires pouvant garantir la validation des procédures d'analyses.

Ce traitement n'est remboursé que si les conditions cumulatives suivantes sont remplies :

- Le bénéficiaire a déjà été traité par ceritinib ;

Le traitement préalable par ceritinib doit avoir été remboursé, durant au minimum 8 semaines, sur base des conditions telles que mentionnées dans le paragraphe § 230108 du chapitre VIII de cet arrêté ;

OU Le bénéficiaire a été traité durant au minimum 8 semaines avant l'entrée en vigueur du remboursement par des conditionnements non remboursés de ceritinib et il remplissait lors de l'initiation de la cure tous les critères du point a) en f) du paragraphe § 230108 du chapitre VIII de cet arrêté.

- L'imagerie médicale réalisée chez le bénéficiaire au cours de la 8<sup>ème</sup> semaine qui suit le début du traitement, telle que mentionnée au point bf) du paragraphe § 230108 du chapitre VIII de cet arrêté, ne met pas en évidence une progression des lésions selon les critères RECIST 1.1 ;

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant

- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van ponatinib met imatinib, nilotinib, dasatinib of bosutinib nooit wordt toegestaan.

i) De vergoeding kan worden toegestaan door de adviserend-arts voor periodes van maximaal 12 maanden in toepassing van de procedure bedoeld in de artikels 7, 8, 9 van het koninklijk besluit van 6 december 2018 betreffende de vergoeding van weesgeneesmiddelen en van de farmaceutische specialiteiten die in het kader van een zeldzame ziekte vergoedbaar zijn. Onafgezien van de voorziene beschikkingen door bovenstaande procedure, zorgt de adviserend-arts, in geval van positieve beslissing, ervoor:

1. dat hij aan de betrokken rechthebbende een specifiek en uniek nummer verleent, dat zodanig gecodeerd is dat de identificatie van de rechthebbende door derden onmogelijk is. Dit nummer moet de identificatie van de verzekeringsinstelling bevatten alsook de data van begin en einde van de toegestane periode ;

2. dat hij aan de arts-specialist vermeld onder punt c), het unieke nummer toegekend aan zijn patiënt, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode, meedeelt;

3. dat hij aan de ziekenhuisapotheker, bedoeld in punt g) 3e streepje hierboven, een document bezorgt dat de identificatie van de rechthebbende en de aanvragende arts-specialist bevat, alsook de data van begin en einde van de toegestane periode.

j) De vergoeding kan slechts toegekend worden indien de betrokken apotheker, voorafgaand aan de aflevering, een kopie van het document bezit bedoeld onder punt h) 3. Met het oog hierop moet de afleverende apotheker een kopie van het document bedoeld onder punt h) 3. aan de globale individuele factuur van de betrokken patiënt toevoegen.

k) Teneinde de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen toe te laten haar taken uit te voeren zoals bepaald in artikel 29bis en 35bis van de Wet, meer bepaald een verdere wijziging van de inschrijving van de farmaceutische specialiteit, wordt de vergoeding van de specialiteit toegestaan voor zover de gecodeerde gegevens over de evolutie en uitkomst van rechthebbenden die deze vergoeding ontvangen, geregistreerd worden en voorwerp van een evaluatie kunnen worden. De modaliteiten eigen aan de aard van de gegevens, de registratie, de verzameling en de evaluatie worden vastgelegd door de Minister op voorstel van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, na advies van de Commissie over de bescherming van de privé-sfeer.

ag) in § 230208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 230208

Deze paragraaf 230208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8450200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van ceritinib voor vervolgerperiodes bij gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 8450200 voor ceritinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking voor hernieuwbare periodes van 6 maanden indien ze wordt toegediend in monotherapie voor de behandeling van niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom, dat ALK-positief is zoals werd aangetoond door middel van een IHC test gevalideerd voor longcarcinoom die werd bevestigd door een gevalideerde FISH-test. De testen moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures kunnen garanderen.

Deze behandeling is slechts terugbetaald als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met ceritinib;

De voorafgaande ceritinib behandeling moet vergoed zijn geweest, gedurende minimum 8 weken, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 230108 van hoofdstuk VIII van dit besluit;

OF De rechthebbende werd vóór de inwerkingtreding van de terugbetaling, reeds minimaal 8 weken met niet-vergoede verpakkingen van ceritinib behandeld en voldeed bij de aanvang van de behandeling aan alle criteria van paragraaf § 230108 punt a) en f) van hoofdstuk VIII van dit besluit.

