



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026017421

Datum 26 augustus 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel belzutifan (Welireg®) voor de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026017421

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van belzutifan (Welireg®) voor de ziekte van Von Hippel-Lindau. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van belzutifan in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om belzutifan (Welireg®) voor de ziekte van Von Hippel-Lindau *niet* op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 78% kan worden gereduceerd

De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een zeldzame erfelijke aandoening door een genetisch defect. Ongeveer 450 mensen in Nederland hebben deze aandoening. Patiënten ontwikkelen in de loop van hun leven goedaardige, en soms kwaadaardige tumoren in met name bloedrijke weefsels. Deze tumoren kunnen ontstaan in de kleine hersenen, het ruggenmerg, de ogen, bijnieren, en oren. Een patiënt kan gelijktijdig op meerdere locaties tumoren ontwikkelen. Patiënten worden jaarlijks gecontroleerd op het ontstaan van nieuwe tumoren die vervolgens (deels) verwijderd worden. De tumoren kunnen worden bevroren, bestraald of chirurgisch verwijderd. Dit heten lokale procedures. Patiënten worden momenteel tussen de 60 en 70 jaar oud. Een patiënt kan op den duur niet meer geschikt zijn voor een hernieuwde lokale procedure. Dit betreft patiënten waarbij de procedure een te groot risico geeft op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor, deze VHL-patiënten omschrijven we als patiënten 'voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is'. Er zijn naar schatting ~41 patiënten per jaar die niet meer geschikt zijn voor lokale procedures. De levensverwachting van deze patiënten is nog verder beperkt omdat verdere groei van de tumor of het verwijderen van de tumor tot grote problemen kan leiden zoals verlamming, blind worden of levenslange dialyse. Belzutifan grijpt aan op een deel van het mechanisme achter de ziekte.

Geregistreerde indicatie

Belzutifan (Welireg®) is geïndiceerd als monotherapie 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, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

Belzutifan is ook als monotherapie geregistreerd voor heldercellig niercelcarcinoom met progressie na minimaal twee behandelingen, maar gezien de tot op heden tegenvallende resultaten (voldoen niet aan PASKWIL) lijkt belzutifan monotherapie geen plek te krijgen in de Nederlandse praktijk voor deze indicatie. Voor deze indicatie wordt door de registratiehouder geen vergoeding aangevraagd en die valt buiten beschouwing van deze beoordeling.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
26 augustus 2026

Onze referentie
2026017421

Claim registratiehouder

Belzutifan (Welireg®) heeft voor de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van de best ondersteunende zorg.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om belzutifan (Welireg®) als monotherapie 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, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is *niet* op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 78% kan worden gereduceerd.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat belzutifan bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de huidige behandeling met best ondersteunende zorg. De kosteneffectiviteit is echter ongunstig. Door de grote onzekerheden is een precieze schatting van de ICER lastig te maken door het Zorginstituut. Met de analyse van de registratiehouder zou 73% korting nodig zijn; dit kan als ondergrens worden gezien. Met de conservatieve analyse van het Zorginstituut zou 82% korting nodig zijn; dit kan als bovengrens worden gezien. Redenen om dichterbij de 73% te gaan zitten, zijn dat het gaat om een aandoening waarvoor nog geen effectieve behandeling beschikbaar is en dat het een relatief kleine patiëntengroep met een relatief beperkte budgetimpact betreft. Tegelijkertijd zijn er redenen om dichterbij de 82% te gaan zitten, namelijk dat er een aantal belangrijke onzekerheden zijn, waarbij het gebrek aan data over de kwaliteit van leven zwaar meeweegt.

Het Zorginstituut benadrukt dat er voldoende waarborgen moeten zijn rondom de indicatiestelling, met name bij patiënten met retinaal Hb. Daarnaast roept het Zorginstituut de beroepsgroep op om te onderzoeken of met een lagere dosering ook de gewenste effectiviteit kan worden bereikt, met minder bijwerkingen. Het verwachte macrokostenbeslag zal in jaar 3 na opname in het pakket € 6,1 miljoen beslaan.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
26 augustus 2026

Onze referentie
2026017421

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de enkelarmige LS-004 studie zijn 61 patiënten geïncludeerd met primair RCC-VHL. Alle patiënten hadden daarnaast ten minste één andere VHL-geassocieerde tumor; ~80% een CZS Hb, één derde een pNET en een kwart een retinaal Hb. Tijdens de studie, waar nu gepubliceerde resultaten van zijn tot ~4 jaar na start van belzutifan, slonken bij twee derde van de patiënten de RCC-tumoren met $\geq 30\%$ of verdwenen ze helemaal. Dit gebeurde bij bijna de helft van de patiënten die ook CZS Hb hadden en bij 90% van de patiënten met een ook pNET. Slechts 6% van de CZS Hb-tumoren lieten progressie zien. Doordat spontane regressie van de tumor zeer zelden voorkomt, is het duidelijk dat de effecten op het krimpen of verdwijnen van de tumor toe te schrijven zijn aan de behandeling met belzutifan. Ook houdt het effect van belzutifan lang aan. De frequentie van het aantal lokale procedures lijkt in deze enkelarmige studie rigoureus af te nemen na de start van de behandeling met belzutifan. Nederlandse klinisch experts stellen dat de frequentie van lokale procedures zonder behandeling met belzutifan onverminderd had doorgezet. Door het enkelarmige studiedesign is het echter moeilijk te zeggen hoe groot dit effect precies is. De registratiehouder heeft hiertoe een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) uitgevoerd, maar omdat deze niet is gepubliceerd is deze niet meegenomen in het FT-rapport.

Het doel van de behandeling bij patiënten met VHL is het beperken van orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen door het uitstellen en voorkomen van lokale procedures. Het is plausibel dat hiermee overlevingswinst kan worden behaald. De exacte omvang van het relatieve effect van belzutifan op het krimpen of verdwijnen van de tumor en het uitstellen of voorkomen van een lokale procedure ten opzichte van best ondersteunende zorg is echter zeer onzeker. Er is onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten omdat de definitie 'niet geschikt voor lokale procedure' subjectief is en

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ LET OP [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

niet vooraf als inclusie criterium is gesteld. Het Zorginstituut oordeelt dat de studiepopulatie voldoende representatief is voor de Nederlandse patiënten voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is, maar onderschrijft het nadrukkelijke belang van een indicatiecommissie.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Directe data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, ontbreken en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreurenswaardig bij deze aandoening. Wel is het Zorginstituut voldoende overtuigd dat belzutifan de noodzaak voor een lokale procedure kan uitstellen. Het voorkomen van lokale procedures is een belangrijk doel om de kwaliteit van leven in stand te houden.

Datum
26 augustus 2026

Onze referentie
2026017421

De registratiehouder heeft de EMA niet specifiek verzocht om belzutifan ook voor de retinaal Hb indicatie te registreren. De beroepsgroep en de patiëntenvereniging hebben echter aangegeven voor deze patiënten ook een plek te zien. De effectiviteit van belzutifan is alleen in een kleine groep patiënten met retinaal Hb in LS-004 onderzocht, maar net als bij andere VHL-subtypen is er hier sprake van een hoge tumorrespons op belzutifan. Dit kan daarbij pathofysiologisch verklaard worden, omdat het werkingsmechanisme van belzutifan tumortype-onafhankelijk is. Hoewel het door het Zorginstituut in het algemeen als onwenselijk wordt beschouwd dat er geen expliciete EMA-registratie is aangevraagd, is hij van mening dat individuele patiënten met retinaal Hb ook baat kunnen hebben bij behandeling met belzutifan. Patiënten met VHL en retinaal Hb als primaire VHL-tumor die niet meer in aanmerking komen voor een lokale procedure en bij wie sprake is van een unmet medical need, zouden daarom niet per definitie moeten worden uitgesloten van vergoeding. Een commissie voor de juiste indicatiestelling is hierbij noodzakelijk. De WAR-CG is het eens met deze overweging van het Zorginstituut.

Gebruik van belzutifan leidt bij bijna elke patiënt tot bijwerkingen, maar deze zijn vaak goed te behandelen. Omdat belzutifan de potentie heeft om het verlies van orgaanfuncties en de daarmee samenhangende morbiditeit te voorkomen of te vertragen bij VHL-patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures, kan belzutifan de *unmet medical need* van deze patiënten verminderen.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat belzutifan bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, waarbij retinaal Hb niet wordt uitgesloten. Er is daarbij sprake van een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. De omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten is echter zeer onzeker op basis van de beschikbare gegevens.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder een grote mate van onzekerheid bevat. Een conservatief scenario biedt echter voldoende basis voor advisering over de prijs van belzutifan. Bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is belzutifan niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. Een nauwkeurige schatting van de ICER kan op dit moment niet gemaakt worden. Het Zorginstituut verwacht dat de ICER ergens tussen de € 305.903 en € 1.001.747 per QALY zal liggen. Een prijskorting

van 73% tot 82% is nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

Het Zorginstituut stelt allereerst vast dat de modelstructuur in de basis adequaat is, met voldoende aandacht voor patiënt-relevante uitkomsten bij dit ziektebeeld. Er is echter onvoldoende bewijs om de benodigde parameters in het model te kunnen inschatten. Daarnaast is er een gebrek aan transparantie van de werking van het model. Omdat het benodigde bewijs ontbreekt, en de beperkte transparantie van het model het beoordelen van alternatieve aannames bemoeilijkt, kan er op dit moment geen betrouwbare ICER berekend worden op basis van het model van de registratiehouder.

Er is hier sprake van 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. De WAR bevestigt dit standpunt.

Het model van de registratiehouder wordt, ondanks de genoemde tekortkomingen, in deze specifieke situatie wel bruikbaar geacht om een zeer conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit te maken. Het Zorginstituut acht de door de registratiehouder berekende ICER te optimistisch, omdat hierin een overlevingswinst van circa vijf jaar wordt gemodelleerd waarvoor momenteel onvoldoende onderbouwing beschikbaar is. De registratiehouder heeft ook een analyse aangeleverd met een kortere tijdshorizon. Hierbij wordt alleen gekeken naar de kosten en effecten op korte termijn (ongeveer 6 jaar) in plaats van een levenslange tijdshorizon. Het Zorginstituut beschouwt dit scenario, daarbij gesteund door de WAR, als relevant en bruikbaar, omdat hierin minder afhankelijkheid bestaat van onzekere aannames en deze analyse meer transparant is. De effecten van belzutifan zijn in dit scenario grotendeels gebaseerd op gegevens uit de klinische studie van belzutifan. Daarbij spelen aannames over het effect op metastasen en overleving een beperktere rol, omdat deze effecten vooral op langere termijn relevant zijn. Het Zorginstituut richt zich in haar conclusie uitsluitend op de analyse van de RCC-subgroep. Deze analyse wordt door het Zorginstituut als het meest betrouwbaar beschouwd in vergelijking met de analyses van de andere subgroepen.

Het Zorginstituut presenteert daarom, naast de door de registratiehouder berekende base-case ICER van € 305.903/QALY, ook de ICER uit het conservatieve scenario met een kortere tijdshorizon: € 1.001.747/QALY. In dit scenario wordt vrijwel geen overlevingswinst gemodelleerd. Het Zorginstituut ziet dit niet als een realistisch scenario maar wel als een bovengrens.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 41 patiënten per jaar met belzutifan voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op € 160.892. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 6,1 miljoen in het derde jaar. Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met belzutifan. De geregistreerde indicatie laat ruimte voor interpretatie, een strikt startcriterium is lastig op te stellen. In het hoogste scenario gaat het Zorginstituut uit van 58 patiënten in het derde jaar, met bijbehorende macrokosten van €9,0 miljoen.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
26 augustus 2026

Onze referentie
2026017421

Passende Zorg

Het strak definiëren van het 'niet meer in aanmerking komen voor lokale procedure' is in deze heterogene patiëntenpopulatie lastig. De beroepsgroep heeft reeds aangegeven de indicatiestelling in een multidisciplinair overleg (MDO) te bespreken. Ook hebben zij reeds een voorstel voor start- en stop criteria gedaan. Het Zorginstituut ziet het opstellen van een indicatiecommissie als noodzakelijk, met name met het oog op patiënten met retinaal Hb. Het Zorginstituut adviseert de inzet van belzutifan de eerste jaren te monitoren, met name omdat meer positieve ervaring met belzutifan de inzet mogelijk zou kunnen doen veranderen. Het zou daarnaast waardevol kunnen zijn verder te onderzoeken of patiënten voldoende effect behouden bij de lagere dosering van belzutifan. Een gesprek met de veldpartijen waaronder de beroepsgroep en de zorgverzekeraars over gepast gebruik zal volgen om verantwoorde inzet te waarborgen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- ACP-advies
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
26 augustus 2026

Onze referentie
2026017421

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 ziektelast, 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.



Farmacotherapeutisch rapport belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 21 juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
1.2.4	Populatie en vergelijkende behandeling	13
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	15
2.1	Vraagstelling	15
2.1.1	PICO	15
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	15
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	16
2.2	Zoekstrategie	19
2.3	Selectiecriteria	19
3	Resultaten	20
3.1	Resultaten literatuursearch	20
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	20
3.2.1	LS-004	20
3.2.2	VHL-NH	21
3.2.3	Indirecte vergelijking	22
3.2.4	Vergelijkbaarheid studiepopulaties	22
3.2.5	Vergelijking Nederlandse praktijk	23
3.3	Gunstige effecten interventie	23
3.3.1	Overleving	23
3.3.2	Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen	24
3.3.3	Uitstellen en voorkomen lokale procedures	25
3.3.4	Kwaliteit van leven	26
3.3.5	Overige overwegingen	27
3.4	Ongunstige effecten	30
3.4.1	Overige overwegingen	30
3.5	Ervaring	31
3.6	Toepasbaarheid	31
3.7	Gebruiksgemak	31
4	Eindbeoordeling	32
4.1	Bespreking relevante aspecten	32
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	32
4.1.2	Medische argumenten	32
4.1.3	Argumenten voor passend onderzoek	32
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	33
4.1.5	Veiligheidsargumenten	34
4.1.6	Retinaal Hb	34
4.1.7	Overige argumenten	35

4.1.8	Afweging relevante aspecten	35
4.2	Eindconclusie	36

5	Farmacotherapeutisch Kompas	37
5.1	Oud advies	37
5.2	Nieuw advies	37

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) 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. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Op basis van de beschikbare gegevens is de omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten echter zeer onzeker. Bijlage 1: Zoekstrategie

37

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

39

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

40

Bijlage 4: Baselinetabel

41

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

43

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

45

Literatuur

47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BOR	Beste objectieve respons
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
CT	Computertomografie
CZS Hb	Hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel
DFS	Ziektevrije overleving (<i>disease-free survival</i>)
DOR	Duur van respons (<i>duration of response</i>)
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ELST	<i>Endolymphatic sac tumor</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL 5-dimension questionnaire</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemangioblastoom
HIF-2α	Hypoxie-induceerbare factor 2 alfa
HR	<i>Hazard ratio</i>
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie (<i>independent review committee</i>)
ITC	<i>Indirect treatment comparison</i>
IQR	Interkwartielafstand (<i>interquartile range</i>)
LGR	Lineaire groeisnelheid (<i>linear growth rate</i>)
LS-004	LITESPARK-004
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MDO	Multidisciplinair overleg
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>

NB	Niet bereikt
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
ORR	Objectieve responsratio
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
pNET	Neuro-endocriene tumor in de pancreas
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RCC	Niercelcarcinoom (<i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatief risico
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
SWP	Stand van de wetenschap en praktijk
TKI	Tumorkinaseremmer (<i>tumor kinase inhibitor</i>)
TTR	Tijd tot respons
TTS	Tijd tot operatie (<i>time to surgery</i>)
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHL	Ziekte van Von Hippel-Lindau
VHL-NH	<i>VHL Natural History</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Belzutifan is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

VHL is een zeldzame erfelijke ziekte waarbij patiënten in de loop van hun leven meestal goedaardige, en soms kwaadaardige tumoren ontwikkelen in met name bloedrijke weefsels. Patiënten met VHL hebben door een genetische afwijking een verhoogde aanmaak van bloedvaten en tumorgroei. Deze tumoren kunnen verschillende organen aantasten en de kwaliteit van leven aanzienlijk verminderen. Doordat VHL-patiënten jaarlijks preventief worden gecontroleerd, worden nieuwe tumoren vaak tijdig opgemerkt en (deels) verwijderd. De tumoren kunnen door middel van lokale procedures worden behandeld. Hieronder vallen behandelingen waarmee de tumor wordt verwijderd of gereduceerd zoals ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. Door de introductie van deze preventieve controles en het verwijderen van tumoren is de levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt tussen de 60-70 jaar.

