

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland over belzutifan (Welireg®) voor de behandeling van de ziekte van Von Hippel-Lindau

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van Zorginstituut Nederland over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze maximale referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar (QALY) willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 7 augustus 2026 gesproken over de vraag of belzutifan (Welireg®) voor de behandeling van volwassenen met de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) opgenomen dient te worden in de basisverzekering wanneer een lokale procedure niet meer geschikt is.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de belangenvereniging Von Hippel-Lindau, de beroepsgroep (behandelend VHL-experts) en de fabrikant MSD ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van wat de insprekers hebben ingebracht en wat de belangrijkste vragen aan hen waren van de commissie. Een volledige weergave van de vragen en de antwoorden is opgenomen in het verslag van de vergadering en de volledige inspraaktekst is opgenomen als bijlage bij dat verslag.

Belangenvereniging Von Hippel-Lindau

De insprekerster neemt de commissie mee in hoe het was om haar moeder op relatief jonge leeftijd aan deze ziekte te verliezen, waarna alle kinderen in het gezin op dragerschap werden getest en zij als enige drager bleek te zijn. De ziekte loopt als een rode draad door de familie. Enkele jaren na het vaststellen van het dragerschap volgden de eerste symptomen van de ziekte. Ze had in haar hele lichaam meerdere tumoren die lokaal behandeld zijn. Er is zelfs even sprake geweest van het beëindigen van een zwangerschap omdat snelle behandeling noodzakelijk was. Zij heeft nu een jong gezin met twee kinderen en wordt behandeld met belzutifan. Na veel last van bijwerkingen (extreme moeheid) in het begin, is zij een lagere dosis gaan gebruiken, waarna zij zich veel beter ging voelen. Veel tumoren verdwenen volledig of werden aanzienlijk kleiner. Voor het eerst durft zij te denken aan het halen van de pensioengerechtigde leeftijd. Het medicijn zorgt voor veiligheid en een stabiele toekomst, al krijgt zij haar moeder er nooit mee terug. Een andere inspreker van de belangenvereniging heeft een vraag beantwoord van de commissie over het kwaliteit van leven onderzoek onder Nederlandse VHL-patiënten dat momenteel loopt. Dat onderzoek heeft overigens niet specifieke betrekking op de ervaringen met het gebruik van belzutifan, maar is algemeen van aard.

Beroepsgroep VHL behandelexperts

De inspreker geeft aan zelf geen belzutifan voor te schrijven, maar hiervoor door te verwijzen naar UMC Utrecht, één van de expertisecentra (de andere expertisecentra zijn de UMC's in Groningen, Nijmegen en Rotterdam). De experts met ervaring met het voorschrijven van belzutifan waren vanwege de vakantieperiode niet beschikbaar; de inspreker leest een verklaring voor van één van hen. Die behandelaar wijst op de afname van chirurgische en

interventionele ingrepen waardoor er minder sprake is van neurologische of orgaanschade als gevolg van die ingrepen. Ten tweede merkt zij in haar dagelijkse praktijk een verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten die met belzutifan worden behandeld, ook al zijn de kwaliteit van leven data nog niet gepubliceerd. Ten derde wijst zij op een indrukwekkend klinisch relevant effect van belzutifan op retinale hemangioblastomen. Zij vindt het daarom van belang dat deze indicatie in de beoordeling en vergoeding wordt meegenomen. Tot slot pleit zij voor het meenemen in de beoordeling van de dosisreductie naar 80 mg die veelal in haar dagelijkse praktijk plaatsvindt en op het relatief lage aantal van 4 tot 6 patiënten dat per jaar voor belzutifan in aanmerking zal komen. Inspreker zelf voegt hier nog aan toe dat het gaat om een relatief jonge patiëntengroep waarbij veel valt te winnen. Op een vraag van de commissie of er een richtlijn is, antwoordt de inspreker dat die er wel is voor losse onderdelen en dat er een zorgpad is voor het monitoren van de patiënten. Over de behandeling wordt doorgaans gesproken in het multidisciplinair overleg omdat meerdere disciplines bij de behandeling zijn betrokken. En natuurlijk is samen beslissen met de patiënt een belangrijk onderdeel. Daarin wordt ook met patiënten gesproken over dosisreductie en drug holidays (geplande, tijdelijke stop van de inname van een specifiek medicijn onder begeleiding van een arts) ter bestrijding van de bijwerkingen.