- De medische beeldvorming gerealiseerd bij de rechthebbende in de loop van de 8ste week die volgt op de aanvang van de behandeling zoals bepaald onder punt f) van paragraaf § 230108 van hoofdstuk VIII van dit besluit, geeft geen progressie van de laesies volgens de RECIST 1.1 criteria weer.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de

au point *a*) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b*) Le test FISH doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c*) Le remboursement peut seulement être accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie possédant une qualification particulière en oncologie.

*d*) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une dose recommandée maximale de 450 mg/jour.

*e*) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point *c*) s'engage à effectuer une évaluation chez le patient après chaque période de 12 semaines de traitement (ou avant si la situation clinique l'exige). Au moment de cette évaluation un CT-scan ou une IRM sera effectuée.

*f*) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c*), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions reprises au point *a*) sont remplies;
- que la tumeur est ALK positive (IHC et FISH) ;
- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique ainsi que notamment une imagerie par CT-scan ou par IRM toutes les 12 semaines et plus rapidement si la situation clinique l'exige;
- que les éléments se rapportant à l'évolution du patient et plus particulièrement que l'imagerie médicale réalisée au moment de l'évaluation telle que mentionnée au point *e*), ne mettent pas en évidence une progression des lésions selon les critères RECIST 1.1 ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale) et les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée (résultats des examens anatomopathologiques et du test prédictif);
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 450 mg/jour.
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée;
- qu'il s'engage à arrêter le traitement lorsqu'il constate que le patient ne répond plus aux critères mentionnés au point *e*).

*g*) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *f*).

*ah*) au § 240108, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 240108

Ce paragraphe 240108 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8480000 du chapitre IV pour le remboursement de osimertinib dans le cancer du poumon, non à petites cellules, localement avancé ou métastasé pendant ou après progression sous un TKI. A titre transitoire, les autorisations § 8480000 qui ont été délivrées pour le osimertinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a*) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon, non à petites cellules, localement avancé ou métastasé avec une mutation T790M de l'EGFR en cas de progression pendant ou après traitement par un inhibiteur de l'EGFR-TK.

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant

voorwaarden vermeld onder punt *a*) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b*) De FISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c*) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

*d*) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale aanbevolen dosis van 450 mg/dag.

*e*) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van progressie van de ziekte volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt *c*) zich er toe om de patiënt te evalueren na elke periode van 12 weken behandeling (of vroeger indien de klinische situatie dit vereist). Bij deze evaluatie zal een CT-scan of een MRI worden uitgevoerd.

*f*) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c*) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt *a*) zijn vervuld;
- dat de tumor ALK positief is (IHC en FISH)
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een klinische evaluatie uit te voeren evenals een beeldvorming door CT-scan of MRI elke 12 weken en vroeger indien de klinische situatie dit vereist;
- dat de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer specifiek dat de medische beeldvorming gerealiseerd bij de evaluatie zoals vermeld onder punt *e*), geen progressie van de laesies volgens de RECIST 1.1 criteria weergeven;
- dat hij/zij er zich toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaten van de anatomopathologische onderzoeken en van de predictieve test) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een posologie schema met een maximale aanbevolen dosis van 450 mg/dag.
- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- er zich toe te verbinden om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat de patiënt niet meer voldoet aan de voorwaarden vermeld onder punt *e*).

*g*) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/ zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *f*).

*ah*) in § 240108, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 240108

Deze paragraaf 240108 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8480000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van osimertinib bij niet-kleincellig, lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom tijdens of na progressie op een TKI. Ten titel van overgangmaatregel kunnen machtigingen § 8480000 voor osimertinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a*) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in monotherapie voor in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met een niet-kleincellig, lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom met een EGFR T790M mutatie die progressie vertoonden tijdens of na behandeling met een EGFR TKI.

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de

au point *a*) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b*) La mutation T790M de l'EGFR doit être démontrée dans les laboratoires pouvant garantir la validation de la procédure d'analyse. Le test doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel g humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c*) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou ayant une compétence particulière en oncologie.

*d*) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c*) conserve le rapport dans son dossier.

*e*) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 80 mg par jour pour autant que la maladie n'ait pas progressé selon les critères RECIST ou que la survenue d'effets secondaires n'ait pas donné lieu à une toxicité inacceptable.

*f*) Le remboursement est accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c*), qui ainsi atteste :

- que toutes les conditions reprises au point *a*) sont remplies;
- que la tumeur présente une mutation EGFR T790M ;
- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale), et les éléments de preuve qui attestent la situation décrite (résultats des examens anatomo-pathologiques et confirmation d'une mutation T790M de l'EGFR par un test effectué selon les modalités spécifiées sous *a*), ...);
- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;
- qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 80 mg par jour ;
- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) toutes les 12 semaines de traitement ;
- qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable.