De belangrijkste doodsoorzaken zijn uitzaaiingen van nierkanker en complicaties van tumoren in het centrale zenuwstelsel. Lokale procedures kunnen leiden tot verlies van orgaanfunctie of neurologische schade, soms met levenslange gevolgen zoals dialyse. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures bestaat er een grote *unmet medical need*. Bij verdere tumorgroei kunnen zij alsnog een ingrijpende behandeling nodig hebben, met risico op functieverlies, verminderde kwaliteit van leven, of overlijden.

Belzutifan is het eerste geneesmiddel wat specifiek aangrijpt op het mechanisme wat de ziekte veroorzaakt en de vorming van nieuwe bloedvaten remt of voorkomt en de tumorgroei kan remmen. Uit de belangrijkste studie blijkt belzutifan een groot effect te hebben op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij een deel van de patiënten verdwijnen tumoren in zijn geheel. Belzutifan kan de noodzaak voor een lokale procedure uitstellen. Ook houdt het effect van belzutifan lang aan. Directe data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, ontbreken en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreuenswaardig bij deze aandoening. De exacte omvang van het effect van belzutifan op het krimpen van de tumor en het uitstellen of voorkomen van een lokale procedure is door de indirecte vergelijking met een historisch cohort echter zeer onzeker. Het Zorginstituut vindt het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties en het voorkomen of verminderen van orgaanschade, symptomen, en metastasen. Het Zorginstituut vindt het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan het risico op overlijden kan verminderen. Gebruik van belzutifan leidt bij bijna elke patiënt tot bijwerkingen, maar deze zijn vaak goed te behandelen. Omdat belzutifan de potentie heeft om het verlies van orgaanfuncties en de daarmee samenhangende morbiditeit te voorkomen of te vertragen bij VHL-patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures, kan belzutifan de *unmet medical need* van deze patiënten verminderen. Hoewel belzutifan niet geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, ziet het Zorginstituut ook een plek voor belzutifan voor de behandeling van deze patiënten.

Belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat belzutifan een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De bespreking van de conclusie van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 juli 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*, RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), 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 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

belzutifan (Welireg®)

Toedieningsvorm¹

40 mg filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie¹

Belzutifan (Welireg®) is als monotherapie geïndiceerd 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

Claim van de registratiehouder

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van de beste ondersteunende zorg bij de geregistreerde indicatie.

Doseringsadvies¹

De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg eenmaal per dag. Dit zijn drie tabletten van 40 mg. Zie voor dosisaanpassingen bij specifieke bijwerkingen de Samenvatting van de Productkenmerken (*Summary of Product Characteristics*, SmPC).

De behandeling moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling¹

Iedere filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.

Werkingsmechanisme¹

Belzutifan is een remmer van de transcriptiefactor hypoxie-induceerbare factor 2 alfa (HIF-2α). Bij normale zuurstofniveaus wordt HIF-2α afgebroken door het VHL-eiwit. Bij verslechterde VHL-eiwitfunctie hoopt HIF-2α zich op. Hierdoor verplaatst HIF-2α zich naar de celkern en reguleert de expressiegenen die te maken hebben met celproliferatie, angiogenese (aanmaak van bloedvaten), en tumorgroei. Belzutifan bindt aan HIF-2α. Bij hypoxie of verslechterde VHL-eiwitfunctie blokkeert belzutifan de HIF-2α-HIF-1b-interactie. Dit leidt tot minder transcriptie en expressie van de doelgenen van HIF-2α.

Bijzonderheden

Belzutifan heeft een conditionele markttoelating. De registratiehouder dient uiterlijk in Q1 van 2027 de langetermijn effectiviteits- en veiligheidsdata van de registratiestudie LITESPARK-004 (LS-004) en de effectiviteits- en veiligheidsdata van ten minste 64 patiënten uit cohort B1 van LITESPARK-015 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.²

Op 17 februari 2025 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport belzutifan in de 'sluis' geplaatst³.

Belzutifan is ook geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd heldercellig RCC met progressie na minimaal twee behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op *vascular endothelial growth factor* (VEGF) gerichte behandelingen¹. De NVMO heeft aan het Zorginstituut aangegeven geen meerwaarde te zien voor belzutifan bij deze indicatie.

De Horizonscan geneesmiddelen vermeldt daarnaast drie te verwachten indicatieuitbreidingen van belzutifan: in combinatie met lenvatinib voor gevorderd RCC (verwachte registratie oktober 2026)⁴, in combinatie met pembrolizumab als adjuvante behandeling van heldercellig RCC (november 2026)⁵, en pembrolizumab in combinatie met lenvatinib met of zonder belzutifan of quavonlimab voor gevorderd RCC (augustus 2027)⁶.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten in de loop van hun leven diverse goedaardige en kwaadaardige gezwellen (tumoren) kunnen ontwikkelen. De meeste gezwellen zijn goedaardig. Deze goedaardige gezwellen zijn geen kanker en kunnen niet uitzaaien (metastaseren), maar kunnen wel klachten geven op de plek waar ze zitten. Soms zijn deze klachten levensbedreigend.⁷

Mensen met VHL krijgen vooral tumoren die ontstaan uit de bloedvaten. Goedaardige tumoren kunnen ontstaan in de kleine hersenen, het ruggenmerg, de ogen, bijniere, en oren. Ook kunnen cystes ontstaan. Soms ontstaan er (goedaardige) tumoren uit deze cystes. Deze kunnen ontstaan in de nieren, alvleesklier, en bijballen. Soms kunnen kwaadaardige tumoren (kanker) ontstaan. Deze kwaadaardige tumoren kunnen ook metastaseren. Nierkanker (*renal cell carcinoma*; RCC) en pancreaskanker (neuro-endocriene tumoren; pNET) zijn de kankersoorten die kunnen ontstaan. Een patiënt kan gelijktijdig op meerdere locaties tumoren ontwikkelen. VHL komt in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor.^{2, 8, 9, 7}

VHL wordt veroorzaakt door een afwijking van het VHL-gen. Het VHL-gen is via HIF-2α betrokken bij de zuurstofmeting van de cel. Bij een onvoldoende werkend VHL-complex signaleert de cel ten onrechte een gebrek aan zuurstof. Dit leidt onder meer tot een toegenomen angiogenese (aanmaak van bloedvaten) en tumorgroei. Vrijwel iedereen met deze gen-afwijking krijgt de ziekte, maar het verloop kan erg verschillen per persoon. Patiënten die zijn gediagnostiseerd ondergaan jaarlijkse controles om mogelijke gezwellen zo vroeg mogelijk op te sporen.^{2, 8, 7}

1.2.2 Symptomen en ernst

VHL manifesteert zich meestal tussen het 20^e en 40^e levensjaar, maar de ziekte kan zich ook op jonge leeftijd openbaren. Op 60-jarige leeftijd heeft bijna iedereen tenminste één tumor gehad. VHL kent een zeer variabel ziektebeeld met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. De klinische symptomen zijn afhankelijk van het orgaan waar de tumor zich ontwikkelt. Zo kan sprake zijn van:⁸

- aanhoudende hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, aanhoudende hik en/of sufheid (mogelijk hemangioblastoom [Hb] van de kleine hersenen);
- verminderde kracht in de benen en geregeld struikelen (mogelijk Hb van het ruggenmerg);

- vermindering van het gezichtsvermogen en/of gezichtsveld (mogelijk retinaal Hb); tinnitus, duizeligheid, aangezichtszwakte en gehoorverlies (mogelijk *endolymphatic sac tumor* [ELST] van het binnenoor);
- pijn in de rug ter hoogte van de nieren en/of bloed in de urine (mogelijk RCC; hypertensie, overmatig transpireren, hartkloppingen en/of angstgevoelens (mogelijk feochromocytoom van de bijnier);
- geelzucht (pNET)

Lokale procedures

Doordat VHL-patiënten jaarlijks preventief worden gecontroleerd, worden nieuwe tumoren vaak tijdig opgemerkt en verwijderd door middel van lokale procedures. Onder lokale procedures vallen behandelingen waarmee de tumor wordt verwijderd of gereduceerd zoals ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. De levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt is verkort en ligt tussen de 60-70 jaar. Zonder screening en lokale procedures zou de levensverwachting echter aanmerkelijk verlaagd zijn.

Lokale procedure niet geschikt

Een lokale procedure is niet voor alle patiënten geschikt. Ook kan een patiënt op den duur niet meer geschikt zijn voor een hernieuwde lokale procedure. Dit betreft patiënten waarbij de procedure een te groot risico geeft op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor. Er bestaat geen specifieke definitie voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Dit wordt per patiënt beoordeeld. Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling ontstaat er in sommige gevallen een rug-tegen-de-muur-situatie en worden deze patiënten soms toch geopereerd wanneer de baten van een operatie opwegen tegen de risico's. Dit maakt dat een patiënt die niet geschikt is voor een lokale procedure deze op een gegeven moment toch krijgt. In §1.2.4 wordt de definitie van het niet geschikt zijn voor een lokale procedure per tumortype verder beschreven^{8, 10}. Volgens door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts heeft de groep patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures momenteel een hoge *unmet medical need*.

Prognose

De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. De symptomen bij VHL-gerelateerde tumoren kunnen zorgen voor een verlaagde kwaliteit van leven. VHL-patiënten ondergaan gedurende hun leven vaak meerdere operaties om VHL-tumoren te verwijderen. Daardoor kan bij patiënten sprake zijn van functieverlies in o.a. ogen, nieren, en alvleesklier. Ook kunnen zich neurologische problemen voordoen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Ook is er een risico dat de ziekte zal metastaseren, en kunnen patiënten mentale druk van de ziekte ervaren.^{11, 8, 10} Er zijn geen specifieke data bekend over de levensverwachting van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures.

Prevalentie en incidentie

Het is onbekend wat de exacte prevalentie en incidentie van VHL is in Nederland. Een recent boek over VHL (2024), waaraan ook artsen van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) hebben meegewerkt, vermeldt een prevalentie van 1 op 39.000 tot 85.000¹². In een Nederlandse expert opinion uit 2017 wordt gesproken van een prevalentie van 2 tot 3 op de 100.000 mensen¹³. Volgens de door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts komt de prevalentie in Nederland neer op ongeveer 400 patiënten. Ongeveer 40-70% van de VHL-patiënten ontwikkelt tijdens zijn leven een RCC, 60-80% een CZS Hb, 8-17% een pNET, en 49-85% een retinaal Hb¹⁴⁻¹⁷. Patiënten kunnen meerdere tumoren tegelijkertijd hebben. Gezien de heterogeniteit van de ziekte en het ontbreken van een specifieke definitie van het ongeschikt zijn voor een lokale procedure is het niet bekend hoeveel patiënten precies niet geschikt zijn voor een lokale procedure.

1.2.3 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de standaardbehandeling van VHL. Wel is er een Nederlands *consensus statement* van Wolters et al. uit 2022 over de screening en het behandelpad van VHL¹⁸. Dit statement verwijst naar verschillende orgaanspecifieke richtlijnen voor VHL, opgesteld door subcommissies van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium*.^{14, 16, 15, 19}

Na diagnose bestaat de behandeling van VHL uit een combinatie van levenslange actieve surveillance, best ondersteunende zorg voor het behoud van kwaliteit van leven, en gerichte lokale procedures bij progressieve of symptomatische tumoren. Actieve surveillance bestaat uit periodiek onderzoek, onder andere in de vorm van een MRI van de hersenen en de bovenbuik. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. Het doel van lokale procedures is om de tumor te verkleinen of te verwijderen en verdere groei en eventuele metastases te voorkomen om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken.^{18, 14, 16, 15, 19}

De heterogeniteit en complexiteit van de ziekte, in combinatie met het chronische en vaak verslechterde verloop, vereisen een multidisciplinaire aanpak door verschillende medisch specialisten, verpleegkundigen, en huisartsen. Elke VHL-patiënt wordt daarom besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). In dit MDO wordt, in samenhang met de voorkeur van de patiënt, bepaald welke behandeling passend is. Voor een lokale procedure wordt een patiënt doorverwezen naar de relevante specialist. De behandeling van een VHL-patiënt is dus afhankelijk van de locatie van de tumor. In het MDO wordt ook bepaald welke patiënt niet meer geschikt is voor een lokale procedure door het risico op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor.¹⁸

Niercelcarcinoom (RCC)

Patiënten met gelokaliseerd RCC hebben een kwaadaardige tumor (kanker) in de nieren ontwikkeld die in een later stadium zou kunnen metastaseren. De beroepsgroep van oncologen, de NVMO, en de Nederlandse VHL-experts hebben aan het Zorginstituut aangegeven dat afhankelijk van de grootte van de tumor wordt afgewacht (actieve surveillance) en bij groei wanneer mogelijk de tumor met lokale procedures wordt verwijderd. Het gaat dan om (bij voorkeur partiële) nefrectomie of radiofrequente ablatie. Volgens de NVMO gelden bij VHL voor een irresectabel RCC dezelfde behandelmogelijkheden als voor een niet VHL-geassocieerd RCC. Patiënten worden dan behandeld met tumorkinaseremmers (*tumor kinase inhibitors*, TKI's; sunitinib, pazopanib, of cabozantinib), nivolumab als monotherapie, of nivolumab in combinatie met TKI's bij *intermediate* of *high risk*. Deze middelen worden echter alleen ingezet en vergoed in de gemetastaseerde setting. De Nederlandse VHL-experts bevestigen dat deze middelen niet worden toegepast in de gelokaliseerde setting.

De *International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Renal Committee* heeft in 2021 adviezen gepubliceerd over de actieve surveillance van renale tumoren. Een lokale procedure wordt geadviseerd wanneer de tumor een grootte bereikt van >3 cm. Tot die tijd wordt, in lijn met de Nederlandse praktijk, actieve surveillance aangeraden.¹⁴

De registratiehouder heeft vijf Nederlandse VHL-experts geïnterviewd over de VHL-behandeling in de praktijk: twee endocrinologen, een oftalmoloog, een neuroloog, en een uroloog. Zij bevestigen dat de internationale richtlijn overeenkomt met de behandeling in de Nederlandse praktijk. De experts geven aan dat een VHL-patiënt met een RCC niet geschikt is voor een lokale procedure wanneer deze metastasering niet kan voorkomen of deze de nierfunctie van de patiënt nog verder zal verslechteren, en dit zou leiden tot dialyse-afhankelijkheid.

Neuro-endocriene tumor in de pancreas (pNET)

VHL-pNET's zijn vaak niet functioneel en scheiden dus geen hormonen uit die klinische syndromen veroorzaken¹⁶. Wel kunnen ze zich maligne ontwikkelen en metastaseren naar de

lever⁸. De NVMO geeft aan dat voor een irresectabel pNET doelgerichte therapie kan worden overwogen, bijvoorbeeld sunitinib of everolimus. De responskans hierbij is ongeveer 25%.

De *Pancreatic Committee* van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium* adviseert om een pNET > 3 cm via lokale procedure te verwijderen. Wanneer de pNET tussen 2-3 cm is en gelokaliseerd is in de pancreaskop kan een lokale procedure overwogen worden. Het alternatief is actieve surveillance. Sunitinib wordt in de richtlijn genoemd als mogelijk effectief voor de behandeling van pNET's bij VHL-patiënten. Everolimus wordt niet genoemd in de richtlijn.¹⁶

De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse VHL-experts geven aan dat de internationale richtlijn overeenkomt met de behandeling in de Nederlandse praktijk. Volgens hen kan een patiënt met een pNET vrijwel altijd geopereerd worden. Een uitzondering is wanneer de volledige pancreas verwijderd zou moeten worden, omdat de patiënt in dit geval diabetes zou ontwikkelen.

