



WAR CG notulen belzutifan (Welireg®)

belzutifan (Welireg®) bij de ziekte van Von HippelLindau (VHL), eerste bespreking

13 april 2026

FT:

Dossier specifieke vragen:

- 1. Passend onderzoek: Kunt u zich vinden in de uitspraak dat een RCT voor deze populatie niet mogelijk was door de zeldzaamheid en heterogeniteit van de aandoening en de rug-tegen-de-muur-situatie bij patiënten voor wie lokale procedures niet geschikt zijn?**

De WAR kan zich vinden in deze uitspraak en meent dat een RCT niet mogelijk was.

- 2. Hoe vergelijkbaar schat u de patiënten in de LS-004- en VHL-NH-studies?**

De WAR steunt de onderbouwing over de vergelijkbaarheid van de studies in het FT-rapport en vindt de patiëntenpopulaties voldoende overeen komen om aan de hand van deze studies belzutifan te kunnen vergelijken met best ondersteunende zorg.

- 3. Zowel in LS-004 als in VHL-NH was het geen inclusie criterium dat patiënten geschikt waren voor lokale procedures. Op basis van de input van de beroepsgroep en in lijn met het oordeel van de EMA concludeert het Zorginstituut dat beide studiepopulaties voldoende representatief waren voor deze patiënten. Kunt u zich hierin vinden?**

De WAR steunt de onderbouwing over de representativiteit van de beide studiepopulaties in het FT-rapport en meent dus dat de studies voldoende representatief zijn om een oordeel te vellen over de effectiviteit en veiligheid van belzutifan bij patiënten die niet geschikt waren voor lokale procedures.

- 4. De beroepsgroep meent dat de afname in lokale procedures na start van behandeling met belzutifan te danken is aan deze behandeling. De beroepsgroep verwacht niet dat er zonder deze behandeling ook een afname zou zijn, ook niet bij de patiënten die niet meer geschikt zijn voor lokale procedures. Kunt u zich hierin vinden?**

De WAR acht het realistisch dat de afname in lokale procedures te danken is aan de behandeling met belzutifan.

Algemene vragen:

- 5. Kunt u zich vinden in de GRADE-beoordeling en de afwaardeergronden op basis van studieopzet, risico op bias, en indirectheid?**

De WAR meent dat de GRADE-beoordeling aansluit bij de beperkingen van de studies en kan zich hierin vinden.

6. Hoe weegt u de argumenten in de eindbeoordeling (§4.1)? Heeft u nog andere argumenten die nu nog niet genoemd worden?

De WAR geeft aan dat de onzekerheden goed naar voren komen, en benadrukt het probleem dat data over de kwaliteit van leven ontbreken. Daar staat tegenover dat het effect van belzutifan groot is en dat een laag percentage van de patiënten de behandeling staakt. De WAR kan zich vinden in de eindbeoordeling.

7. Wat is uw eindconclusie over SWP?

De WAR is het eens met de eindconclusie van belzutifan voor deze indicatie voldoet aan SWP.

8. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

Data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomst bij deze indicatie, ontbreken.

b. Waarborgen voor gepast gebruik

De WAR benadrukt de noodzaak voor een expertisecentrum en register en ziet een risico voor het eerder starten met belzutifan dan alleen bij patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP)

De WAR ziet mogelijkheden om in de praktijk te onderzoeken of belzutifan doelmatiger ingezet kan worden door de dosering of behandelingsduur aan te passen.

FT en FE:

1. Hoe aannemelijk acht u dat belzutifan zorgt voor een overlevingswinst?

De WAR meent dat een overlevingswinst (enigszins) aannemelijk is, maar heeft grote twijfels bij een levenswinst van 5 jaar. De levensverwachting van patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures mag verder onderbouwd worden door de registratiehouder.

BIA:

Het Zorginstituut heeft geen vragen aan de WAR met betrekking tot de BIA.