*g*) Le remboursement est accordé si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'accord visé au point *f*).

*h*) Les patients traités avec osimertinib dans le cadre d'un Medical Need Program (MNP) au moment de l'entrée en vigueur de cette réglementation, pour un traitement d'un cancer du poumon, non à petites cellules, localement avancé ou métastaté avec une mutation T790M de l'EGFR, doivent être évalués par le médecin spécialiste possédant une qualification particulière en oncologie ou par le médecin spécialiste en oncologie médicale, en conformité avec les conditions citées au point *a*).

Le remboursement est accordé si toutes les conditions reprises au point *b*) jusqu'au point *g*) sont remplies.

ai) au § 240228, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 240228

Ce paragraphe 240228 du chapitre VIII remplace le paragraphe 9700200 du chapitre IV pour le remboursement d'osimertinib pour une période de suivi en première ligne dans le cancer du poumon, non à petites cellules, localement avancé ou métastaté. A titre transitoire, les autorisations § 9700200 qui ont été délivrées pour l'osimertinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a*) L'osimertinib fait l'objet d'un remboursement s'il est administré, pour une deuxième période de remboursement, en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer

pourvu qu'il soit démontré que le patient a été traité avec osimertinib en première ligne et que le patient n'a pas été traité avec osimertinib en deuxième ligne. Le remboursement est accordé si toutes les conditions reprises au point *b*) jusqu'au point *g*) sont remplies.

*b*) De EGFR T790M mutatie moet aangetoond zijn in laboratoria die de validatie van de analyseprocedure kunnen garanderen. De test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculaire biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c*) De vergoeding kan enkel worden wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die een bijzondere bekwaamheid heeft in de oncologie.

*d*) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c*) wordt bijgehouden in het dossier.

*e*) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 80 mg per dag op voorwaarde dat er geen progressie van de ziekte optreedt volgens de RECIST criteria of dat het optreden van bijwerkingen geen aanleiding geeft tot een onaanvaardbare toxiciteit.

*f*) De vergoeding wordt toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c*) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt *a*) zijn vervuld;
- dat de tumor een EGFR T790M mutatie vertoont;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaten van de anatomopathologische onderzoeken en bevestiging van de EGFR T790M mutatie volgens een test zoals in *a*) gespecificeerd, ...) ter beschikking te houden van de adviserend-arts
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 80 mg per dag;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de 12 weken een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI);
- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST criteria ondanks de lopende behandeling is of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit.

*g*) De vergoeding wordt toegestaan wanneer de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het akkoord bedoeld in *f*).

*h*) De patiënten behandeld met osimertinib in het kader van een Medical Need Program (MNP) op het moment van het in werking treden van deze reglementering, voor de behandeling van een EGFR T790M gemuteerd niet-kleincellig, lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom, dienen te worden geëvalueerd volgens de voorwaarden vermeld onder punt *a*) door de arts-specialist met een bijzondere bekwaamheid in de oncologie of de arts-specialist in de medische oncologie.

De vergoeding wordt toegestaan indien alle voorwaarden onder punt *b*) t.e.m. *g*) zijn vervuld.

ai) in § 240228, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 240228

Deze paragraaf 240228 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 9700200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van osimertinib voor een vervolperiode van de eerstelijnsbehandeling bij niet-kleincellig, lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 9700200 voor osimertinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a*) Osimertinib komt voor vergoeding in aanmerking indien het wordt toegediend, voor een tweede vergoedbaarheidsperiode, in monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten

du poumon, non à petites cellules, localement avancé ou métastatique si les conditions cumulatives suivantes sont remplies :

- la tumeur présente une délétion EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) de l'exon 19 ou une mutation EGFR L858R de l'exon 21

- ET le bénéficiaire a déjà été traité par l'osimertinib :

Le traitement préalable par l'osimertinib doit avoir été remboursé, sur base des conditions telles que mentionnées dans le paragraphe § 9700100 du chapitre IV ou le paragraphe § 240218 du chapitre VIII de cet arrêté ;

OU Le patient a été traité avant l'entrée en vigueur du remboursement selon le paragraphe § 9700200 du chapitre IV ou le paragraphe § 240228 du chapitre VIII de cet arrêté, par au minimum 6 conditionnements non-remboursés de l'osimertinib et il remplissait lors de l'initiation de la cure tous les critères des points *a)* et *b)* du paragraphe § 9700100 du chapitre IV ou du paragraphe § 240218 du chapitre VIII de cet arrêté.