Hemangioblastoom in het centraal zenuwstelsel (CZS Hb)

CZS Hb's zijn goedaardige tumoren die voornamelijk in het cerebellum, de hersenstam, of het ruggenmerg voorkomen. Ondanks de goedaardige histologie zorgen de tumoren voor bloedingen in cruciale structuren van het CZS, wat potentieel levensbedreigende complicaties kan veroorzaken²⁰. CZS Hb's worden vaak microchirurgisch verwijderd.²¹ Het doel van een operatie is complete verwijdering van de tumor²². De NVMO geeft aan dat een Hb bij VHL-patiënten zich onderscheidt van sporadisch Hb door een grotere kans op recidief en multiplicitéit (meerdere tumoren). Dit zijn primaire tumoren die onafhankelijk van elkaar ontstaan, geen metastasen. Hierdoor neemt het effect van lokale behandeling af. Voor een Hb dat niet geschikt is voor een lokale procedure zijn slechts beperkte data over de effectiviteit van systemische therapie voorhanden. Soms wordt behandeling met temozolomide, pazopanib, of bevacizumab geprobeerd.

De *Central Nervous System Committee* van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium* geeft aan dat resectie bij de eerste ontwikkeling van symptomen bijdraagt aan het behoud van een zo goed mogelijke functie gedurende het hele leven. De richtlijn geeft verder geen adviezen over de behandeling van een CZS Hb¹⁵.

Volgens de door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse experts zijn de locaties van een Hb in het CZS erg heterogeen. Patiënten komen bij het optreden van CZS Hb-gerelateerde symptomen of bij snelle groei van de afwijking in aanmerking voor een lokale procedure. Een patiënt is volgens hen echter niet geschikt voor een lokale procedure wanneer bij de procedure het risico groot is op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor. De experts geven ook aan dat patiënten met CZS Hb die eigenlijk niet geschikt zijn voor een lokale procedure soms toch geopereerd worden. Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling wegen de baten van een operatie dan op tegen de risico's.

1.2.4 Populatie en vergelijkende behandeling

Belzutifan is geregistreerd voor VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET voor wie een lokale procedure niet geschikt is. De specificatie naar patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is, is op aanvraag van de registratiehouder geïncludeerd door de *European Medicines Agency* (EMA). In de inclusiecriteria van de registratiestudie wordt deze specificatie namelijk niet gemaakt. De registratiehouder heeft als ondersteuning voor de inperking van de indicatie resultaten laten zien waaruit bleek dat voor de meeste patiënten in de registratiestudie lokale procedures niet langer geschikt of wenselijk waren vanwege een hoog risico op morbiditeit. Bovendien waren de patiënten in de studie waarschijnlijk geen kandidaten voor (verdere) actieve surveillance en zouden ze in de nabije toekomst behandeling nodig hebben voor hun VHL-gerelateerde tumoren. De EMA meent daarom dat de studiepopulatie correct wordt weergegeven in de indicatie.²

Wegens de geregistreerde indicatie en het feit dat lokale procedures de voorkeursbehandeling blijven in de algemene VHL-populatie die hiervoor wél in aanmerking komen, is de populatie in deze beoordeling conform het EMA-label VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Omdat patiënten met VHL tegelijkertijd meerdere tumoren op verschillende plekken in het lichaam kunnen ontwikkelen, worden in de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL als één populatie gezien.

De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft in april 2026 een voorlopig positief advies uitgebracht over belzutifan voor de behandeling van patiënten met VHL-geassocieerd RCC, pNET, en CZS hemangioblastoom.²³

Op basis van informatie van de NVMO, het Nederlandse consensus statement, de Europese orgaanspecifieke VHL-richtlijnen, en de door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse VHL-experts bestaat de behandeling van VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET die niet geschikt zijn voor een lokale procedure uit levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg, tot een lokale procedure onontkoombaar is en er om zwaarwegende redenen toch gekozen wordt om functionele concessies te doen. De NVMO geeft daarnaast aan dat patiënten met een VHL-RCC behandeld worden met TKI's, nivolumab, of nivolumab in combinatie met een TKI. Omdat deze middelen niet voor deze indicatie worden vergoed, neemt het Zorginstituut ze niet mee als vergelijkende behandeling. Voor de behandeling van VHL-pNET's noemt de NVMO sunitinib en everolimus, en voor de behandeling van CNS Hb's temozolomide, pazopanib, of bevacizumab. Omdat het gaat om behandelingen die soms kunnen worden geprobeerd, worden deze door het Zorginstituut niet gezien als standaardbehandeling.

Samengevat wordt in deze beoordeling best ondersteunende zorg, onder andere bestaande uit actieve surveillance en gerichte lokale procedures, gekozen als vergelijkende behandeling. Hoe deze best ondersteunende zorg er voor de patiënt precies uit ziet, is afhankelijk van de locatie van de tumor en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet belzutifan (Welireg®) aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is*
Interventie	Belzutifan toegevoegd aan best ondersteunende zorg**
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg**
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Overleving - Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen - Uitstellen en voorkomen lokale procedures - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	Omdat het onduidelijk is wat de levensverwachting is van deze populatie is het niet mogelijk om te zeggen hoe lang de studieperiode moet zijn om een effect op overleving aan te kunnen tonen. Een studieperiode van meerdere jaren is nodig om een effect op kwaliteit van leven aan te tonen. Voor het meten van orgaanschade en symptomen voldoet een kortere follow-upduur.

*Wanneer de baten van een lokale procedure opwegen tegen de risico's kunnen deze patiënten soms alsnog een rug-tegen-de-muur lokale procedure ondergaan wanneer vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling.

**Best ondersteunende zorg kan onder andere bestaan uit actieve surveillance en gerichte rug-tegen-de-muur lokale procedures en is afhankelijk van de locatie van de tumor en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Het onderzoeken van de effectiviteit van een geneesmiddel bij VHL kan door verschillende redenen uitdagend zijn. Zo is het ziektebeeld heterogeen, omdat de ziekte zich op vele verschillende manieren kan manifesteren. Hierdoor kent de behandeling veel variatie en is er geen aangewezen standaardbehandeling. Het betreft een zeldzame ziekte met weinig patiënten. Ook kan er sprake zijn van patiënt- en behandelaarsvoorkeur voor een specifieke behandeling, en bestaat er een rug-tegen-de-muur-situatie door de *unmet clinical need* bij patiënten die

eigenlijk niet geschikt zijn voor lokale procedures. Om deze redenen is randomisatie, het toepassen van een controlegroep, en blinding van patiënt en beoordelaar niet mogelijk. Het blinderen van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

De te beoordelen patiëntenpopulatie betreft patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Er bestaat geen specifieke definitie bestaat voor het niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Het is daarom belangrijk dat aan de hand van de baselinekarakteristieken van de patiënten in een studie beoordeeld kan worden of een lokale procedure niet langer geschikt of wenselijk was wegens een hoog risico op morbiditeit. Bij een indirecte vergelijking van verschillende populaties is het van groot belang dat bij de patiënten en het stadium van de ziekte voldoende met elkaar overeenkomen.

2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

De symptomen bij VHL-gerelateerde tumoren zijn zeer uiteenlopend en kunnen zorgen voor een verlaagde kwaliteit van leven. Lokale procedures om VHL-tumoren te verwijderen kunnen leiden tot functieverlies in aangedane organen en neurologische problemen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Ook is er een risico dat de ziekte zal metastaseren, en kunnen patiënten mentale druk van de ziekte ervaren.

Het doel van de behandeling bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures is dan ook het verlengen van het leven, het verminderen van symptomen en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven en het voorkomen van rug-tegen-de-muur-procedures die een hoog risico hebben op functieverlies van organen.

Overleving

De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. Daarnaast kunnen rug-tegen-de-muur lokale procedures complicaties veroorzaken die leiden tot overleiden. Patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures hebben een groter risico op deze metastases en complicaties, waardoor de levensverwachting van deze groep patiënten lager is dan die van de algehele VHL-populatie. Omdat door het heterogene ziektebeeld en de kleine patiëntenaantallen niet bekend is wat de precieze levensverwachting is van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, is het onduidelijk of een verschil in overleving aan te tonen is in de beperkte duur van een klinische studie.

Hoewel het krijgen van metastasen een van de klinisch plausibele mechanismen is achter het verlagen van de overleving van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, geven de door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts aan dat het voorkomen van metastasen an sich geen goede uitkomstmaat is om mee te nemen als surrogaat voor overleving, aangezien niet alle VHL-patiënten metastasen krijgen. Om deze reden wordt het voorkomen van gemetastaseerd RCC niet meegenomen als surrogaat voor overleving.

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen

Het verminderen van de symptomen gerelateerd aan VHL en het behoud van orgaanfunctie zijn cruciale uitkomsten in deze beoordeling. De huidige voorkeursbehandeling van patiënten met VHL-gerelateerde RCC, CZS Hb, en pNET zijn lokale procedures met als doel de tumor te verkleinen of te verwijderen. Om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken, wil je patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure ook niet in een rug-tegen-de-muur-situatie alsnog moeten opereren met een groot risico op het verlies van de functie van het orgaan. Het Zorginstituut ziet het behouden van orgaanfunctie en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen als cruciale uitkomsten.

Er zijn geen specifieke gevalideerde patiëntgerapporteerde symptoomscores voor VHL of functionele uitkomstmaten voor behoud van orgaanfunctie beschikbaar.

De huidige behandeling van RCC, CZS Hb en pNET bij VHL-patiënten richt zich op het verwijderen of verkleinen van tumoren. De grootte van de tumor verkleinen, of ten minste de groei vertragen of de grootte stabiliseren, zou ervoor kunnen zorgen dat dat een operatie – met risico op orgaanfunctieverlies – niet nodig is of kan worden uitgesteld. Ook zou dit de symptomen die zijn ontstaan door de tumoren kunnen verminderen. De door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts bevestigen dit. Belzutifan remt de celproliferatie, angiogenese, en tumorgroei via blokkade van de HIF-2α-HIF-1β-interactie¹. De hypothese is dat belzutifan op die manier de VHL-gerelateerde tumoren kan verkleinen of verwijderen, en net als lokale procedures zo symptomen en orgaanschade kan voorkomen.

In deze beoordeling worden daarom de objectieve responsratio (ORR), de duur van respons (*duration of response*, DOR), en de progressievrije overleving meegenomen als surrogaatuitkomstmaten voor het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen.

Objectieve responsratio (ORR) en duur van respons (DOR)

De ORR is het percentage patiënten dat gedurende een studie een partiële of complete respons heeft op de behandeling²⁴. Volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1 is complete respons het verdwijnen van alle doelafwijkingen, en partiële respons een afname van $\geq 30\%$ in de som van de diameters van de doelafwijkingen, met als referentie de som van de diameters bij aanvang²⁵. Hoewel RECIST oorspronkelijk ontwikkeld is voor het beoordelen van maligne tumoren, kan RECIST ook gebruikt worden voor het beoordelen van benigne, lokaal agressieve of indolente tumoren²⁵. Het is daarbij wel belangrijk om niet alleen naar de grootte van het effect op een tumor te kijken maar ook naar de klinische relevantie van dit effect in het perspectief van de aandoening.

De ORR kan worden beoordeeld wanneer het voldoende aannemelijk is dat het effect direct toegeschreven kan worden aan het geneesmiddel, bijvoorbeeld wanneer spontane regressie van de tumor onwaarschijnlijk is. Hoewel spontane regressie van VHL-tumoren zeldzaam is, zijn er aanwijzingen dat sommige RCC- en pNET-tumoren spontaan kunnen krimpen^{26, 27}. Bij gebrek aan een controlegroep zijn data over het natuurlijk verloop van VHL dus van belang. Naast de ORR wordt de DOR ook meegenomen om de respons op behandeling te beoordelen.

Er bestaat geen direct wetenschappelijk bewijs voor de correlatie tussen ORR, behoud van orgaanfunctie en/of VHL-gerelateerde symptomen. Gezien de symptomen bij VHL verband houden met de locatie en grootte van VHL-tumoren, is het wel waarschijnlijk dat het krimpen of geheel verdwijnen van een tumor effect heeft op de symptomen van de aandoening en het behoud van de orgaanfunctie. Deze aanname wordt bevestigd door Nederlandse VHL-experts. Het Zorginstituut vindt de ORR en DOR daarom relevante uitkomstmaten om aan de hand daarvan het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen te kunnen beoordelen.

Klinische relevantiegrens

Er bestaan geen specifieke klinische relevantiegrenzen voor de ORR en DOR bij VHL. De NVMO heeft voor het beoordelen van kankergeneesmiddelen de PASKWIL criteria ontwikkeld. De NVMO haalt bij haar advies over belzutifan voor VHL als klinische relevantiegrens de PASKWIL-NRS-criteria voor niet-gerandomiseerde studies aan. De PASKWIL-NRS-criteria zijn opgesteld om behandelingen voor zeldzame oncologische indicaties te beoordelen. Om de PASKWIL-NRS te gebruiken moeten er geen bewezen effectieve alternatieve behandelopties beschikbaar zijn, moet de indicatiepopulatie betrouwbaar en reproduceerbaar te selecteren zijn en is er bij voorkeur een biologische rationale voor de werking van de behandeling. Bij deze criteria wordt gesproken van een klinisch relevant effect wanneer:²⁸

- ORR > 40% en DOR > 4 maanden óf
- ORR > 30%-40% en DOR > 8 maanden óf
- ORR > 20%-30% en DOR > 12 maanden

Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of deze klinische relevantiegrenzen op dezelfde manier te interpreteren zijn bij VHL-patiënten. De effecten op ORR en DOR dienen daarom niet enkel op basis van PASKWIL-NRS, maar in breder perspectief te worden beoordeeld.

Progressievrije overleving (PFS)

De door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts geven aan dat het voorkomen van progressie erg relevant is bij VHL-patiënten die niet in aanmerking komen voor lokale procedures. Wanneer de tumorgrootte stabiliseert, kan dit orgaanschade voorkomen en symptomen verminderen.

Progressie wordt in VHL gedefinieerd volgens RECIST 1.1 als een tumorgroei van ≥ 5 mm of $\geq 20\%$ ²⁵. Progressievrije overleving wordt alleen meegenomen als cruciale uitkomstmaat als er een controlepopulatie beschikbaar is. Deze controlepopulatie dient uit een studie te komen met vergelijkbare patiëntkarakteristieken.

Klinische relevantiegrens

Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gepubliceerd of door de beroepsgroep vastgesteld voor de PFS bij VHL.

Uitstellen en voorkomen lokale procedures

Zoals eerder genoemd is het voorkomen van rug-tegen-de-muur lokale procedures een belangrijk doel om functieverlies van organen en verdere vermindering van de kwaliteit van leven te voorkomen. De door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts geven daarom aan dat het uitstellen van rug-tegen-de-muur lokale procedures die resulteren in verlies van organen of resulteren in een groot effect op de kwaliteit van leven lijkt een cruciale uitkomst is in deze populatie.

Als uitkomstmaten voor deze uitkomst worden het aantal lokale procedures en de tijd tot operatie (*time to surgery*, TTS) gebruikt. TTS wordt gedefinieerd als de tijd tussen de start van de behandeling en de eerste gedocumenteerde lokale procedure. Het aantal lokale procedures en de TTS zijn heterogene uitkomstmaten die afhangen van verschillende factoren, zoals o.a. de grootte en locatie van de tumor, ontwikkeling van symptomen, voorgaande operaties, patiëntvoorkeur, en de algehele gezondheid van de patiënt. Het uitstellen en voorkomen van lokale procedures wordt daarom alleen meegenomen als cruciale uitkomst als er een controlepopulatie beschikbaar is. Deze controlepopulatie dient goed vergelijkbaar te zijn met de studiepopulatie, zowel op patiëntkarakteristieken als onder andere op behandelgeschiedenis en timing van inclusie.

Belangrijk bij het kunnen beoordelen van deze uitkomstmaat bij de beschreven patiëntenpopulatie (niet geschikt voor lokale procedure) is dat het per definitie moet gaan om rug-tegen-de-muur procedures en niet alle lokale procedures.