FE:

Dossier specifieke vragen:

1. Het Zorginstituut noemt in haar rapport meerdere stevige kritiekpunten op de analyse van de registratiehouder. Sommige punten kunnen worden geadresseerd door de registratiehouder, maar andere lijken niet (eenvoudig) te kunnen worden opgelost (zoals de vergelijkbaarheid van LS-004 en VHL NH). In hoeverre acht u het in het licht van deze kritiekpunten, maar ook op basis van het feit dat een RCT niet mogelijk was, realistisch dat er op basis van het model toch conclusies kunnen worden getrokken?

De WAR leden geven aan dat het model op sommige punten verbeterd kan worden, maar op veel andere punten ook niet. De WAR denkt dat de kans klein is dat het model zo aangepast kan worden dat er echt een methodologisch voldoende model wordt opgesteld. Het model is gebaseerd op erg veel aannames die zorgen voor onzekerheid. Daarnaast

is QoL data niet verzameld, wat de registratiehouder wel had kunnen doen – dit is een groot gemis.

Zorginstituut Nederland

- 2. De registratiehouder gebruikt een MAIC om de resultaten van de LS-004 en VHL NH beter met elkaar te vergelijken. Hiervoor is een vrij summier technisch document aangeleverd. Het Zorginstituut vindt dit document onvoldoende en vraagt de registratiehouder om een volledig technisch rapport aan te leveren dat voldoet aan de wetenschappelijke standaarden. Bent u het daarmee eens?**

De WAR leden betwijfelen of extra inzicht in de MAIC iets op zal leveren in termen van besliszekerheid voor dit specifieke dossier. In het algemeen geldt echter wel dat een transparante rapportage van de MAIC altijd standaard aan een dossier toegevoegd zou moeten worden.

- 3. Bent u het eens met het Zorginstituut dat de RCC subgroepanalyse van hogere kwaliteit is dan de andere subgroepenanalyses? Vindt u de CZS Hb en de pNET subgroepenanalyses wel bruikbaar of zouden hier door het Zorginstituut geen conclusies aan verbonden moeten worden? De conclusies van de RCC subgroep zouden dan kunnen gelden voor de gehele geregistreerde indicatie.**

De WAR kan zich hierin vinden. De resultaten voor de RCC-subgroep lijken methodologisch gezien meer valide dan de resultaten van de andere subgroepen. Het is echter onzeker of de resultaten van de RCC-subgroep goed generaliseerbaar zijn naar de andere twee subgroepen.

- 4. Indien u het model bruikbaar acht (eventueel na aanpassingen): welke aanpassingen zou u dan in het model verwerkt willen zien om een meer conservatieve basecase te kunnen berekenen? Hoe weegt u daarbij de overlevingswinst door belzutfan?**

De WAR adviseert om te kijken of het model versimpeld kan worden, en ook dienen er conservatieve aannames gemaakt worden op de punten waar veel onzekerheid geldt. Dit is het belangrijkste voor wat betreft de overleving. In de base-case moet uitgegaan worden van een veel lagere overlevingswinst, of misschien zelfs geen overlevingswinst. Er is hier namelijk op dit moment nog geen bewijs voor. Het is niet zinvol om de registratiehouder te vragen om nog uitgebreide aanpassingen in het model te doen, bv. door het doen van een extra expert elicitation. Dit zou de methodologische kwaliteit van het model namelijk niet wezenlijk verbeteren. De WAR adviseert om op basis van het huidige model een conservatieve berekening uit te voeren die mogelijk informatief kan zijn bij de besluitvorming. Of deze analyse methodologisch gezien aan alle standaarden gaat voldoen is echter zeer de vraag. De WAR oppert ook om een cost-based analyse uit te voeren, of een nog veel simpelere methodiek toe te passen om een idee te krijgen van een kosteneffectieve prijs voor belzutfan.