*a)* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a)* avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b)* La mutation de l'EGFR doit être démontrée dans les laboratoires pouvant garantir la validation de la procédure d'analyse. Le test doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c)* Le remboursement est accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste possédant une qualification particulière en oncologie ou par un médecin spécialiste en oncologie médicale, responsable du traitement.

*d)* Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point *c)* conserve le rapport dans son dossier.

*e)* Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 80 mg par jour.

*f)* Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point *c)* s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-scan ou IRM) toutes les 12 semaines, ou plus tôt si la situation clinique l'exige, pendant le traitement par osimertinib.

*g)* Le remboursement est accordé pour des périodes renouvelables de maximum 6 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous *c)*, qui ainsi :

- atteste que toutes les conditions reprises au point *a)* sont remplies;

- atteste que le bénéficiaire a reçu au préalable une première période de 6 mois de traitement, remboursé sur base des conditions telles que mentionnées dans le paragraphe § 9700100 du chapitre IV ou le paragraphe § 240218 du chapitre VIII de cet arrêté, ou que le bénéficiaire a déjà reçu au minimum 6 conditionnements non-remboursés et qu'il remplissait lors de l'initiation de la cure tous les critères des points *a)* et *b)* du paragraphe § 9700100 du chapitre IV ou du paragraphe 240218 du chapitre VIII de cet arrêté;

- atteste que la tumeur présente une délétion EGFR de l'exon 19 ou une mutation EGFR L858R de l'exon 21;

- s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution ancienne et récente de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale), et les éléments de preuve qui attestent la situation décrite (résultats des examens anatomo-pathologiques et confirmation d'une mutation de l'EGFR par un test effectué selon les modalités spécifiées sous *a)*, ...);

- s'engage à effectuer une évaluation clinique par imagerie médicale appropriée (CT-Scan ou IRM) toutes les 12 semaines de traitement;

- atteste qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie en dépit du traitement en cours ou en cas d'effets secondaires donnant lieu à une toxicité inacceptable;

met een niet-kleincellig, lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- de tumor vertoont een EGFR (epidermale groeifactor receptor) exon 19 deletie of een EGFR exon 21 L858R mutatie

- EN de rechthebbende werd reeds behandeld met osimertinib:

De voorafgaande behandeling met osimertinib moet vergoed zijn geweest, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 9700100 van hoofdstuk IV of in paragraaf § 240218 van hoofdstuk VIII van dit besluit;

OF De patiënt werd vóór de inwerkingtreding van de terugbetaling volgens paragraaf § 9700200 van hoofdstuk IV of paragraaf § 240228 van hoofdstuk VIII van dit besluit, reeds met minimaal 6 niet-vergoede verpakkingen van osimertinib behandeld en voldeed bij de aanvang van de behandeling aan alle criteria van paragraaf § 9700100 punt *a)* en *b)* van hoofdstuk IV of van paragraaf § 240218 van hoofdstuk VIII van dit besluit.

*a)* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)* voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b)* De EGFR-mutatie moet aangetoond zijn in laboratoria die de validatie van de analyseprocedure kunnen garanderen. De test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculaire biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c)* De vergoeding wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist met een bijzondere bekwaamheid in de oncologie of een arts-specialist in de medische oncologie, die verantwoordelijk is voor de behandeling.

*d)* Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt *c)* wordt bijgehouden in het dossier.

*e)* Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 80 mg per dag.

*f)* De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt *c)* zich er toe om tijdens de behandeling met osimertinib om de 12 weken, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI).

*g)* De vergoeding wordt toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt *c)* die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt *a)* zijn vervuld;

- dat de rechthebbende een eerste periode van 6 maanden behandeling heeft ontvangen, vergoed op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 9700100 van Hoofdstuk IV of in paragraaf § 240218 van Hoofdstuk VIII van dit besluit, of dat de rechthebbende reeds minimum 6 niet-vergoede verpakkingen ontvangen heeft en dat hij bij de aanvang van de behandeling voldeed aan alle criteria van paragraaf § 9700100 punt *a)* en *b)* van hoofdstuk IV of van paragraaf § 240218 van hoofdstuk VIII van dit besluit;

- dat de tumor een EGFR exon 19 deletie of een EGFR exon 21 L8585R mutatie vertoont;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaten van de anatomopathologische onderzoeken en bevestiging van de EGFR mutatie volgens een test zoals in *a)* gespecificeerd, ...) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de 12 weken een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI);

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie ondanks de lopende behandeling of wanneer er bijwerkingen optreden met een onaanvaardbare toxiciteit;



- s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée;

- atteste qu'il dispose dans son dossier du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) qui a marqué son accord pour le traitement par l'osimertinib;