Tijd tot respons (TTR) is geen cruciale uitkomstmaat, maar wordt wel beschreven in de overige overwegingen. TTR is relevant omdat belzutifan een alternatief kan zijn voor een lokale procedure, die een direct effect heeft. Het is daarom belangrijk om informatie te verkrijgen over de verwachte tijd voordat een respons op de behandeling met belzutifan meetbaar is.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomstmaat in deze beoordeling. Kwaliteit van leven beslaat vaak verschillende domeinen, zoals fysiek, psychologisch, mate van onafhankelijkheid, en sociale interactie. Kwaliteit van leven kan worden gemeten met behulp van verschillende vragenlijsten. Een veelgebruikt generiek instrument is de *EuroQoL 5-dimension questionnaire* (EQ-5D) of de *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G). Er bestaat geen ziektespecifieke vragenlijst voor de kwaliteit van leven bij VHL.²⁹

Klinische relevantiegrens

Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gepubliceerd of door de beroepsgroep vastgesteld voor de kwaliteit van leven bij VHL.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij belzutifan.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de GRADE-beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimaal klinisch relevant verschillen (*minimal clinically important differences* (MCID's)) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*, SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over belzutifan en best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de SmPC van het registratiedossier en het *European Public Assessment Report* (EPAR) van het EMA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Richtlijnen van vakverenigingen
2. Klinische studies (fase II of III) met belzutifan en best ondersteunende zorg voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is

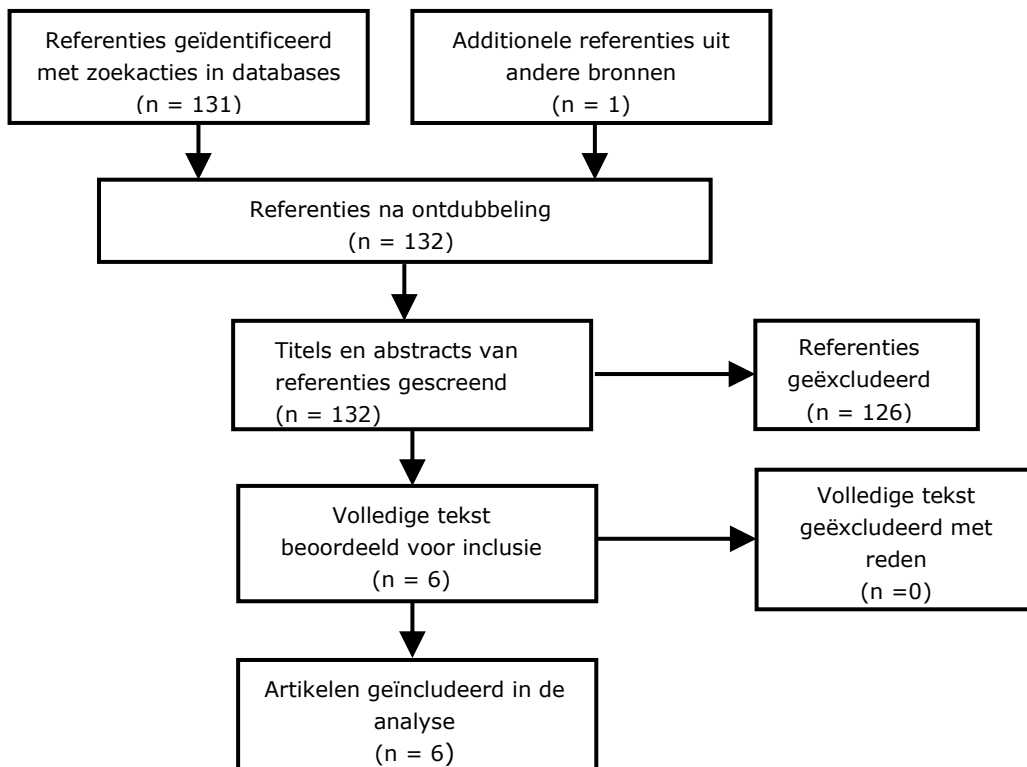
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 132 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Van de geïnccludeerde referenties beschrijven 5 publicaties de resultaten van de LITESPARK-004-registratiestudie (LS-004) van belzutifan^{30-33, 9}. Eén publicatie gaat over de VHL *Natural History*-studie (VHL-NH)³⁴.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

3.2.1 LS-004

LS-004 is een enkelarmige, *open-label* fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werden onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder met VHL, tenminste 1 meetbare solide RCC, een *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG-PS)-score van 0-1, en geen bewijs van metastasen. Daarnaast konden patiënten ook VHL-tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze onmiddellijke operatie nodig hadden (een RCC >3 cm of andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten) of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan (waaronder anti-VEGF of andere oncologische systemische therapie in studieverband). Het niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen criterium in LS-004.^{2, 9}

Belzutifan werd toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis van 120 mg tot ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen, of als de patiënt zelf deelname aan de studie staakte. Om bijwerkingen te beheersen kon de dosis verlaagd worden naar 80 of 40 mg per dag. Behandeling

na progressie was toegestaan als de deelnemer nog klinisch voordeel ondervond, zoals vastgesteld door de sponsor en behandelend arts.^{2, 9}

Het primaire eindpunt was ORR (gedefinieerd als het percentage van patiënten met een bevestigde partiële of complete respons) bij VHL-RCC volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1 en beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC). Volgens RECIST 1.1 is complete respons het verdwijnen van alle tumoren. In LS-004 gaat het om alle VHL-RCC's. Er was een maximum van 5 RCC's die konden worden geïdentificeerd. Complete respons in LS-004 is dus het verdwijnen van maximaal 5 RCC's. Een partiële respons is een afname van $\geq 30\%$ in de som van de diameters van maximaal 5 RCC's, met als referentie de som van de diameters bij aanvang. Secundaire eindpunten waren onder andere:

- ORR bij non-RCC-VHL-tumoren
- DOR bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste bevestigde objectieve respons tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 (tumorgroei ≥ 5 mm of $\geq 20\%$ of overlijden door welke oorzaak dan ook
- TTR bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot de eerste bevestigde objectieve respons
- PFS bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook
- TTS bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot de datum van de operatie. 'Operatie' is gedefinieerd als elke ingreep die de tumor reduceert, inclusief partiële nefrectomie, radicale nefrectomie, ablatieve procedures, en tumorverkleinende operaties, maar exclusief radiotherapie.
- Veiligheid

Kwaliteit van leven was geen eindpunt in LS-004.^{2, 9}

De meest recent gepubliceerde data-cutoff is van april 2023 met een mediane follow-upduur van 49,9 maanden^{2, 9}. De finale analyse met data van de cutoff van april 2024 is momenteel nog niet gepubliceerd. De registratiehouder dient uiterlijk in Q1 van 2027 de finale analyse met langetermijndata van LS-004 bij het EMA in te dienen voor volledige markttoelating. Deze finale analyse van LS-004 is reeds aangeleverd aan het Zorginstituut in de vorm van een *clinical study report* door de registratiehouder.

3.2.2 VHL-NH

VHL-NH is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met ≥ 1 VHL-RCC (≥ 10 mm, in lijn met de RECIST 1.1.-criteria voor een meetbare tumor) die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het *National Cancer Institute* (NCI) in de Verenigde Staten²⁵. VHL-NH was opgezet om de klinische uitkomsten van belzutifan te vergelijken met de ervaringen in de behandelpraktijk in de Verenigde Staten.

In de gehele NCI-database zitten 776 patiënten met VHL. Hiervan hadden 297 patiënten een IRC-beoordeelde meetbare VHL-RCC. Van deze 297 patiënten werden 244 patiënten geselecteerd voor de *trial population subgroup* aan de hand van de in- en exclusiecriteria die nauw aansloten bij die van LS-004. Hierbij werd de nadruk gelegd op de beoordeling van groeisnelheid. Net als in LS-004 werden daarom patiënten geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste. Ook was het niet geschikt zijn voor lokale procedures geen criterium in VHL-NH.

De indexdatum van de patiënt was de datum van de eerste beoordeling van een meetbare RCC binnen de onderzoeksperiode. Patiënten werden gevolgd tot het laatste klinische consult,

overlijden, of het einde van de studie, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De primaire uitkomstmaat in VHL-NH was de lineaire groeisnelheid (*linear growth rate*, LGR) van de RCC. Andere belangrijke uitkomstmaten waren ORR (volgens RECIST 1.1), PFS, chirurgische ingrepen die het risico op metastasen verminderden, en nierfunctiestoornissen bij de patiënten die een operatie ondergingen. Voor de analyse van de uitkomsten op renale tumoren werd een subset van patiënten gebruikt die tenminste 3 opeenvolgende metingen hadden van één unieke tumor voor zij gecensureerd werden of overleden. De mediane follow-upduur was ~10 jaar (122,3 maanden).^{2, 34}

De VHL-NH-studie heeft verschillende beperkingen. Zo was de rapportage over het studieontwerp en de patiëntkarakteristieken beperkt (zie ook Bijlage 4). Omdat de metingen van tumorgrootte direct afkomstig zijn uit een register, zijn longitudinale metingen niet systematisch beschikbaar. Verder was er sprake van onvolledige documentatie van metastasen, een mogelijkheid tot misclassificatie, en een mogelijkheid tot *loss to follow-up* van patiënten die het register verlieten. Hier is geen informatie over verstrekt.^{2, 34}

3.2.3 Indirecte vergelijking

Om de werkzaamheid van belzutifan te vergelijken met best ondersteunende zorg heeft de registratiehouder een indirecte vergelijking gemaakt middels een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) met de VHL-NH-studie. De MAIC is uitgevoerd om de transitiekansen te bepalen voor het farmaco-economisch model, maar is niet gepubliceerd en daarom niet meegenomen in de farmacotherapeutische beoordeling. In de MAIC is TTS (tijd tot operatie) als uitkomstmaat gebruikt. Zoals eerder beschreven is het voor beoordelen van de relatieve effectiviteit voor deze uitkomstmaat belangrijk dat populaties onder andere overeenkomen op patiëntkarakteristieken, behandelgeschiedenis en timing van inclusie. Het was niet mogelijk om de patiëntpopulatie in de VHL-NH-studie te selecteren op patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Patiënten werden daarom gematcht op leeftijd op indexdatum, geslacht, aantal renale operaties met therapeutische intentie voorafgaand aan de indexdatum, en tumorgrootte van de grootste solide renale tumor op indexdatum. De door de registratiehouder geconsulteerde VHL-experts gaven ook aan dat het VHL-subtype en het aantal secundaire VHL-tumoren op indexdatum relevante patiëntkarakteristieken waren. Deze data waren echter niet beschikbaar in de VHL-NH-studie. In de VHL-NH-studie was het niet mogelijk om patiënten te identificeren die op de indexdatum een CZS Hb of pNET hadden. Daarom werd voor deze subgroepen geen MAIC uitgevoerd, maar werd er een vergelijking gemaakt tussen de pre- en post-belzutifandata uit LS-004.

Omdat de MAIC-resultaten niet zijn gepubliceerd, worden deze niet meegenomen in de farmacotherapeutische beoordeling. Het Zorginstituut vergelijkt de LS-004- en de VHL-NH-studie in dit rapport daarom naïef met elkaar.

3.2.4 Vergelijkbaarheid studiepopulaties

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies. In VHL-NH werden meerdere patiëntkarakteristieken (zoals ras/ethniciteit en ECOG-PS) niet gerapporteerd.

Omdat VHL-NH is opgezet om te dienen als vergelijking voor LS-004 zijn er overeenkomsten tussen de patiëntkarakteristieken. Zowel LS-004 als VHL-NH includeerden alleen patiënten met ten minste één RCC. Alle patiënten in LS-004 en de meeste patiënten in VHL-NH hadden ten minste één andere VHL-geassocieerde tumor bij baseline; in LS-004 had 82% een CZS Hb, 36% een pNET, en 23% een retinale Hb. In VHL-NH had 73% een Hb in de hersenen, 62% in het ruggenmerg, 30% een pNET, en 55% een retinale Hb vóór of op de indexdatum. De mediane leeftijd was in beide studies 41 jaar, en de man-vrouwverdeling was vergelijkbaar. In LS-004 kwam het grootste gedeelte van de patiënten (79%) uit de Verenigde Staten. In VHL-NH kwamen alle patiënten uit de Verenigde Staten. In beide studies was het niet geschikt zijn voor lokale procedures geen criterium.

Er zijn ook verschillen in baselinekenmerken. LS-004 includeerde alleen patiënten met ECOG-PS 0-1, terwijl VHL-NH deze restrictie niet had. Hierdoor waren de patiënten in LS-004 mogelijk relatief fitter. Het grootste gedeelte van de patiënten (90%) in LS-004 was wit. Etniciteit was niet gerapporteerd in VHL-NH. In VHL-NH worden renografie en cysteverwijdering ook als definitieve chirurgische ingrepen gezien, terwijl dit niet het geval is in LS-004. Ondanks de beperkte rapportage van baselinekenmerken in VHL-NH lijken de patiëntkarakteristieken wegens het verschil in ECOG-PS-scores mogelijk een bias te geven in het voordeel van belzutifan.

3.2.5 *Vergelijking Nederlandse praktijk*

Belzutifan is geregistreerd voor de behandeling van patiënten bij wie een lokale procedure niet geschikt is. Dit is dus ook de populatie waarin het middel in Nederland zal worden ingezet. Noch in LS-004 noch in VHL-NH wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of niet geschikt waren voor een lokale procedure. Er bestaat zoals eerder genoemd ook geen harde definitie voor het niet geschikt zijn voor lokale procedures, aangezien dit per patiënt wordt beoordeeld. Hierdoor bevatten beide studies ook patiënten die daarvoor wel geschikt zijn en dus buiten de EMA-registratie lijken te vallen. Volgens de EPAR laten de resultaten in LS-004 echter zien dat lokale procedures voor de meeste patiënten niet meer passend of gewenst waren, gezien het hoge risico op morbiditeit. Verder hadden de patiënten in LS-004 waarschijnlijk in de nabije toekomst een lokale procedure nodig voor hun tumoren.² De door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts geven aan dat de patiënten in beide studies dezelfde verdeling en hoeveelheid VHL-tumoren hebben als de Nederlandse patiënten voor wie lokale procedures niet meer geschikt zijn. Ook hebben zowel de patiënten in de studies als de Nederlandse patiënten al veel eerdere operaties gehad en veelal een slechte nierfunctie. De klinisch experts vinden de studiepopulaties voldoende representatief voor de Nederlandse patiënten voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is. De meeste patiënten in LS-004 en VHL-NH kwamen uit de Verenigde Staten en waren wit. De geconsulteerde VHL-experts geven aan dat het behandellandschap in de Verenigde Staten representatief is voor dat in Nederland.

Het Zorginstituut heeft voor de LS-004-studie voor het grootste deel van de geïncludeerde patiënten voldoende overtuiging dat patiënten niet meer geschikt waren voor een lokale procedure. Voor de VHL-NH-studie is dit lastiger te zeggen omdat er minder patiëntkarakteristieken beschikbaar zijn. 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 voor de groep Nederlandse patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures.

3.3 *Gunstige effecten interventie*

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de tool voor *case series* van het *Joanna Briggs Institute* gebruikt³⁵.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (Bijlage 6). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risico op bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag, of zeer laag zijn. **Tabel 2** geeft een overzicht van de gunstige effecten van belzutifan ten opzichte van best ondersteunende zorg.

3.3.1 *Overleving*

De overleving is geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH.

GRADE-conclusie: n.v.t.

3.3.2 *Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen*

Objectieve responsratio (ORR) en duur van respons (DOR)

LS-004^{2, 9}

Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden was de IRC-beoordeelde ORR (partiële of complete respons) bij behandeling met belzutifan 67,2% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 54,0-78,7) bij RCC, 48,0% (95% BI; 33,7-62,6) bij CZS Hb, en 90,9% (95% BI; 70,8-98,9) bij pNET. De beste objectieve respons (BOR) laat zien dat ten minste stabiele ziekte wordt bereikt bij 98% van de RCC-patiënten, 90% van de CZS Hb-patiënten, en 100% van de pNET-patiënten (**Tabel 2**). Slechts 3 tumoren (alle drie CZS Hb) laten progressie zien.