6 juli 2026

FT:

- 1. Kan de WAR zich erin vinden om ondanks het zeer beperkte wetenschappelijke bewijs, maar met alle in deze voorlegger genoemde argumenten te concluderen dat behandeling van patiënten met retinaal Hb die niet meer in aanmerking komen voor een lokale procedure met een hoge on vervulde behandelbehoefte omdat verdere groei van de tumor zou resulteren in het verlies van het oog of functieverlies (blind worden) belzutifan ook tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort?**

Hoewel geen expliciete EMA-registratie is afgegeven voor deze indicatie, kan de WAR zich, gezien de pathofysiologie van VHL, het werkingsmechanisme van belzutifan en de nieuwe publicaties over de retinale Hb-data uit LITESPARK-004, erin vinden dat belzutifan ook voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

- 2. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?**
 - a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden**

De WAR heeft geen verdere meegevers.

- b. Waarborgen voor gepast gebruik**

De WAR benadrukt dat de inzet van een indicatiecommissie erg belangrijk is om gepast gebruik van belzutifan - onder andere bij patiënten met retinaal Hb - te waarborgen.

- c. Aandachtspunten voor de maatschappelijke weging (ACP)**

De WAR heeft geen meegevers.

FT & FE:

- 1. Tijdens de eerste WAR-bespreking van belzutifan gaf u aan dat een overlevingswinst (enigszins) aannemelijk is, maar dat u grote twijfels had bij een levenswinst van 5 jaar. De registratiehouder heeft de levensverwachting verder onderbouwd aan de hand van 3 hierboven genoemde mechanismen. Belzutifan zou voor minder overlijden zorgen door het voorkomen van CZS Hb progressie, metastasen, en perioperatieve mortaliteit. Het Zorginstituut vindt deze mechanismen plausibel zoals uiteengezet in deze voorlegger. Kunt u zich hierin vinden?**

Dit is een nieuw geneesmiddel bij een aandoening waar we weinig van weten met een nieuw werkingsmechanisme waarbij verschillende klinisch plausibele mechanismen kunnen leiden tot overlevingswinst. Deze winst is echter op grond van het beschikbare bewijs zo onzeker dat deze niet goed kan worden geschat. De WAR doet de suggestie aan het Zorginstituut om in het vervolg de plausibiliteit van de afzonderlijke mechanismen, en de overlevingswinst die daaruit zou kunnen volgen, uit te vragen bij de beroepsgroep – in plaats van alleen te vragen naar de totale geschatte overlevingswinst. Dit leidt mogelijk tot meer informatieve antwoorden. De WAR merkt daarnaast op dat een perioperatieve

mortaliteit van bijna 2% mogelijk aan de hoge kant is als dit wordt vergeleken met recentere studies bij VHL-RCC patiënten. Dit betroffen echter geen patiënten die niet geschikt waren voor lokale procedures.

- 2. Wat voor overlevingswinst door inzet van belzutifan acht u op basis van de beschikbare data, het werkingsmechanisme en de klinische rationale plausibel? In een alternatieve berekening van het Zorginstituut in het farmaco-economische model komt de OS winst op 1,8 jaar, ziet u dit als voldoende plausibel om een grove schatting van de ICER te kunnen maken?**

De WAR vindt het onmogelijk om antwoord te geven op deze vraag omdat het beschikbare bewijs geen houvast biedt om een mogelijke overlevingswinst te kwantificeren.

FE:

- 3. Het Zorginstituut concludeert dat de analyse van de registratiehouder van onvoldoende methodologische kwaliteit is, bent u het daarmee eens? En bent u het ermee eens dat deze analyse ook niet voldoende gemaakt kan worden door middel van enkele aanpassingen door het Zorginstituut?**

De WAR stelt vast dat de modelstructuur conceptueel acceptabel is, maar dat er twee grote problemen spelen: onvoldoende bewijs (data) om de benodigde parameters in het model te kunnen schatten en het gebrek aan transparantie van het model. Hoewel het verzamelen van voldoende bewijs in theorie mogelijk zou zijn, wordt dit praktisch gezien niet realistisch geacht. Het gebrek aan transparantie komt vooral doordat aannames zich opstapelen, waardoor het niet goed te bepalen is hoe de (totale en incrementele) uitkomsten worden gegenereerd. Deze punten maken dat de ICER schatting van de registratiehouder niet geschikt is voor besluitvorming en dat er op basis van dit model ook geen meer betrouwbare schatting van de ICER gemaakt kan worden.