- atteste qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 80 mg par jour.

h) Le remboursement est accordé si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

aj) au § 260008, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 260008

Ce paragraphe 260008 du chapitre VIII remplace le paragraphe 8910000 du chapitre IV pour le remboursement de VENCLYXTO dans la leucémie lymphoïde chronique chez des patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 et qui ne sont pas éligible pour un traitement avec un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. A titre transitoire, les autorisations § 8910000 qui ont été délivrées pour le VENCLYXTO avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) pour autant que le patient entre en ligne de compte pour un traitement selon les critères les plus récents du groupe de travail international pour la LLC (IWCLL) et pour autant que une délétion 17p ou une mutation TP53 a été diagnostiquée chez le patient et le patient n'est pas éligible pour un traitement avec un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (le patient présente un risque ou une contre-indication de sorte qu'un traitement avec un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules ne soit pas envisageable)

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

b) Le test qui démontre la délétion 17p ou la mutation de TP53 doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement est seulement accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste en médecine interne responsable du traitement porteur du titre professionnel particulier en hématologie clinique selon l'arrêté ministériel du 18.10.2002 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en hématologie clinique ainsi que des maîtres de stage et des services de stage en hématologie clinique.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale de 20 mg par jour pendant le semaine 1, 50 mg par jour pendant le semaine 2, 100 mg par jour pendant le semaine 3, 200 mg par jour pendant le semaine 4 et 400 mg par jour dès le semaine 5.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation d'une progression de la maladie selon les critères les plus récents de l'IWCLL en dépit du traitement en cours.

g) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 12 mois sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions figurant au point a) sont remplies ;

- que le patient montre une présence établie d'une délétion 17p ou d'une mutation de TP53 ;

- dat hij/zij zich er toe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met osimertinib;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale dosis van 80 mg per dag.

h) De vergoeding wordt toegestaan wanneer de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

aj) in § 260008, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 260008

Deze paragraaf 260008 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 8910000 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van VENCLYXTO bij chronische lymfatische leukemie bij patiënten met een 17p-deletie of TP53-mutatie en die niet geschikt zijn voor de behandeling met een B-celreceptorremmer. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 7620000 voor VENCLYXTO die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend als monotherapie in het kader van de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) voor zover de patiënt in aanmerking komt of kwam voor behandeling volgens de meest recente criteria van de internationale werkgroep voor CLL (IWCLL) en voor zover bij de patiënt een 17p-deletie of TP53-mutatie werd vastgesteld en de patiënt niet geschikt is voor de behandeling met een B-celreceptorremmer (de patiënt vertoont een risico of contra-indicatie waardoor de behandeling met een B-celreceptorremmer geen optie is)

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) De test die de 17p-deletie of TP53-mutatie aantoonst moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De terugbetaling kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie op basis van het ministerieel besluit van 18.10.2002 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie alsmede van stagemesters en stagediensten in de klinische hematologie.

d) Deze behandeling is slechts terugbetaald als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 20 mg per dag in week 1, 50 mg per dag in week 2, 100 mg per dag in week 3, 200 mg per dag in week 4 en 400 mg per dag vanaf week 5.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie zoals bepaald volgens de meest recente IWCLL criteria ondanks de lopende behandeling.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld ;

- dat de patiënt een aangetoonde aanwezigheid van een 17p-deletie of een TP53-mutatie heeft;

- qu'il/elle s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés;

- qu'il dispose dans son dossier médical du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé ;

- qu'il/elle sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'une posologie maximale de 20 mg par jour pendant le semaine 1, 50 mg par jour pendant le semaine 2, 100 mg par jour pendant le semaine 3, 200 mg par jour pendant le semaine 4 et 400 mg par jour dès le semaine 5;

- qu'il/elle sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères les plus récents du IWCLL en dépit du traitement en cours.

*h)* Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point *g)*.

*ak)* au § 280208, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 280208

Ce paragraphe 280208 du chapitre VIII remplace le paragraphe 9080200 du chapitre IV pour le remboursement d'alectinib pour des périodes de suivi dans le cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif. A titre transitoire, les autorisations § 9080200 qui ont été délivrées pour l'alectinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

*a)* La spécialité fait l'objet d'un remboursement pour des périodes renouvelables de 24 semaines si elle est administrée en monothérapie dans le cadre du traitement d'un cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif démontré par un test IHC validé pour le cancer du poumon qui a été confirmé par un test FISH validé. Les tests doivent être effectués dans les laboratoires pouvant garantir la validation des procédures d'analyses.