Fabrikant MSD

Inspreker wijst op de grote maatschappelijke waarde van het geneesmiddel. Hij is trots dat MSD het eerste middel voor VHL op de markt heeft gebracht dat daadwerkelijk de oorzaak van de ziekte aanpakt. Verder wijst hij op de inzet van het middel door de beroepsgroep (beroepsgroep (lagere dosering en drug holidays) die ervoor zorgt dat de budgetimpact en de ICER lager zullen uitvallen dan het Zorginstituut heeft berekend. Inspreker vindt dat de aannames die het Zorginstituut heeft gedaan voor het bepalen van de bovengrens van de ICER onrealistisch zijn. Op vragen van de commissie antwoordt de inspreker dat er geen data zijn over de effectiviteit van belzutifan bij lagere doseringen en dat hij zelf ook vindt dat er kwaliteit van leven onderzoek had moeten plaatsvinden. Wat betreft de ongeregistreerde status van de indicatie retinale hemangioblastomen legt de andere inspreker uit dat bij een eerdere registratieaanvraag bij de FDA voor deze indicatie te weinig data waren. Inmiddels zijn die er wel en die zijn ook in de beoordeling door het Zorginstituut meegenomen. Hij kan niet zeggen of MSD voor deze indicatie bij de EMA nog een registratie zal aanvragen. MSD heeft het bedrijf dat belzutifan heeft ontwikkeld in 2019 overgenomen en daarna zelf studies gedaan.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie¹:

- Belzutifan is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.
- VHL is een erfelijke aandoening en manifesteert zich meestal tussen het 20e en 40e levensjaar. De levensverwachting van behandelde VHL-patiënten is de afgelopen jaren toegenomen naar tussen de 60-70 jaar.
- Het doel van de behandeling is het verlengen van het leven, het verminderen van symptomen en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven.
- De ziekte last, bepaald met de proportional shortfall methode, is 0,78 en het absoluut QALY verlies is 21,06.
- Er is op dit moment nog geen farmacologische behandeling specifiek voor VHL. Belzutifan grijpt aan op het mechanisme achter de tumorgroei bij VHL.
- Belzutifan voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
 - Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden slonken de tumoren of verdwenen ze helemaal bij een klinisch relevant deel van de patiënten. De kwaliteit van bewijs is zeer laag.

¹ De commissie baseert haar adviezen op basis van het vastgestelde farmacotherapeutisch rapport, de budgetimpactanalyse en het farmaco-economisch rapport van Zorginstituut Nederland.

- De mediane duur van het effect was nog niet bereikt na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden, wat laat zien dat het effect lang aanblijft.
 - Gegevens over de kwaliteit van leven zijn niet bekend omdat dit niet is gemeten.
 - De meeste patiënten die behandeld worden met belzutifan ervaren bijwerkingen. Bij een aantal patiënten werd hierdoor de behandeling onderbroken, werd de dosering verlaagd of werd de behandeling gestaakt.
- Gezien de ziektelast van 0,78 hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.
 - Het Zorginstituut is van mening dat de base case ICER die de registratiehouder heeft berekend (€ 305.903/QALY) met een QALY winst van 3,10 waarschijnlijk te optimistisch is. Dit komt doordat het model rekent met een vrij forse overlevingswinst (ongeveer 5 jaar), terwijl empirische data over een overlevingsvoordeel op dit moment ontbreken.
 - Het Zorginstituut presenteert daarom ook een ICER van €1.001.747/QALY. Hierbij is de tijdperiode verkort tot de duur van de studie waardoor minder extrapolatie nodig is. Dit levert een QALY-winst van 0,54 op. Het Zorginstituut ziet dit niet als een realistisch scenario maar wel als een bovengrens. Een prijskorting van 73% tot 82% op de vraagprijs is nodig om onder de maximale referentiewaarde uit te komen.
 - De totale maatschappelijke kosten bedragen €1.253.950 voor belzutifan en €306.474 voor best ondersteunende zorg.
- Nederlandse VHL-experts schatten in er ongeveer 40 patiënten per jaar voor belzutifan in aanmerking komen. De kosten per patiënt per jaar bedragen €160.892. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €6,1 miljoen. Het is echter onzeker hoeveel patiënten er precies in aanmerking komen. In het meest extreme scenario worden er 58 patiënten in het derde jaar behandeld, met bijbehorende macrokostenbeslag van €9,0 miljoen.
- Onzekerheden:
 - Er is onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten in de geïncludeerde studies ten opzichte van de patiënten die in Nederland met belzutifan behandeld gaan worden. De definitie van 'niet geschikt voor een lokale procedure' is namelijk geen eenduidige definitie en dit besluit wordt per patiënt genomen.
 - De registratiehouder heeft in de registratiestudie van belzutifan geen kwaliteit van leven gegevens verzameld. Dit is een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreurenswaardig bij deze aandoening.
 - Er bestaat veel onzekerheid over de grootte van de effecten van belzutifan op de lange termijn, zoals metastases en overleving. Een overlevingsvoordeel door inzet van belzutifan lijkt plausibel, maar empirische data hierover ontbreken.
- Om belzutifan gepast in te kunnen zetten is er een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd.
- Op dit moment zijn er geen andere geneesmiddelen in ontwikkeling voor de ziekte van VHL.
- Er lopen momenteel diverse onderzoeken naar de toepassing van belzutifan bij nieuwe indicaties.
- De wereldwijde omzet van belzutifan was in het laatste kwart van 2025 220 miljoen US dollar, een stijging van 37% ten opzichte van het jaar ervoor.