Bij de data-cutoff van april 2023 was de IRC-beoordeelde mediane DOR niet bereikt (NB) bij VHL-responders met een RCC, CSZ Hb, en/of pNET. Op basis van de Kaplan-Meier-curve hadden 32 RCC-responders (94,2%) een responsduur van ten minste 18 maanden en vertoonde 71,5% van alle responders een langdurige respons op het laatste evalueerbare tijdstip van 42 maanden.

VHL-NH³⁴

In de cohortstudie met een mediane follow-upduur van 122,3 maanden was de IRC-beoordeelde *real world* ORR met best ondersteunende zorg 1,8% (95% BI; 0,4-5,1) bij VHL-RCC. De ORR voor de CZS Hb- en pNET-populaties is niet gerapporteerd.

LS-004 vs. VHL-NH (naïeve indirecte vergelijking)

Er is sprake van een zeer groot effect van belzutifan op de krimp van RCC-, CZS Hb- en pNET-tumoren. Dit effect voldoet aan de PASKWIL-NRS-criteria. Het absolute verschil in het percentage patiënten met een partiële of complete respons (ORR) tussen belzutifan en best ondersteunende zorg bij patiënten met VHL-RCC is 65,4%. Om meer gevoel te krijgen bij de grootte van dit effect van belzutifan heeft het Zorginstituut het RR van de ORR bij belzutifan ten opzichte van best ondersteunende zorg bij VHL-RCC berekend. Hieruit blijkt een RR van 37,6 (95% BI; 12,1-117,1) die ruim boven de standaardgrens ligt voor wat wordt gezien als een minimaal matig effect ($RR > 1,25$). Deze resultaten moeten met zeer grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden gezien het grote risico op bias. Over de precieze grootte van het effect kunnen dan ook geen harde conclusies worden verbonden. Wel valt hieruit te concluderen dat het effect van belzutifan op de tumorrespons groot is.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege de indirecte vergelijking met een historische controle, het risico op bias, en indirect bewijs.

Progressievrije overleving (PFS)

LS-004²

Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden was de mediane IRC-beoordeelde PFS 49,8 maanden (95% BI; 49,8-NB) bij patiënten met VHL-RCC. Mediane PFS was niet bereikt voor patiënten met VHL-CZS Hb en -pNET.

VHL-NH³⁴

PFS is niet gerapporteerd in de VHL-NH-studie. Zoals eerder beschreven wordt PFS alleen meegenomen als cruciale uitkomstmaat als er een controlepopulatie beschikbaar is en er dus een inschatting gemaakt kan worden van de PFS zonder behandeling. Omdat dat hier niet het geval is wordt PFS niet meegenomen als cruciale uitkomstmaat en niet beoordeeld aan de hand van GRADE.

GRADE-conclusie: n.v.t.

3.3.3 *Uitstellen en voorkomen lokale procedures*

Aantal lokale procedures

LS-004²

In de periode van 4 jaar vóórafgaand aan behandeling met belzutifan ondergingen 46 van de 61 patiënten in LS-004 (75%) in totaal 86 lokale procedures, waarvan 39 voor RCC, 33 voor CZS Hb, 9 voor retinaal Hb, 3 voor pNET, en 2 voor overige VHL-tumoren (**Figuur 1**). Twee patiënten ondergingen geen lokale procedures voor of tijdens behandeling met belzutifan. Na het starten van behandeling met belzutifan ondergingen na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden 16 van de 61 patiënten (26%) in totaal 18 lokale procedures, waarvan 13 voor RCC, 3 voor CZS Hb, en 2 voor retinaal Hb.

VHL-NH²

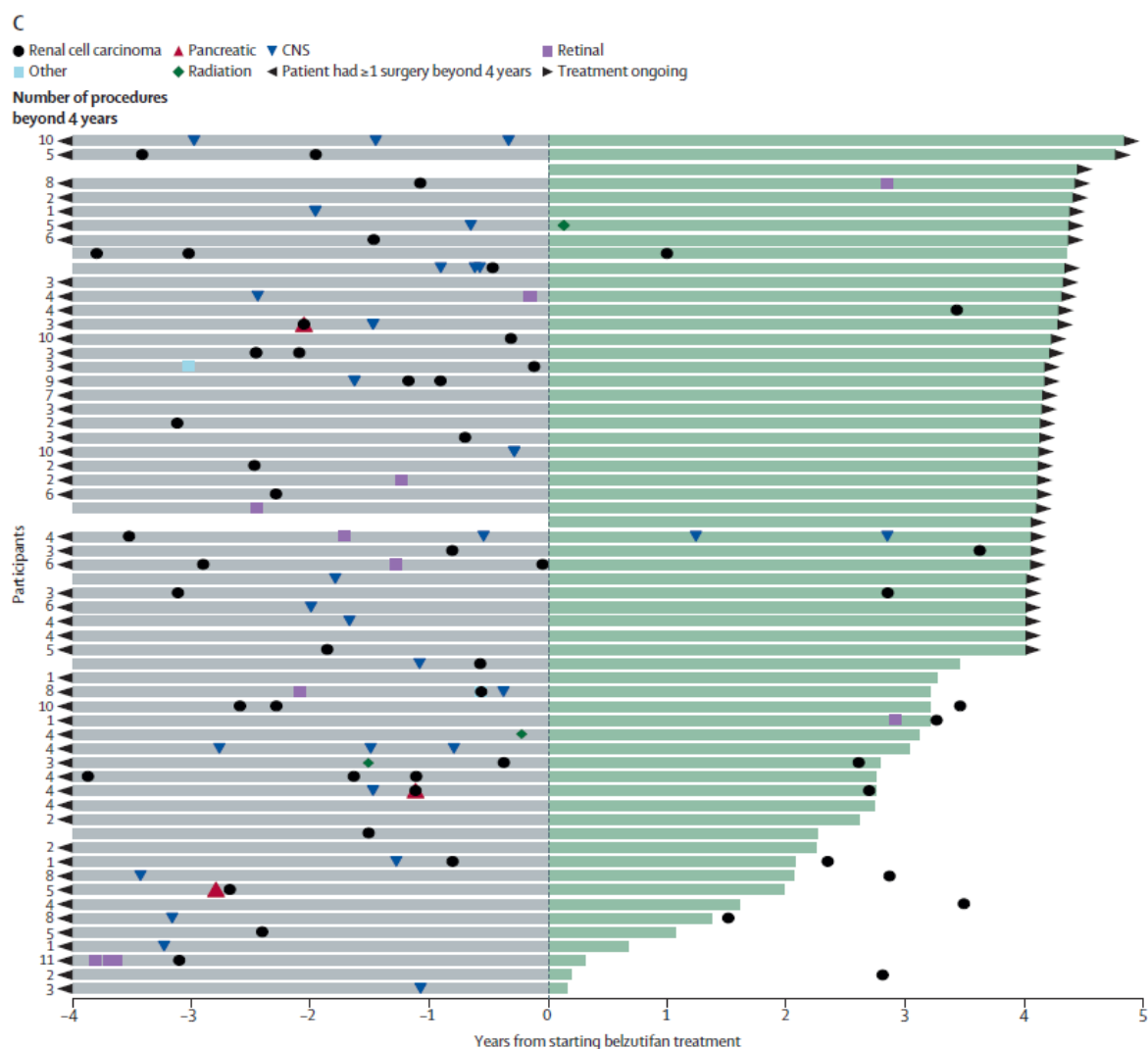
Binnen de volledige follow-up van 10 jaar hadden 186 van de 244 patiënten (76,2%) in de *trial population subgroup* ≥ 1 renale procedure. Hiervan had 29,5% renale chirurgie binnen 2 jaar en 57,0% binnen 5 jaar follow-up. In deze analyse werden alleen de renale procedures meegenomen, wat betekent dat de patiënt mogelijk ook procedures voor pNET of CZS Hb heeft gehad.

GRADE-conclusie: n.v.t.

Tijd tot operatie (TTS)

De mediane TTS was nog niet bereikt bij patiënten met VHL-RCC, -CZS Hb, en -pNET die behandeld werden met belzutifan². In VHL-NH werd de mediane TTS niet gerapporteerd³⁴.

GRADE-conclusie: n.v.t.



Figuur 1. Verdeling van lokale procedures gerelateerd aan VHL voor en na start behandeling met belzutifan (LS-004)⁹

3.3.4 Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH. Er zijn geen data over de kwaliteit van leven verzameld. Deze uitkomstmaat kan dus niet beoordeeld worden.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op de kwaliteit van leven is onbekend. Dit komt omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

Tabel 2. Overzicht gunstige effecten belzutifan (LS-004) ten opzichte van best ondersteunende zorg (VHL-NH)

Belzutifan (LS-004) ^{9, 2}		Best ondersteunende Zorg (VHL-NH) 34, 2
Mediane follow-upduur (maanden)	49,9	122,3
RCC (n=61)	CZS Hb (n=50)	pNET (n=22) RCC (n=168)

ORR, n (%; 95% BI)	41 (67; 54-79)	24 (48; 34-63)	20 (91; 71-99)	3 (1,8; 0,4-5,1)
BOR, n (%)				
Complete respons	7 (11)	4 (8)	11 (50)	0
Partiële respons	34 (56)	20 (40)	9 (41)	3 (1,8)
Stabiele ziekte	19 (31)	21 (42)	2 (9)	131 (78)
Progressieve ziekte	0	3 (6)	0	34 (20)
Niet-beoordeelbaar	1 (2)*	2 (4)	0	0
DOR, mediaan (95% BI), maanden	NB (41,3-NB)	NB (NB-NB)	NB (NB-NB)	Onbekend
TTR, mediaan (IQR), maanden	11,1 (6,2-16,5)	5,5 (2,7-17,9)	8,2 (5,5-10,9)	Onbekend
PFS, mediaan (95% BI), maanden	49,8 (49,8-NB)	NB (NB-NB)	NB (NB-NB)	Onbekend

BI, betrouwbaarheidsinterval; BOR, beste objectieve respons; CZS Hb, hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel; DOR, duur van repons (*duration of response*); IQR, interkwartielafstand (interquartile range); NB, niet bereikt; ORR, objectieve responsratio (gedefineerd als het percentage patiënten met een partiële [min 30%] of gehele respons); PFS, progressievrije overleving (*progression-free survival*); pNET, neuro-endocriene tumor in de pancreas; RCC, niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*); TTR, tijd tot respons

3.3.5 Overige overwegingen

Respons

Zoals eerder beschreven bedroeg de ORR in de praktijk (VHL-NH) bij actieve surveillance, oftewel de kans op spontane regressie van VHL-RCC, 1,8% voor patiënten met een follow-up van maximaal 5 jaar. Dit ondersteunt het gebruik van de ORR als uitkomstmaat in deze beoordeling.²

De mediane TTR bij behandeling met belzutifan was 11,1 maanden (interkwartielafstand [*interquartile range*, IQR] 6,2-16,5) bij RCC, 5,5 maanden (IQR 2,7-17,9) bij CZS Hb, en 8,2 maanden (IQR 5,5-10,9) bij pNET. Deze resultaten laten zien dat het lang duurt voordat een respons op de behandeling met belzutifan meetbaar is. In het RCC-cohort liet 71,5% van de patiënten met een objectieve respons nog een respons zien na 42 maanden follow-up. Dit was 94,7% in het pNET-cohort en 80,8% in het CZS Hb-cohort. Wanneer een respons wordt gezien, is deze dus doorgaans wel langdurig.²

De analyses van gelijktijdig voorkomende VHL-tumoren lieten een vergelijkbare tumorrespons zien. Belzutifan lijkt voor de meeste patiënten bij verschillende tumoren binnen dezelfde persoon een vergelijkbare respons te geven. Dit kan verklaard worden door de gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie van alle VHL-tumoren.²

Uitstellen en voorkomen lokale procedures

Zoals beschreven in §2.1.2 is deze uitkomstmaat ook relevant voor patiënten voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is, omdat deze patiënten in de praktijk tóch kandidaat blijven voor rug-tegen-de-muur lokale procedures. Omdat VHL-NH alleen de verdere lokale procedures rapporteert van de patiënten die binnen de follow-up ≥ 1 renale procedure hadden, kan deze uitkomstmaat niet zomaar tussen LS-004 en VHL-NH worden vergeleken. De door het Zorginstituut geconsulteerde klinisch experts geven aan dat de vermindering van het aantal lokale procedures die gezien wordt in **Figuur 1** te danken is aan de behandeling met belzutifan.

Zonder deze behandeling verwachten de experts meer lokale procedures in deze groep, met kans op orgaanverlies. De klinisch experts stellen dat de frequentie van lokale procedures vóór behandeling zoals gerapporteerd in LS-004 vergelijkbaar zou blijven als er niet met belzutifan behandeld was.

Een behandeldoel zou juist kunnen zijn om de tumor dermate te laten slinken, dat een lokale procedure (de voorkeursbehandeling bij patiënten die hiervoor geschikt zijn) weer mogelijk is. In deze situatie is het ondergaan van een lokale procedure juist gewenst. Klinisch experts geven echter aan dat er vaak al te veel lokale procedures in deze patiëntengroep zijn uitgevoerd, waardoor je hier niet meer aan toe komt. Het is dus geen doel op zich om op termijn weer een lokale procedure te kunnen uitvoeren.

Belangrijkste symptomatische tumor

Patiënten in LS-004 en VHL-NH moesten ten minste één VHL-RCC hebben. Alle VHL-patiënten in LS-004 hadden daarnaast ten minste één andere VHL-tumor bij aanvang van de studie, en de meeste patiënten in VHL-NH hadden ten minste één andere VHL-tumor vóór of op de indexdatum. Omdat alle VHL-tumoren een gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie hebben, is het biologisch plausibel dat de respons in een bepaald tumortype onafhankelijk is van de aan- of afwezigheid van een ander type en dat de resultaten van LS-004 geëxtrapoleerd kunnen worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is. In de EPAR worden door de registratiehouder aangeleverde *spider plots* beschreven die een voldoende hoge mate van overeenstemming in de tumorreductie bij verschillende VHL-tumoren als reactie op belzutifan laten zien en die deze aanname dus ondersteunen. De resultaten van LS-004 en VHL-NH kunnen daarom geëxtrapoleerd worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is.

Retinaal Hb

Retinale Hb's zijn goedaardige, sterk doorbloede tumoren in het netvlies of de zenuwschijf van het oog¹⁷. Ze zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen bij groei leiden tot netvliesloslating, macula-oedeem, glaucoom, en verlies van gezichtsvermogen³⁶. Patiënten met retinale Hb's die niet geschikt zijn voor lokale procedures betreffen patiënten waarbij een lokale procedure een te groot risico geeft tot blindheid. Deze patiënten kunnen momenteel alleen behandeld worden met levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg. Wanneer de tumor groeit, kan er een rug-tegen-de-muur-situatie ontstaan en worden patiënten soms toch geopereerd. De baten van een operatie wegen dan op tegen de risico's. Retinaal Hb valt in principe niet onder de geregistreerde indicatie van belzutifan.

Zowel de beroepsgroep (de behandeld artsen en de NVMO) als de patiëntenvereniging ondersteunen de wenselijkheid van het behandelen met belzutifan bij VHL-gerelateerd retinaal Hb. Gezien de klinische plausibiliteit van de werking bij patiënten met retinaal Hb, het feit dat de Nederlandse beroepsgroep retinaal Hb als een vorm van CZS Hb's ziet en het feit dat deze patiënten zijn geïnccludeerd in de studie heeft het Zorginstituut aanvullend ook naar de effectiviteit van belzutifan bij patiënten met retinaal Hb gekeken.