Ce traitement n'est remboursé que si les conditions cumulatives suivantes sont remplies :

- Le bénéficiaire a déjà été traité par alectinib;

- Le traitement préalable par alectinib doit avoir été remboursé, durant au minimum 12 semaines, sur base des conditions telles que mentionnées dans le paragraphe § 280108 du chapitre VIII de cet arrêté ;

- L'imagerie médicale réalisée chez le bénéficiaire au cours de la 12<sup>ème</sup> semaine qui suit le début du traitement, telle que mentionnée au point *f)* du paragraphe § 280108 du chapitre IV VIII de cet arrêté, ne met pas en évidence une progression des lésions selon les critères RECIST 1.1 ;

*a')* Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point *a)* avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

*b)* Le test FISH doit remplir les conditions de l'article 33<sup>ter</sup> de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

*c)* Le remboursement peut être accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

*d)* Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 1.200 mg/jour.

- dat hij/zij zich er toe verbindt om de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden ten behoeve van de adviserend arts;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale dosis van 20 mg per dag in week 1, 50 mg per dag in week 2, 100 mg per dag in week 3, 200 mg per dag in week 4 en 400 mg per dag vanaf week 5;

- dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie zoals bepaald volgens de meest recente IWCLL criteria ondanks de lopende behandeling.

*h)* De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in *g)*.

*ak)* in § 280208, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 280208

Deze paragraaf 280208 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 9080200 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van alectinib voor vervolgpriodes bij ALK positief niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 9080200 voor alectinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

*a)* De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking voor hernieuwbare periodes van 24 weken indien ze wordt toegediend in monotherapie in het kader van de behandeling van niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom, dat ALK-positief is zoals werd aangetoond door middel van een IHC test gevalideerd voor longcarcinoom die werd bevestigd door een gevalideerde FISH-test. De testen moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures kunnen garanderen.

Deze behandeling is slechts terugbetaald als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met alectinib;

- De voorafgaande alectinib behandeling moet vergoed zijn geweest, gedurende minimum 12 weken, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 280108 van hoofdstuk VIII van dit besluit;

- De medische beeldvorming gerealiseerd bij de rechthebbende in de loop van de 12de week die volgt op de aanvang van de behandeling zoals bepaald onder punt *f)* van paragraaf § 280108 van hoofdstuk VIII van dit besluit, geeft geen progressie van de laesies volgens de RECIST 1.1 criteria weer.

*a')* Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt *a)* voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

*b)* De FISH test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33<sup>ter</sup> van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

*c)* De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

*d)* Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie schema met een maximale aanbevolen dosis van 1.200 mg/dag.

e) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation chez le patient après chaque période de 12 semaines de traitement (ou avant si la situation clinique l'exige). Au moment de cette évaluation un CT-scan ou une IRM sera effectuée.

f) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 24 semaines sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions reprises au points a) sont remplies;
- que la tumeur est ALK positive (IHC et FISH) ;

- qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale) et les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée (résultats des examens anatomopathologiques et du test prédictif,...);

- que les éléments se rapportant à l'évolution du patient et plus particulièrement que l'imagerie médicale réalisée au moment de l'évaluation telle que mentionnée au point e), ne mettent pas en évidence une progression des lésions selon les critères RECIST 1.1 ;

- atteste qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 1.200 mg/jour.

- qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique ainsi que notamment une imagerie par CT-scan ou par IRM toutes les 12 semaines et plus rapidement si la situation clinique l'exige;

g) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point f).

al) au § 280408, les modalités de remboursement sont remplacées par les modalités suivantes:

#### Paragraphe 280408

Ce paragraphe 280408 du chapitre VIII remplace le paragraphe 9080400 du chapitre IV pour le remboursement d'alectinib pour des périodes de suivi en première ligne dans le cancer du poumon, non à petites cellules, avancé, ALK positif. A titre transitoire, les autorisations § 9080400 qui ont été délivrées pour l'alectinib avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, peuvent conserver leur validité conformément aux dispositions énoncées dans ces autorisations.

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement pour des périodes renouvelables de 24 semaines si elle est administrée en monothérapie en première ligne dans le cadre du traitement d'un patient adulte ayant d'un cancer du poumon non préalablement traité, non à petites cellules, avancé, ALK positif démontré par au moins un test validé pour le cancer du poumon: IHC, ISH ou NGS (next generation sequencing) Le(s) test(s) doivent être effectués dans les laboratoires pouvant garantir la validation des procédures d'analyses.