Overwegingen van de commissie:

De commissie is het eens dat de effectiviteit van belzutifan niet ter discussie staat en dat het een aanwinst is voor deze patiënten. Dit geldt ook voor patiënten met retinaal Hb. De commissie vindt het opmerkelijk dat de fabrikant de keuze heeft gemaakt om het geneesmiddel niet voor deze indicatie te registreren. De commissie vindt het een zeer belangrijk minpunt dat er geen gepubliceerde kwaliteit van leven data zijn en geen lange termijn gegevens over de effectiviteit. Zij stelt zich de vraag hoe om te gaan met deze belangrijke omissies in het onderzoek. Wanneer dat beloond wordt met een prijs rond de referentiewaarde is er geen prikkel voor het doen van goed onderzoek. Dat is echter een algemeen punt, dat niet nieuw is.

De vraag is verder hoe met de genoemde onzekerheden in de praktijk zo goed mogelijk kan worden omgegaan. Bij gepast gebruik gaat het dan niet alleen om heldere start- en stopcriteria, maar ook welke patiënten worden geselecteerd en om de mogelijkheid van dosisreductie en drug holidays.

Wat betreft het vaststellen van een maatschappelijke aanvaardbare prijs heeft de commissie besproken of zij meer specifiek zou kunnen zijn over een kortingspercentage op de vraagprijs, aangezien het Zorginstituut een range van 73% tot 82% heeft voorgesteld. De ICER van de registratiehouder is onzeker omdat het gebaseerd is op veel aannemens. De ICER van het Zorginstituut moet gezien worden als bovengrens, omdat de tijdsperiode is ingekort tot de studieduur en resulteert in een minder dan realistisch geachte QALY winst.

Argumenten om aan de bovengrens van de range te gaan zitten zijn de genoemde onzekerheden, veroorzaakt door belangrijke omissies in het onderzoek. Argumenten om op de ondergrens te gaan zitten van de range die het Zorginstituut voorstelt, zijn het feit dat het geneesmiddel aangrijpt op het mechanisme achter de tumorgroei waardoor VHL-patiënten behandeld kunnen worden die momenteel geen andere therapeutische optie hebben, het relatief lage patiënten aantal en daarmee de relatief lage budgetimpact. Alles bij elkaar vindt de commissie in deze argumenten onvoldoende onderbouwing voor het noemen van een specifiek kortingspercentage en neemt zij in haar advies de voorgestelde range van 73% tot 82% over.

Advies

De commissie ziet het belang dat belzutifan voor de behandeling van patiënten met deze indicatie op korte termijn beschikbaar komt. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. De commissie is echter van mening dat belzutifan voor deze indicatie, en voor retinaal Hb, alleen beschikbaar kan komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Alles afwegende komt de commissie tot het advies om belzutifan voor de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met 73 tot 82%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY komt te liggen. Redenen om dichterbij de 73% te gaan zitten zijn dat het gaat om een aandoening waarvoor nog geen effectieve behandeling beschikbaar is. Daarnaast betreft het een relatief kleine patiëntengroep met een relatief beperkte budgetimpact. Aan de andere kant benadrukt de commissie dat er ook redenen zijn om dichterbij de 82% te gaan zitten, namelijk dat er een aantal belangrijke onzekerheden is, waarbij de commissie het gebrek aan data over de kwaliteit van leven zwaar meeweegt.

Tot slot is de commissie verheugd dat de beroepsgroep aangegeven heeft haar verantwoordelijkheid te nemen bij het opstellen van kritische start en stopcriteria, het bevorderen van gepast gebruik en actief werkt aan de mogelijkheid van dosisreductie en drug holidays. Het is belangrijk de patiënten hierop goed te monitoren. Ze spreekt haar vertrouwen uit dat alle betrokken partijen hiermee verder aan de slag gaan en dat er een landelijke, multidisciplinaire indicatiecommissie komt, te meer omdat de behandeling van deze patiënten in een beperkt aantal expertisecentra plaatsvindt.