Bij navraag van het Zorginstituut blijkt dat de registratiehouder geen aanvraag gedaan bij het EMA om belzutifan te beoordelen voor de indicatie retinaal Hb. Hiertoe is besloten omdat de *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) methodologische beperkingen zag in de op dat moment beschikbare data van de LS-004-studie. De FDA oordeelde in 2021 dat er geen uitspraak gedaan kon worden over de effectiviteit van belzutifan bij retinaal Hb. De registratiehouder heeft toegelicht dat ten tijde van de FDA-beoordeling van belzutifan beperkte baseline-evaluaties beschikbaar waren voor patiënten met retinaal Hb in LS-004, waardoor de FDA slechts 5 ogen zonder confounders kon beoordelen. Deze 5 ogen toonden wel allen verbetering³³. Ook was de oogheelkundige beoordelingsmethodiek niet RECIST-conform en bevatte het een subjectieve component bij de visuele gradering door de beoordelaar. Het gevolg van deze twee beperkingen was dat het evalueerbare retinaal Hb-cohort op het moment van indiening bij het FDA te beperkt

was om een formele *benefit-risk*-uitspraak te dragen. De registratiehouder benadrukt dat de afwezigheid van de retinaal Hb-cohort in de Europese registratietekst van belzutifan het gevolg is van een pragmatische beslissing door de registratiehouder en geen inhoudelijke afwijzing van de werkzaamheid is door het EMA (want deze is niet beoordeeld).

Sinds de FDA-beoordeling in 2021 is er een subgroepanalyse van LS-004 gepubliceerd door Wiley et al. met data van de retinale Hb-patiënten (mediane follow-upduur 37,3 maanden), naast de publicatie van Srinivasan et al. met de data-cutoff van april 2023 (mediane follow-upduur 49,9 maanden)^{9, 33}.

In de analyse van Wiley et al. werden 12 patiënten (16 ogen) geïnccludeerd met een door een IRC-bevestigde actieve baseline-laesie. De IRC bepaalde of deelnemers een actief retinaal Hb hadden dat evalueerbaar was voor respons op basis van beeldkwaliteit en zichtbaarheid van de tumor. Hierdoor werden een aantal confounders uitgesloten, namelijk ogen zonder zichtbare baseline-laesie, blind oog, en onvoldoende beeldkwaliteit. In de latere IRC-herbeoordeling van de baselinebeeldvorming van Srinivasan et al. werd dit cohort uitgebreid tot 14 patiënten met 18 evalueerbare ogen. Dit waren geen nieuwe laesies in nieuwe patiënten, maar een uitbreiding van het cohort door herbeoordeling van eerdere randgevallen.^{33, 9}

In de analyse van Wiley et al. werden alle 12 patiënten en 16 ogen door de IRC beoordeeld als 'verbeterd' (respectievelijk een respons van 100% [95% BI; 73,5-100,0] en 100% [95% BI; 79,4-100,0])³³. Onder 'respons' vallen zowel een partiële als complete respons volgens de RECIST-criteria. In de analyse van Srinivasan et al. werden 13 van de 14 patiënten (93% [95% BI; 66,1-99,8]) en 17 van de 18 ogen (RR 94% [95% BI; 72,7-99,9]) beoordeeld als verbeterd (partiële of complete respons). De mediane duur van respons werd in beide analyses niet bereikt (95% BI; NB-NB). Gedurende de follow-up van de studie zijn er geen nieuwe laesies ontstaan bij patiënten in het retinaal Hb-cohort.^{33, 9}

De pathofysiologie van VHL is voor alle tumortypen gelijk. Het werkingsmechanisme van belzutifan lijkt daarom tumortype-onafhankelijk te zijn. De beroepsgroep verwacht om deze reden geen verschil in respons op belzutifan tussen retinale Hb en andere VHL-gerelateerde tumoren. De data uit de analyses van Wiley et al. en Srinivasan et al., hoewel afkomstig uit een kleine groep patiënten, lijken dit te bevestigen.

De beroepsgroep geeft aan dat een lokale procedure de voorkeursbehandeling is voor patiënten met retinaal Hb, mits de risico's niet groter zijn dan de baten. Als de laesie te groot is of centraal gelegen is in het oog, is een lokale procedure niet altijd toepasbaar wegens een groot risico op (ernstige) complicaties. Op dit moment is er enkel afwachtend beleid voor deze patiënten. Op het moment dat een retinaal Hb groeit, zal dit - net als een rug-tegen-de-muur lokale procedure - kunnen leiden tot bijvoorbeeld blindheid, soms al op zeer jonge leeftijd. Het voorkomen van groei en het verminderen van tumorgrootte is daarom zeer belangrijk voor deze patiënten.

Finale analyse april 2024

De finale analyse met data van de cutoff van april 2024 is door de registratiehouder aangeleverd in een CSR. Omdat dit vertrouwelijke informatie betreft, worden hier de in een poster gepresenteerde data uit deze CSR beschreven³⁷. Er werden ten tijde van deze data-cutoff nog 25 patiënten (57%) behandeld met belzutifan. Na een mediane follow-upduur van 61,8 maanden was de ORR 70% (95% BI; 57-82) voor RCC, 50% (95% BI; 36-64) voor CZS Hb, en 90% (95% BI; 68-99) voor pNET. Bij de 14 patiënten (18 ogen) met retinaal Hb liet 100% (95% BI; 82-100) van de ogen een verbetering zien, en hier was de mediane duur van respons ook nog niet bereikt.

Conditionele markttoelating

De registratiehouder van belzutifan heeft aanvankelijk een volledige markttoelating aangevraagd bij het EMA, maar heeft tijdens de beoordeling, naar aanleiding van bezwaren van de CHMP over

de volledigheid van de gegevens, de aanvraag veranderd naar een conditionele markttoelating. Het EMA heeft de conditionele markttoelating goedgekeurd om de volgende redenen:

- De *benefit-risk-ratio* is positief
- De registratiehouder kan op termijn de finale analyse van LS-004 verstrekken met aanvullende gegevens over de effectiviteit en veiligheid van belzutifan. Het Zorginstituut heeft deze gegevens van de registratiehouder reeds ontvangen in de vorm van een niet-gepubliceerd CSR.
- Belzutifan richt zich op de onderliggende pathofysiologische oorzaak van VHL-gerelateerde tumoren en kan daarmee inspelen op de *unmet medical need* van VHL-patiënten.
- De voordelen voor de volksgezondheid van het direct beschikbaar zijn van belzutifan wegen op tegen de risico's die horen bij het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn. Het EMA meent dat het veiligheidsprofiel beheersbaar is gebleken en dat door de onmiddellijke beschikbaarheid van belzutifan VHL-patiënten behandeld kunnen worden die momenteel geen andere therapeutische optie hebben.

3.4 Ongunstige effecten

Aangezien in deze beoordeling vergeleken wordt met best ondersteunende zorg worden hier alleen de ongunstige effecten van belzutifan beschreven. Het veiligheidsprofiel van belzutifan is gebaseerd op data uit klinische onderzoeken met in totaal 576 patiënten met gevorderde solide tumoren en gelokaliseerde tumoren bij de ziekte van VHL. De mediane blootstellingsduur aan belzutifan was 9,2 maanden (spreiding: 0,1-55,4).¹

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling met belzutifan waren anemie (84,2%), vermoeidheid (42,7%), misselijkheid (24,1%), dyspneu (21,4%), duizeligheid (17,9%) en hypoxie (16,3%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren anemie (28,8%) en hypoxie (12,2%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren hypoxie (7,1%), anemie (4,7%) en dyspneu (1,2%).¹

Ernstige ongunstige effecten

LS-004²

In LS-004 ervoeren 18 van de 61 patiënten (29,5%) een ernstig ongunstig effect. Bij 4 patiënten (6,6%) waren deze ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling met belzutifan. Twee patiënten (3,3%) overleden tijdens de studie. Geen van deze sterfgevallen was gerelateerd aan de behandeling met belzutifan.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op de ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Vier patiënten (6,6%) staakten de behandeling met belzutifan wegens een ongunstig effect. Bij 3 patiënten ging het om een ernstig ongunstig effect.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op het aantal stakers al gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

3.4.1 Overige overwegingen

Anemie en hypoxie zijn in de EPAR geïdentificeerd als de belangrijkste bijwerkingen van bijzonder belang. Het zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen en de bijwerkingen die het vaakst leiden tot aanpassing van de behandeling. Beide houden verband met het werkingsmechanisme van belzutifan en kunnen vaak behandeld worden met een (tijdelijke) dosisverlaging.²

Er zijn weinig langetermijndata over de ongunstige effecten van belzutifan. Dit is gezien het verwachte langetermijngebruik van belzutifan bij VHL-patiënten wel relevant. De registratiehouder dient de langetermijndata van LS-004 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.²

3.5 Ervaring

De ervaring met belzutifan is in Nederland beperkt. Het wordt nog voor geen indicatie vergoed en de registratiestudie LS-004 heeft geen patiënten in Nederland geïnccludeerd. In Nederland loopt een patiëntprogramma voor de LS-004-patiëntpopulatie in het UMCU en Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). In september 2025 waren er 11 patiënten in dit programma geïnccludeerd. Daarnaast is er één VHL-expert die ervaring heeft opgedaan met belzutifan bij VHL in de LITESPARK-015 studie (5 patiënten).

3.6 Toepasbaarheid

Aangezien in deze beoordeling vergeleken wordt met best ondersteunende zorg wordt hier enkel een overzicht van de toepasbaarheid van belzutifan beschreven. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC¹. Gezien de gecentraliseerde zorg van VHL in Nederland worden er geen problemen op het gebied van toepasbaarheid voorzien.

Belzutifan kan bij de mens embryo-foetale schade veroorzaken, inclusies verlies van de foetus. Belzutifan mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met belzutifan vereist. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot en met minimaal 1 week na de laatste dosis. Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met belzutifan en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis. Belzutifan kan de vruchtbaarheid verminderen bij mannen en vrouwen die zich kunnen voortplanten.

Gelijktijdige toediening van belzutifan met gevoelige CYP3A4-substraten moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het gevoelige CYP3A4-substraat worden verhoogd. Gelijktijdige toediening van belzutifan met hormonale anticonceptiva kan ervoor zorgen dat deze vorm van anticonceptie onvoldoende is. Ook kan het aantal doorbraakbloedingen toenemen. Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd een alternatieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, of hun mannelijke partner moet een condoom gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan. Op basis van in-vitro-gegevens wordt remming van MATE2-K door belzutifan verwacht bij klinisch relevante blootstellingen. Remming van MATE1 kan niet worden uitgesloten. In-vitro is belzutifan een CYP2B6- en CYP2C8-inductor. Er zijn geen in-vivo-onderzoeken uitgevoerd. Gelijktijdige toediening met belzutifan kan leiden tot een klinisch relevante afname van de plasmaconcentratie van gevoelige CYP2B6- en/of CYP2C8-substraten.

Gelijktijdige toediening van belzutifan met remmers van UGT2B17 of CYP2C19 verhoogt de plasmablootstelling van belzutifan. Hierdoor kan de incidentie en ernst van bijwerkingen van belzutifan toenemen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op anemie en hypoxie. De dosis van belzutifan moet worden verlaagd zoals aanbevolen in de SmPC.

3.7 Gebruiksgemak

De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg eenmaal per dag. Dit zijn drie tabletten van 40 mg. Vanwege de orale toedieningsvorm kan de patiënt belzutifan thuis innemen. Het gebruiksgemak is goed.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Belzutifan is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure (ablatietherapie, radiotherapie, en/of chirurgie) niet geschikt is. Deze beoordeling beslaat dus specifiek geen patiënten met gemetastaseerde ziekte. De registratiehouder claimt voor de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

In de praktijk blijven patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is toch kandidaten voor een rug-tegen-de-muur lokale procedure zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden en de gevolgen van niet ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf. Om deze reden is best ondersteunende zorg, bestaande uit actieve surveillance en gerichte rug-tegen-de-muur lokale procedures, de vergelijkende behandeling in deze beoordeling.

4.1.2 *Medische argumenten*

VHL is een zeldzame heterogene ziekte met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. Hoewel de levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt verkort is, kunnen de symptomen die ontstaan door VHL-tumoren de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. Door lokale procedures kunnen patiënten orgaanfuncties verliezen, waaronder die van de ogen, nieren, of alvleesklier. Ook kunnen zich neurologische problemen voordoen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Klinisch experts en patiënten geven aan dat het voorkomen of uitstellen van een operatie de fysieke en mentale gezondheid van patiënten kan verbeteren. Momenteel kunnen patiënten alleen behandeld worden met best ondersteunende zorg en lokale procedures. Er bestaat geen behandeling die de onderliggende oorzaak aanpakt. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure omdat de baten niet opwegen tegen de risico's is er daarom sprake van een grote *unmet medical need*. Als bij deze patiënten de tumor toch verder groeit, kan het zijn dat zij in een rug-tegen-de-muursituatie komen en alsnog een lokale procedure moeten ondergaan. Hier staat verlies van orgaanfunctie of verlies van kwaliteit van leven tegenover. Patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures hebben door het grotere risico op metastases en complicaties een lagere levensverwachting dan de algehele VHL-populatie. Door het ontbreken van literatuur hierover en het heterogene ziektebeeld is het onduidelijk hoeveel lager de levensverwachting van deze patiënten precies is.

4.1.3 *Argumenten voor passend onderzoek*

De effectiviteit en veiligheid van belzutifan zijn onderzocht in LS-004, een enkelarmige, *open-label* fase II-studie. Als historische controle is de VHL-NH-studie opgezet, bestaande uit een subgroep van een VHL-register uit de Verenigde Staten van patiënten die leken op de patiënten uit LS-004. Wel includeerde LS-004 alleen patiënten met ECOG-PS 0-1, terwijl VHL-NH deze restrictie niet had. Hierdoor waren de patiënten in LS-004 mogelijk relatief fitter, wat een bias kan geven in het voordeel van belzutifan.

In zowel LS-004 als VHL-NH kunnen patiënten geïnccludeerd zijn die mogelijk wel geschikt zijn voor een lokale procedure. Lokale procedures waren voor de meeste patiënten echter niet meer passend of gewenst, gezien het hoge risico op morbiditeit. Ook hadden patiënten waarschijnlijk in de nabije toekomst toch behandeling nodig voor hun tumoren. Beide studies includeerden alleen patiënten met ten minste één RCC. Alle patiënten in LS-004 hadden daarnaast ten minste één andere VHL-tumor bij aanvang van de studie. Op basis van biologische plausibiliteit en de verstrekte klinische gegevens wordt aangenomen dat de werkzaamheid van belzutifan bij

patiënten met VHL waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is (en geen RCC) kan worden geëxtrapoleerd uit de resultaten van LS-004. De indirecte vergelijking met een historische controle draagt veel onzekerheid met zich mee en geeft een groot risico op bias. Over het algemeen vindt het Zorginstituut de resultaten uit LS-004 en VHL-NH wel voldoende representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.

Gezien de zeldzaamheid van de ziekte, de vergelijkende behandeling met best ondersteunende zorg, en de morbiditeit die gepaard gaat met de lokale procedures die gedurende het hele leven nodig zijn, is randomisatie en het toepassen van een controlegroep om het effect op de cruciale uitkomsten te onderzoeken mogelijk niet haalbaar. Het enkelarmige studie-ontwerp is daarom acceptabel.

Het doel van de behandeling bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures is het verlengen van het leven, het verminderen van symptomen en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven en het voorkomen van rug-tegen-de-muur-procedures die een hoog risico hebben op functieverlies van organen. Voor het beoordelen van *time-to-event* uitkomstmaten is gezien het ontbreken van een interne vergelijkende arm een externe controlegroep in een vergelijkbare populatie cruciaal.

4.1.4 Effectiviteitsargumenten

Overleving was geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH. Omdat niet bekend is wat de precieze levensverwachting is van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, is het onduidelijk of een verschil in overleving aan te tonen is in de beperkte duur van een klinische studie.