Ce traitement n'est remboursé que si les conditions cumulatives suivantes sont remplies :

- Le bénéficiaire a déjà été traité par alectinib;

- Le traitement préalable par alectinib doit avoir été remboursé ou administré avant l'entrée en vigueur du remboursement par des conditionnements non remboursés d'alectinib, durant au minimum 12 semaines, sur base des conditions telles que mentionnées dans le paragraphe § 280308 du chapitre VIII de cet arrêté ;

- L'imagerie médicale réalisée chez le bénéficiaire au cours de la 12<sup>ème</sup> semaine qui suit le début du traitement, telle que mentionnée au point b) du paragraphe § 280308 du chapitre VIII de cet arrêté, ne met pas en évidence une progression des lésions selon les critères RECIST 1.1.

a') Pour le bénéficiaire qui, avant l'entrée en vigueur de la présente réglementation, a déjà été traité avec la spécialité mentionnée dans le présent paragraphe et bénéficiait d'un remboursement pour cette spécialité selon les conditions mentionnées dans le texte réglementaire correspondant du chapitre IV, et qui remplissait les conditions figurant au point a) avant le début du traitement, la prolongation de ce remboursement peut être accordée.

e) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van progressie van de ziekte volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om de patiënt te evalueren na elke periode van 12 weken behandeling (of vroeger indien de klinische situatie dit vereist). Bij deze evaluatie zal een CT-scan of een MRI worden uitgevoerd.

f) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 24 weken, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

- dat de tumor ALK positief is (IHC en FISH);

- dat hij/zij er zich toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaten van de anatomopathologische onderzoeken en van de predictieve test,...) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- dat de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer specifiek dat de medische beeldvorming gerealiseerd bij de evaluatie zoals vermeld onder punt e), geen progressie van de laesies volgens de RECIST 1.1 criteria weergeven;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een posologie-schema met een maximale aanbevolen dosis van 1.200 mg/dag.

- dat hij/zij er zich toe verbindt om een klinische evaluatie uit te voeren evenals een beeldvorming door CT-scan of MRI elke 12 weken en vroeger indien de klinische situatie dit vereist;

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

al) in § 280408, worden de vergoedingsvoorwaarden vervangen als volgt:

#### Paragraaf 280408

Deze paragraaf 280408 van hoofdstuk VIII vervangt paragraaf 9080400 van hoofdstuk IV voor de vergoeding van alectinib voor vervolperodes van de eerstelijnsbehandeling bij ALK positief niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom. Ten titel van overgangsmaatregel kunnen machtigingen § 9080400 voor alectinib die afgeleverd zijn vóór het in werking treden van dit besluit, hun geldigheid bewaren volgens de bepalingen vermeld op deze machtigingen.

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking voor hernieuwbare periodes van 24 weken indien ze wordt toegediend in monotherapie in het kader van de eerstelijnsbehandeling van een volwassen patiënt met niet-kleincellig, gevorderd longcarcinoom, dat ALK-positief is zoals werd aangetoond door middel van minstens een van volgende voor longcarcinoom gevalideerde testen: IHC, ISH of NGS (next generation sequencing). De test(en) moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures kunnen garanderen.

Deze behandeling is slechts terugbetaald als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met alectinib;

- De voorafgaande alectinib behandeling moet vergoed zijn geweest of niet-vergoedbare verpakkingen van alectinib moeten toegediend zijn geweest vóór de inwerkingtreding van de terugbetaling, gedurende minimum 12 weken, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 280308 van hoofdstuk VIII van dit besluit;

- De medische beeldvorming gerealiseerd bij de rechthebbende in de loop van de 12<sup>e</sup> week die volgt op de aanvang van de behandeling zoals bepaald onder punt b) van paragraaf § 280308 van hoofdstuk VIII van dit besluit, geeft geen progressie van de laesies volgens de RECIST 1.1 criteria weer.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in de overeenkomstige reglementeringstekst van hoofdstuk IV en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van deze terugbetaling toegekend worden.

b) Le test FISH ou NGS doit remplir les conditions de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 concernant les tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique.

c) Le remboursement peut être accordé si la spécialité concernée est prescrite par un médecin spécialiste responsable du traitement agréé en oncologie médicale ou agréé en pneumologie ayant une compétence particulière en oncologie.

d) Ce traitement n'est remboursé que s'il a été approuvé, préalablement à son initiation, lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), dont le médecin spécialiste décrit au point c) conserve le rapport dans son dossier.

e) Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 1.200 mg/jour.

f) Le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours. A cette fin, le médecin spécialiste décrit au point c) s'engage à effectuer une évaluation chez le patient après chaque période de 12 semaines de traitement (ou avant si la situation clinique l'exige). Au moment de cette évaluation un CT-scan ou une IRM sera effectuée.