In de eerste WAR vergadering kwam naar voren dat een simpeler model mogelijk passender zou zijn omdat dit het probleem van het gebrek aan transparantie zou kunnen oplossen. Met een simpeler model zou het Zorginstituut mogelijk meer inzicht krijgen hoe de uitkomsten van het model worden gegenereerd, en zou het Zorginstituut zelf een meer passend geacht scenario kunnen doorrekenen. Dit feit is na de eerste WAR vergadering met de registratiehouder besproken maar deze heeft hier geen gehoor aan gegeven met het argument dat dit simpelere model geen recht zou doen aan de waarde van belzutifan. De WAR is het met het Zorginstituut eens dat er met het huidige model geen realistische ICER berekend kan worden. De WAR wil meedenken over een alternatieve oplossing om zo toch richting te geven aan een mogelijke prijsonderhandeling voor VWS. We hebben hier namelijk te maken met een vrij unieke situatie, waarbij het verzamelen van aanvullende gegevens in een relatief kleine, zeer heterogene patiëntenpopulatie, maar een klein deel van de bestaande onzekerheden kan wegnemen. Dit betekent dat ook met aanvullende gegevens, of een simpeler model, de geschatte kosteneffectiviteit nog steeds onzeker zal blijven.

Op dit moment is de WAR het meest overtuigd van het effect van

belzutifan op het uitstellen van een lokale procedure. Er is daarentegen onzekerheid over het effect van belzutifan op het voorkomen van metastases. Ook het effect op overleving (dan wel via het voorkomen van metastases, dan wel meer 'direct' door het krimpen van CZS Hb tumoren) is erg onzeker. Het model berust op dit punt voornamelijk op aannames. Het Zorginstituut opperde daarom om de analyse met een verkorte tijdshorizon (zo lang als de studieduur: 5,84 jaar) een prominente plek te geven in de eindconclusie. De motivatie hiervoor berust op het feit dat deze analyse zoveel mogelijk gebruik maakt van beschikbare data, daadwerkelijk gemeten gegevens, in plaats van diverse aannames (waar ook het grootste gebrek aan transparantie zit). Effecten op metastases en overleving treden later op en hebben in deze analyse slechts minimaal effect op de gezondheidseconomische uitkomsten. De WAR ziet dit als een zeer conservatieve analyse die een bovengrens van de ICER geeft.

- 4. Acht u de analyse van de registratiehouder wellicht wél bruikbaar voor besluitvorming? Bijvoorbeeld om te concluderen dat de behandeling met belzutifan niet kosteneffectief is? Denkt u daarnaast dat er op basis van dit model een grove schatting van een meer realistische ICER gegeven kan worden met een bijbehorende prijskorting? Of acht u de tekortkomingen van het model zo essentieel, dat het model eigenlijk niet gebruikt zou moeten worden voor welke berekening dan ook?**

Zie het antwoord bij vraag 4, deze vragen zijn in samenhang besproken.

- 5. Indien u zich erin kan vinden om een grove schatting van de ICER te geven, bent u het er dan mee eens dat het Zorginstituut deze schatting baseert op de analyse van de RCC subgroep omdat deze analyse het meest betrouwbaar is?**

Zie het antwoord bij vraag 4, deze vragen zijn in samenhang besproken.

- 6. Indien u zich erin kan vinden om een grove schatting van de ICER te geven, welke overlevingswinst zou u dan graag in de nieuwe analyse willen zien?**

Zie het antwoord bij vraag 4, deze vragen zijn in samenhang besproken.

- 7. Afhankelijk van hoe de discussie loopt is het Zorginstituut nog benieuwd of u acht dat een herbeoordeling (op korte termijn) zinvol zou zijn?**

De WAR twijfelt hier over. Het is de vraag of er op termijn nieuwe gegevens komen die een meer betrouwbare schatting van de ICER kunnen faciliteren.