Het effect van belzutifan op het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen is beoordeeld aan de hand van de (duur van) respons, gemeten met ORR en DOR. Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden slonken de tumoren bij tweederde van de patiënten met een RCC met $\geq 30\%$ of verdwenen ze helemaal (responders). Dit gebeurde bij bijna de helft van de CZS Hb-patiënten en bij 90% van de patiënten met een pNET. Bij 98% van de RCC-patiënten, 90% van de CZS Hb-patiënten, en 100% van de pNET-patiënten werd ten minste stabiele ziekte bereikt en slechts 3 CZS Hb-tumoren (van de 50, 6%) hebben progressie laten zien. In de historische controle was de ORR 1,8%. Dit suggereert dat de ORR direct toegeschreven kan worden aan belzutifan, en dat spontane regressie van de tumor zeer onwaarschijnlijk is. De mediane DOR was ook nog niet bereikt na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden. 94,2% van de RCC-responders had een responsduur van ten minste 18 maanden en 71,5% van alle responders vertoonde een langdurige respons op het laatste evalueerbare tijdstip van 42 maanden. Dit laat zien dat het effect lang aanblijft. Er bestaan geen specifieke klinische relevantiegrenzen voor de ORR en DOR bij VHL. Wel voldoen de ORR en DOR ruimschoots aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies en ook bij het omrekenen van deze resultaten naar een RR wijzen de verschillen in behaalde respons op een groot effect. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege de indirecte vergelijking met een historische controle, het risico op bias, en indirect bewijs. Door het grote verschil in ORR vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden in de vergelijkbaarheid van de studies, voldoende aannemelijk dat belzutifan daadwerkelijk een groot effect heeft op het verkleinen van de tumor.

Belzutifan heeft een groot effect op het uitstellen en voorkomen van lokale procedures pre- en post-belzutifan. In de enkelarmige LS-004 vond er na start van behandeling met belzutifan een aanzienlijke reductie plaats van lokale procedures. In VHL-NH werden alleen de lokale procedures gerapporteerd van de patiënten die binnen de follow-up ≥ 1 renale procedure hadden. Hierdoor kan de uitkomstmaat niet zonder meer tussen de studies worden vergeleken en is niet bekend wat het natuurlijk verloop in lokale procedures is. Hierdoor is het relatieve effect zeer onzeker. Klinisch experts geven aan dat de reductie in het aantal lokale procedures (pre-post) in LS-004 toe te schrijven is aan de behandeling met belzutifan. Ze verwachten zonder

behandeling met belzutifan meer rug-tegen-de-muur lokale procedures in deze groep, met grote kans op orgaanverlies.

Het effect van belzutifan op de kwaliteit van leven is onbekend omdat er geen data zijn verzameld voor deze uitkomst in zowel LS-004 als VHL-NH, ondanks dat deze uitkomst door klinisch experts als zeer cruciaal wordt gezien en mogelijk wel verzameld had kunnen worden in deze patiëntenpopulatie.

Het Zorginstituut is voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL. Op basis van de beschikbare studiegegevens en expert opinie is het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties, het voorkomen van orgaanschade, en het verminderen van symptomen. Ook lijkt het klinisch plausibel dat het risico op metastasen wordt verlaagd wanneer de tumorgroei- en grootte afneemt. De aanbevelingen in de Nederlandse en internationale richtlijnen zijn er dan ook op gericht om in te grijpen wanneer de tumor een bepaalde grootte bereikt, met als doel metastasen te voorkomen. Omdat metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb de belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn, vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan door het voorkomen van groei of zelfs het laten slinken van tumoren, het risico op overlijden kan verminderen. Hoe groot het effect van belzutifan op het risico op overlijden precies is, en of het effect op tumorengrootte/-groei en het voorkomen van metastasen gelijk is aan andere tumorverwijderende/verkleinende ingrepen zoals lokale procedures, is onbekend.

4.1.5 Veiligheidsargumenten

De meeste patiënten die behandeld worden met belzutifan ervaren bijwerkingen. Anemie en hypoxie zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen en de bijwerkingen die het vaakst leiden tot aanpassing van de behandeling. Beide houden verband met het werkingsmechanisme van belzutifan en kunnen vaak behandeld worden met een (tijdelijke) dosisverlaging.

In LS-004 ervaarde 29,5% van de patiënten een ernstig ongunstig effect, en staakte 6,6% van de patiënten de behandeling wegens een ongunstig effect. Veiligheid was geen uitkomstmaat in VHL-NH. Het effect van belzutifan op de ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

Er zijn weinig langetermijndata over de ongunstige effecten van belzutifan. Dit is gezien het verwachte langdurige gebruik van belzutifan bij VHL-patiënten wel relevant. De registratiehouder dient de langetermijndata van LS-004 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.

4.1.6 Retinaal Hb

Ondanks dat belzutifan niet specifiek geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, zien de beroepsgroep en de patiëntenvereniging graag dat deze patiënten met belzutifan behandeld kunnen worden. Retinale Hb's kunnen namelijk leiden tot netvliesloslating, macula-oedeem, glaucoom, en verlies van gezichtsvermogen. Het gaat om een zeer klein aantal patiënten dat niet geschikt is voor lokale procedures. Data uit een kleine subgroep patiënten met retinaal Hb uit LS-004 laten zien dat er, net als bij de andere VHL-subtypen, sprake is van een hoge tumorrespons op belzutifan en dat geen van de patiënten nieuwe laesies ontwikkelde. Omdat het werkingsmechanisme van belzutifan tumortype-onafhankelijk is binnen VHL kan deze goede respons pathofysiologisch verklaard worden. Patiënten met retinale Hb's die niet geschikt zijn voor lokale procedures kunnen momenteel alleen behandeld worden met levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg. Belzutifan kan daarom een oplossing bieden voor deze patiënten met een grote *unmet medical need*. Het is belangrijk om met de beroepsgroep te bespreken welke patiënten precies baat kunnen hebben bij een behandeling voor retinaal Hb.

4.1.7 Overige argumenten

Het EMA heeft ondanks de onvolledigheid van de data toch een conditionele markttoelating goedgekeurd. De voordelen voor de volksgezondheid van het direct beschikbaar zijn van belzutifan wegen op tegen de risico's die horen bij het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn. Het EMA meent dat het veiligheidsprofiel beheersbaar is gebleken en dat door de onmiddellijke beschikbaarheid van belzutifan VHL-patiënten behandeld kunnen worden die momenteel geen andere therapeutische optie hebben. De door het EMA verzochte finale analyse van LS-004 is door de registratiehouder in de vorm van een ongepubliceerd CSR aangeleverd bij het Zorginstituut en meegenomen in deze beoordeling.

Hoewel het Zorginstituut de langetermijndata van LS-004 heeft ingezien, blijft er onzekerheid over de precieze grootte van het effect van belzutifan op harde uitkomsten en de vergelijkbaarheid van de studiepopulaties met de Nederlandse klinische praktijk. Hierdoor is het onzeker wat het precieze effect van belzutifan in de praktijk zal zijn bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures. Om belzutifan gepast in te kunnen zetten is daarom een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd. Er zouden onder andere afspraken gemaakt kunnen worden over:

- Het instellen van een indicatiecommissie die advies geeft over het starten (en stoppen) van behandeling met belzutifan bij een individuele patiënt
- Start- en stopcriteria, zodat alleen patiënten de behandeling krijgen die niet geschikt zijn voor lokale procedures
- Evaluatie en monitoring

4.1.8 Afweging relevante aspecten

VHL is een levenslange, zeldzame, heterogene ziekte met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. Dit resulteert in een aanzienlijke fysieke en mentale belasting. Herhaalde lokale procedures zijn bij veel patiënten niet (langer) mogelijk of ongewenst wegens de risico's op verlies van orgaanfuncties, neurologische problemen, of de noodzaak van levenslange medische interventie. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure is er sprake van een grote *unmet medical need*. Patiënten worden op dit moment behandeld met de beste ondersteunende zorg, tot een rug-tegen-de-muur lokale procedure (met de bijbehorende complicaties) onontkoombaar is.

Voor belzutifan wordt een groot effect gerapporteerd op de ORR ten opzichte van een historische controle. De tumoren bij tweederde van de patiënten met een RCC slonken met $\geq 30\%$ of verdwenen helemaal. Dit gebeurde bij bijna de helft van de CZS Hb-patiënten en bij 90% van de patiënten met een pNET. Slechts 6% van de CZS Hb-tumoren lieten progressie zien. Doordat spontane regressie van de tumor zeer zelden voorkomt, is het duidelijk dat de effecten op ORR toe te schrijven zijn aan de behandeling. Ook houdt het effect van belzutifan lang aan. Directe data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, ontbreken en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreutswaardig bij deze aandoening. Wel is het Zorginstituut voldoende overtuigd dat belzutifan de noodzaak voor een lokale procedure kan uitstellen. Het voorkomen van lokale procedures is een belangrijk doel om de kwaliteit van leven in stand te houden. De exacte omvang van het effect van belzutifan op de ORR en het uitstellen of voorkomen van een lokale procedure is door de indirecte vergelijking met een historisch cohort echter zeer onzeker. Er is onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten omdat de definitie 'niet geschikt voor lokale procedure' subjectief is en niet vooraf als inclusie criterium is gesteld. Nederlandse klinisch experts stellen echter dat de frequentie van lokale procedures zonder behandeling met belzutifan onverminderd had doorgezet.

Hoewel belzutifan niet geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, ziet het Zorginstituut ook een plek voor belzutifan voor de behandeling van deze patiënten met een *unmet medical need*. De effectiviteit van belzutifan is alleen in een kleine groep patiënten met

retinaal Hb in LS-004 onderzocht, maar net als bij andere VHL-subtypen is er hier sprake van een hoge tumorrespons op belzutifan. Dit kan ook pathofysiologisch verklaard worden, omdat het werkingsmechanisme van belzutifan tumortype-onafhankelijk is. De wetenschappelijke adviesraad commissie geneesmiddelen (WAR-CG) is het eens met deze overweging van het Zorginstituut.

Het Zorginstituut is voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL. Het Zorginstituut vindt het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties en het voorkomen of verminderen van orgaanschade, symptomen, en metastasen. Het Zorginstituut vindt het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan het risico op overlijden kan verminderen.

Gebruik van belzutifan leidt bij bijna elke patiënt tot bijwerkingen, maar deze zijn vaak goed te behandelen. Omdat belzutifan de potentie heeft om het verlies van orgaanfuncties en de daarmee samenhangende morbiditeit te voorkomen of te vertragen bij VHL-patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures, kan belzutifan de *unmet medical need* van deze patiënten verminderen.

4.2 Eindconclusie

Belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat belzutifan een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. De omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten is echter zeer onzeker op basis van de beschikbare gegevens.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) 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. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Op basis van de beschikbare gegevens is de omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten echter zeer onzeker.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2026 met de volgende zoektermen:

(belzutifan OR Welireg) AND (VHL OR "Von Hippel Lindau")

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
LS-004 Srinivasan et al. 2025 ⁹	Ongecontroleerde, <i>open-label</i> , multicenter fase II-studie Mediane follow-upduur: 49,9 maanden	N=61	Patiënten van 18 jaar of ouder met VHL-RCC en een ECOG-PS-score van 0-1. Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten werden geëxcludeerd als ze een RCC >3 cm hadden, andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten, of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan	Belzutifan in een eenmalige dagelijkse dosis van 120 mg. Om bijwerkingen te beheersen kon de dosis verlaagd worden naar 80 of 40 mg per dag.	ORR, DOR, TTR, PFS, TTS, LGR, ongunstige effecten
VHL-NH Linehan et al. 2025 ³⁴	Retrospectieve non-interventionele studie Mediane follow-upduur: 122,3 maanden	N=244	Patiënten met ≥1 VHL-RCC (≥ 10 mm) die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het NCI in de Verenigde Staten. Patiënten werden geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste	Best ondersteunende zorg	ORR, LGR, TTS

DOR, duur van respons (*duration of response*); ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; LGR, lineaire groeisnelheid (*linear growth rate*); LS-004, LITESPARK-004; NCI, *National Cancer Institute*; ORR, objectieve responsratio; PFS, progressievrije overleving (*progression-free survival*); TTR, tijd tot respons; TTS, tijd tot chirurgie (*time to surgery*); VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*; VHL-RCC, niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*) bij de ziekte van Von Hippel Lindau

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2025	Samenvatting van de productkenmerken belzutifan
EMA ²	2025	European Public Assessment Report (EPAR) belzutifan
Wolters et al. ¹⁸	2022	Nederlands <i>consensus statement</i> behandelpad VHL
International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Renal Committee ¹⁴	2021	Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease
International VHL Surveillance Guidelines Consortium- Pancreatic Committee ¹⁶	2022	Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease
International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Central Nervous System Committee ¹⁵	2022	Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement
International VHL Surveillance Guidelines Consortium- Ophthalmology Committee ¹⁹	2024	Consensus Guidelines for Ocular Surveillance of von Hippel-Lindau Disease

Bijlage 4: Baselinetabel

Variabele	LS-004 (N=61)	VHL-NH (N=244)
Mediane leeftijd, jaar	41 (spreiding 19-66)	41 (IQR 32-51)
Mannelijk geslacht, n (%)	32 (52)	133 (54)
Etniciteit, n (%)		
Wit	55 (90)	
Anders of onbekend	6 (10)	
ECOG-PS, n (%)		
0	50 (82)	
1	10 (16)	
2	1 (2)	
VHL-subtype, n (%)		
1	51 (84)	145 (59)
2	8 (13)	59 (24)
2A	2 (3)	
2B	6 (10)	
2C	0	
Missend	2 (3)	40 (16)
Voorafgaande VHL-gerelateerde chirurgische/ablatieve ingrepen, n (%)		
Totaal aantal deelnemers die ≥ 1 eerdere chirurgische/ablatieve ingreep hebben ondergaan	59 (97)	
Voor RCC	46 (75)	158 (65)
Voor pNET	9 (15)	
Voor CZS Hb	47 (77)	
Aantal deelnemers met een non-RCC, n (%)		
pNET	22 (36)	72 (30)
CZS Hb	50 (82)	
Hersenen		179 (73)
Ruggenmerg		152 (62)
Retinaal Hb	12 (20)	135 (55)
Grootte van doellaesies, mm		

RCC	22 (spreiding 10-61)	21 (IQR 16-27)
CZS Hb	16 (spreiding 10-87)	
pNET	20 (spreiding 10-89)	

CZS, centraal zenuwstelsel; ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; Hb, hemangioblastoom; IQR, interkwartielafstand (*interquartile range*); LS-004, LITESPARK-004; pNET, pancreascarcinoom; RCC, niercelcarcinoom; VHL, Von Hippel-Lindau; VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Joanna Briggs Insititute critrial appraisal tool for case series³⁵

	LS-004 ^{30, 9, 2}	VHL-NH ^{34, 2}
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja , patiënten hadden o.a. minimaal één RCC en een ECOG-PS-score van 0-1. Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze uitgezaaide ziekte hadden, een RCC >3 cm hadden, andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten, of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan.	Ja , patiënten hadden o.a minimaal één RCC (≥10 mm). Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten werden geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste.
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en eindpunten werden beoordeeld door een IRC.	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en beoordeeld door een IRC.
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja , patiënten hadden een VHL-diagnose op basis van genetische testen. RCC en andere laesies werden objectief vastgesteld met CT/MRI en specialistische beoordeling.	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en beoordeeld door een IRC.
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Ja , patiënten werden prospectief geïncludeerd in een afgebakende periode in vaste centra. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.	Ja , patiënten werden retrospectief geïncludeerd in een afgebakende periode in één centrum.
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja , patiënten werden prospectief geïncludeerd in vaste centra met vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.	Ja , patiënten werden retrospectief geïncludeerd in een vast centrum met vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.

6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja , leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit, ECOG-PS, en VHL-subtype zijn gerapporteerd.	Nee , belangrijke demografische kenmerken als ras/ethniciteit en ECOG-PS zijn niet gerapporteerd.
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja , uitgebreide baseline- en ziektekenmerken, eerdere chirurgische ingrepen, en tumorgrootte zijn gerapporteerd.	Onduidelijk , klinische voorgeschiedenis, tumorcharacteristieken, chirurgische ingrepen, CKD-status, metastasen en mortaliteit zijn beschreven. Eén van de exclusiecriteria was het ontvangen van systemische oncologische therapie binnen 30 dagen op of vóór de indexdatum. Er werd echter geen specifieke informatie verstrekt over het type therapie.
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Ja , uitkomstmaten zijn duidelijk en gestructureerd gerapporteerd.	Nee , Omdat de metingen van tumorgrootte direct afkomstig zijn uit een register zijn longitudinale metingen niet systematisch beschikbaar. Er kan namelijk variatie zitten in metingen tussen waarnemers. Verder was er sprake van onvolledige documentatie van metastasen, een mogelijkheid tot misclassificatie, en een mogelijkheid tot <i>loss to follow-up</i> van patiënten die het register verlieten. Hier is geen informatie over verstrekt.
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja , studiecentra en landen worden gespecificeerd.	Ja , studiecentrum is gespecificeerd.
10. Was statistical analysis appropriate?	Ja , er is gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek passende bij een <i>case series</i> .	Ja , er is gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek passende bij een <i>case series</i> .