g) Le remboursement peut être accordé pour des périodes renouvelables de maximum 24 semaines sur base chaque fois d'une demande de remboursement électronique introduite par le médecin spécialiste identifié et authentifié par la plateforme e-Health, décrit sous c), qui ainsi atteste:

- que toutes les conditions reprises au point a) sont remplies;
  - que la tumeur est ALK positive ;
  - qu'il s'engage à tenir à la disposition du médecin conseil un rapport médical décrivant chronologiquement l'évolution de l'affection (résultats des examens en imagerie médicale) et les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait bien dans la situation attestée (résultats des examens anatomopathologiques et du test prédictif,...);
  - qu'il sait que le nombre de conditionnements remboursables tient compte d'un schéma posologique avec une dose recommandée maximale de 1.200 mg/jour ;
  - qu'il s'engage à effectuer une évaluation clinique ainsi que notamment une imagerie par CT-scan ou par IRM toutes les 12 semaines et plus rapidement si la situation clinique l'exige ;
  - qu'il sait que le traitement n'est plus remboursable en cas de constatation de progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par des examens radiodiagnostiques des lésions en dépit du traitement en cours.
- h) Le remboursement ne peut être accordé que si le pharmacien dispensateur dispose, préalablement à la dispensation, d'une preuve de l'approbation électronique visée au point g).

**Art. 2.** Le présent arrêté produit ses effets le 1<sup>er</sup> juillet 2019.

Bruxelles, le 10 septembre 2019.

M. DE BLOCK

b) De FISH test of NGS test moet voldoen aan de voorwaarden van artikel 33ter van het koninklijk besluit van 14 september 1984 betreffende moleculair biologische testen op menselijk materiaal bij verworven aandoeningen die geassocieerd zijn aan een farmaceutische specialiteit.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of die erkend is in de pneumologie en een bijzondere bekwaamheid in de oncologie heeft.

d) Deze behandeling is slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie-schema met een maximale aanbevolen dosis van 1.200 mg/dag.

f) De behandeling wordt niet meer vergoed bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling. Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om de patiënt te evalueren na elke periode van 12 weken behandeling (of vroeger indien de klinische situatie dit vereist). Bij deze evaluatie zal een CT-scan of een MRI worden uitgevoerd.

g) De vergoeding kan voor hernieuwbare periodes van maximaal 24 weken worden toegestaan, op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
  - dat de tumor ALK positief is ;
  - dat hij/zij er zich toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (resultaten van de medische beeldvorming) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen (resultaten van de anatomopathologische onderzoeken en van de predictieve test,...) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
  - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een posologie schema met een maximale aanbevolen dosis van 1.200 mg/dag;
  - dat hij/zij er zich toe verbindt om een klinische evaluatie uit te voeren evenals een beeldvorming door CT-scan of MRI elke 12 weken en vroeger indien de klinische situatie dit vereist;
  - dat hij/zij weet dat de behandeling niet meer vergoed wordt bij vaststelling van ziekteprogressie volgens de RECIST 1.1 criteria geëvalueerd door radiodiagnostische onderzoeken van de laesies ondanks de lopende behandeling.
- h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheeker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

**Art. 2.** Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 juillet 2019.

Brussel, 10 september 2019.

M. DE BLOCK

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,  
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT

[C - 2019/14462]

13 JUNI 2014. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 28 février 1999 portant des mesures spéciales en vue de la surveillance épidémiologique et de la prévention des maladies de bovins à déclaration obligatoire. — Traduction allemande

Le texte qui suit constitue la traduction en langue allemande de l'arrêté royal du 13 juin 2014 modifiant l'arrêté royal du 28 février 1999 portant des mesures spéciales en vue de la surveillance épidémiologique et de la prévention des maladies de bovins à déclaration obligatoire (*Moniteur belge* du 10 juillet 2014).

Cette traduction a été établie par le Service central de traduction allemande à Malmédy.

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,  
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN  
EN LEEFMILIEU

[C - 2019/14462]

13 JUNI 2014. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 28 februari 1999 houdende bijzondere maatregelen van epidemiologisch toezicht op en preventie van aangifteplichtige runderziekten. — Duitse vertaling

De hierna volgende tekst is de Duitse vertaling van het koninklijk besluit van 13 juni 2014 tot wijziging van het koninklijk besluit van 28 februari 1999 houdende bijzondere maatregelen van epidemiologisch toezicht op en preventie van aangifteplichtige runderziekten (*Belgisch Staatsblad* van 10 juli 2014).

Deze vertaling is opgemaakt door de Centrale dienst voor Duitse vertaling in Malmédy.