CT, computertomografie; ECOG-PS; *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IRC, onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*); LS-004, LITESPARK-004; MRI, *Magnetic Resonance Imaging*; RCC, niercelcarcinoom; VHL, Von Hippel-Lindau; VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

Indirecte vergelijking belzutifan versus best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom, hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel, of neuro-endocriene tumoren in de pancreas bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is: GRADE-bewijsprofiel.

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	belzutifan (LS-004) N = 61 (95% BI)	Best ondersteunende zorg (VHL-NH) N = 168	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen (bij VHL-RCC, mediane follow-upduur 49,9 maanden [LS-004], 122,3 maanden [VHL-NH]; vastgesteld met ORR en DOR (RECIST 1.1); er is geen grens voor klinische relevantie vastgesteld.

1	Enkelarmige studie; indirecte vergelijking met een historische controle	Ze er ernstig ^a	n.v.t.	ze er ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	ORR 41/61 (67%; 54-79) Mediane DOR NB (41,3-NB)	ORR 3/168 (1,8%; 0,4-5,1) Mediane DOR Onbekend	Door het Zorginstituut berekend RR van de ORR 37,6 (12,1-117,1)*	Δ ORR* 65,2%	⊕○○○ Ze er laag ^{a,b}	CRUCIAAL
---	---	----------------------------------	--------	----------------------------------	--------------	---------------	--	--	--	------------------------	---	----------

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen (bij VHL-RCC, mediane follow-upduur 49,9 maanden [LS-004]; vastgesteld met PFS (RECIST 1.1); klinische relevantiegrens SMD 0,5

1	Enkelarmige studie	n.v.t.					49,9 maanden (49,8-NB)	n.v.t.	n.v.t.			
---	--------------------	--------	--	--	--	--	---	--------	--------	--	--	--

Ernstige ongunstige effecten (mediane follow-upduur 49,9 maanden; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	ze er ernstig ^c	n.v.t.	ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	18/61 (29,5%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Ze er laag ^{c,d}	CRUCIAAL
---	--------------------	----------------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	---------------	---	-------------------	-------------------	---	----------

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	belzutifan (LS-004) N = 61 (95% BI)	Best ondersteunende zorg (VHL-NH) N = 168	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (mediane follow-upduur 49,9 maanden; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^c	n.v.t.	ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	4/61 (6,6%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Ze er laag ^{c,d}	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	-------------	---	-------------------	-------------------	---	----------

BI, betrouwbaarheidsinterval; DOR, duur van respons (*duration of response*); LS-004, LITESPARK-004; NB, niet bereikt; ORR, objectieve responsratio; PFS, progressievrije overleving; RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RR, relatief risico; SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*); VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*
*Door het Zorginstituut berekend gebruikmakend van MedCalc Relative Risk Calculator³⁸ Let op: doordat dit een naïve indirecte vergelijking betreft moeten deze resultaten met zeer grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en kunnen hier geen harde conclusies aan worden verbonden.

Uitleg
a. Het betreft een indirecte vergelijking met een historische controle. De VHL-NH-studie heeft zelf een risico op bias vanwege de beperkte rapportage van studieontwerp, patiëntkarakteristieken, en uitkomsten. Ook lijken de patiëntkarakteristieken van LS-004 en VHL-NH een bias te geven in het voordeel van belzutifan.
b. ORR en DOR zijn surrogaatuitkomstmaten. Niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen inclusiecriteria in LS-004 als VHL-NH. Wel werden alleen patiënten geïnccludeerd met ten minste één RCC. Ook kwamen de meeste patiënten uit de Verenigde Staten en waren ze wit. Dit zorgt allemaal voor indirect bewijs.
c. Er is sprake van een observationele studieopzet. Er is daarom sprake van een zeer ernstig risico op bias vanwege risico op selectiebias en confounding. De tool voor case series uit Bijlage 5 gaf verder geen verzwarende risico's op bias.
d. Niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen inclusiecriteria in LS-004. Wel werden alleen patiënten geïnccludeerd met ten minste één RCC. Ook kwamen de meeste patiënten uit de Verenigde Staten en waren ze wit. Dit zorgt allemaal voor indirect bewijs.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Welireg®. 2025.
2. European Medicines Agency. EPAR Welireg®. 2025.
3. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 februari 2025, kenmerk 4061426-1078947 GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op nemolizumab, belzutifan en imetelstat. 2025.
4. Horizonscan geneesmiddelen. Belzutifan in combination with lenvatinib for advanced renal cell carcinoma. 2025.
5. Horizonscan geneesmiddelen. Belzutifan in combination with pembrolizumab as adjuvant treatment of clear cell renal cell carcinoma. 2025.
6. Horizonscan geneesmiddelen. Pembrolizumab plus lenvatinib with or without belzutifan or quavonlimab for advanced renal cell carcinoma. 2025.
7. UMC Utrecht. De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL). from <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/de-ziekte-van-von-hippel-lindau-vhl>.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap. Informatie van de huisarts over de ziekte van Von Hippel-Lindau 2011.
9. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2025; 26: 571-82.
10. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet 2017; 54: 11-8.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease. Technology appraisal guidance. 2024.
12. van Leeuwen RS, Halperin, R. . Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. The Epidemiology of von Hippel-Lindau Disease. In: (eds). Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. 2024. pagina's.
13. Richtlijnen VKGN - StOET. Von Hippel-Lindau, Ziekte van. 2017.
14. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. World J Urol 2021; 39: 2409-15.
15. Huntoon K, Shepard MJ, Lukas RV, et al. Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. J Neurosurg 2022; 136: 1511-6.
16. Laks S, van Leeuwen R, Patel D, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. Cancer 2022; 128: 435-46.
17. Hajjaj A, van Overdam KA, Oldenburg RA, et al. Retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau germline mutation carriers: progression, complications and treatment outcome. Acta Ophthalmol 2020; 98: 464-71.
18. Wolters WPG, Dreijerink KMA, Giles RH, et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. Cancer 2022; 128: 2871-9.
19. Daniels AB, Chang EY, Chew EY, et al. Consensus Guidelines for Ocular Surveillance of von Hippel-Lindau Disease. Ophthalmology 2024; 131: 622-33.
20. Jung NY and Park JB. Von Hippel-Lindau Disease : A Comprehensive Review of Diagnosis, Genetics, Clinical Challenges, and Surveillance. J Korean Neurosurg Soc 2025; 68: 338-49.
21. orphanet. Hemangioblastoom. from <https://www.orpha.net/nl/disease/detail/252054>.
22. Kreatsoulas DC and Lonser RR. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Neurooncol Adv 2024; 6: iii66-iii72.
23. Nederlandse Vereniging voor medische Oncologie. NRS: belzutifan bij tumoren bij de ziekte van Von Hippel-Lindau. 2026.
24. National Cancer Institute. objective response rate. from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/objective-response-rate>.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.

26. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. Clin Cancer Res 2022; 28: 4843-8.
27. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F, et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019; 14: 235.
28. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (2021). PASKWIL-criteria 2021: niet-gerandomiseerde studies. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
29. Zorginstituut Nederland. Module - Beoordeling SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht. 2023.
30. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med 2021; 385: 2036-46.
31. Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. Clin Cancer Res 2024; 30: 1750-7.
32. Iliopoulos O, Iversen AB, Narayan V, et al. Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2024; 25: 1325-36.
33. Wiley HE, Srinivasan R, Maranchie JK, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor 2α Inhibitor Belzutifan in Ocular von Hippel-Lindau Disease: Subgroup Analysis of the Single-Arm Phase 2 LITESPARK-004 Study. Ophthalmology 2024; 131: 1324-32.
34. Linehan WM, Pinto CA, Liu Y, et al. Longitudinal Evaluation of Clear-cell Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. Eur Urol 2025; 88: 56-63.
35. Munn Z, Barker TH, Moola S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evidence Synthesis 2020; 18: 2127-33.
36. Orphanet. Ziekte van von Hippel-Lindau. 2023.
37. Narayan V, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Hypoxia-inducible factor-2α (HIF-2α) inhibitor belzutifan in von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 5-year follow-up of the phase 2 LITESPARK-004 study. Journal of Clinical Oncology 2025; 43: 4507-.
38. MedCalc Software Ltd. Relative Risk Calculator (Risk Ratio, 2x2 Table) Version 23.6.2 | MedCalc 2026.



Budgetimpactanalyse van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

30

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	MSD B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpact	8
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van belzutifan (Welireg®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.1 Geregistreerde indicatie

Belzutifan is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.^[1] Deze indicatie staat centraal in deze BIA.

Belzutifan is ook geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd helder cellig niercelcarcinoom met progressie na minimaal twee behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen. Het is nog onduidelijk of het middel voor deze indicatie op de Nederlandse markt komt en valt buiten beschouwing van deze BIA.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten diverse tumoren kunnen ontwikkelen. De tumoren kunnen door heel het lichaam ontstaan. Meestal gaat het om goedaardige tumoren, zoals angiomen en cysten. Daarnaast kunnen er kwaadaardige tumoren optreden, het vaakst in de nieren (RCC). De klinische symptomen verschillen afhankelijk van het orgaan waar de tumor zich ontwikkelt.^[2]

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de standaardbehandeling van VHL. Wel is er een Nederlands *consensus statement* van Wolters et al. uit 2022 over de screening en het behandelpad van VHL.^[3] Internationaal bestaan er verschillende orgaanspecifieke richtlijnen voor VHL.^[4-6]

De behandeling van VHL bestaat na diagnose uit een combinatie van levenslange actieve surveillance, best ondersteunende zorg voor het behoud van kwaliteit van leven, en gerichte lokale procedures bij progressieve of symptomatische tumoren. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie, radiotherapie, en chirurgie. Het doel van lokale procedures is om de tumor te verkleinen of te verwijderen en verdere groei en eventuele uitzaaiingen te voorkomen om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken.

Elke patiënt met VHL wordt besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). In dit MDO wordt, in samenhang met de voorkeur van de patiënt, bepaald welke behandeling passend is. In het MDO wordt ook bepaald voor welke patiënt een lokale procedure niet meer mogelijk is.

Belzutifan is geïndiceerd voor patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Nederlandse VHL-experts geven aan dat er geen actieve behandeling is voor de patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure en dat patiënten op dit moment behandeld worden met 'best ondersteunende zorg', tot een lokale procedure onontkoombaar is.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De exacte prevalentie en incidentie van VHL in Nederland is niet bekend. Een recent boek over VHL (2024), waaraan ook artsen van het Universitair Medisch Centrum Utrecht hebben meegewerkt, vermeldt een prevalentie van 1 op 39.000 tot 85.000.^[7] Volgens 5 Nederlandse VHL-experts, die zijn geraadpleegd door de registratiehouder, komt de prevalentie in Nederland neer op ongeveer 400 patiënten. Hiervan heeft 80% een hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel, 60% een gelokaliseerd niercelcarcinoom en 20% een neuro-endocriene tumor in de pancreas. Patiënten kunnen echter meerdere tumoren hebben.

Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met belzutifan. Belzutifan is namelijk alleen geregistreerd voor patiënten waarbij een lokale procedure niet geschikt is.¹ Daarnaast kunnen er contra-indicaties bestaan waardoor een patiënt niet met belzutifan kan starten.

Hoofdanalyse

De registratiehouder heeft input opgehaald van 5 Nederlandse VHL-experts over het verwachte aantal patiënten dat de komende drie jaar met belzutifan behandeld zal gaan worden. Volgens hen komen er 30 patiënten in principe direct in aanmerking voor behandeling (prevalente patiënten). Daarnaast stromen er jaarlijks 6 incidente patiënten in. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of bij deze schatting ook patiënten met retinaal Hb zijn meegenomen. Mogelijk is dit niet het geval, en zal de totale groep in werkelijkheid iets groter zijn. Naar verwachting zijn er echter weinig patiënten die uitsluitend een retinaal Hb hebben, omdat velen van hen bijvoorbeeld ook een niercelcarcinoom hebben, dat wel onder de geregistreerde indicatie valt.

Het Zorginstituut heeft hieronder in diverse scenario's doorgerekend wat de budgetimpact is wanneer er in de praktijk meer patiënten worden behandeld dan in de hoofdanalyse worden meegenomen.

In jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie van belzutifan komt dit neer op respectievelijk 36, 42 en 48 patiënten, zie tabel 1. Er wordt niet nog apart gecorrigeerd voor marktpenetratie omdat de hierboven genoemde schattingen reeds gaan over het aantal patiënten dat daadwerkelijk zal starten met belzutifan.

In de klinische studie met belzutifan (LS-004)^[8] bleef een patiënt op behandeling totdat onaanvaardbare behandeling-gerelateerde toxiciteit of ziekteprogressie optrad. Na ~ 6 jaar follow up was nog 57,4% van de patiënten onder behandeling. Het lijkt niet zo te zijn dat patiënten met name in het eerste jaar stoppen, en daarna niet meer. Daarom gaat het Zorginstituut uit van een stabiel stoppercentage per jaar. Het Zorginstituut heeft uitgerekend dat het jaarlijkse stoppercentage in de LS-004 studie gemiddeld uitkomt op ~ 9%. Deze correctie wordt steeds toegepast op alle patiënten die in het vorige jaar onder behandeling waren, zie tabel 1.

Scenarioanalyses

Het Zorginstituut werkt voor deze BIA ook enkele scenario's uit. De scenario's verschillen van de hoofdanalyse op de volgende punten:

- 1) Meer incidente patiënten die jaarlijks de behandeling met belzutifan starten;
- 2) Minder stoppers per jaar.

Motivatatie voor deze scenario's:

¹ Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie. In hun ziektebeloop worden zij echter toch kandidaten voor latere (chirurgische) interventies zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden. Zodra de gevolgen van niet-ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf (in sommige gevallen bijv. een dwarslaesie), krijgen zij dus vaak alsnog een lokale ingreep.

Volgens het Zorginstituut bestaat er een risico dat in de praktijk meer patiënten behandeld gaan worden dan nu ingeschat. De reden hiervoor is dat de geregistreerde indicatie ruimte overlaat voor interpretatie. De definitie '*niet geschikt voor operatie*' is namelijk gedeeltelijk subjectief, en zou volgens het Zorginstituut na positieve resultaten van belzutifan in Nederland mogelijk in de toekomst ruimer geïnterpreteerd kunnen worden. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om een scenario door te rekenen waarbij wordt uitgegaan van een verdubbeling van de incidentie patiënten (12 i.p.v. 6 per jaar). Dit aantal komt ook dicht bij de schatting die de beroepsgroep heeft genoemd in gesprekken met het Zorginstituut (elk jaar 10-15 nieuwe patiënten).

Een ander punt waarover onzekerheid bestaat is het stopperpercentage: het is onduidelijk of dit realistisch is voor de Nederlandse praktijksituatie. Om de invloed van deze onzekerheid in kaart te brengen is dit meegenomen in scenarioanalyses. In deze scenario's wordt het stopperpercentage gehalveerd (4,5% i.p.v. 9%).

Samengenomen geeft dit 4 analyses:
 Hoofdanalyse;
 Scenario 1: meer incidente patiënten;
 Scenario 2: minder stoppers;
 Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met belzutifan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Hoofdanalyse	36	39	41
Scenario 1: meer incidente patiënten	42	50	58
Scenario 2: minder stoppers	36	40	44
Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers	42	52	62

* Vanaf jaar 2 wordt er met stoppers gerekend

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat belzutifan ook onderzocht wordt in nieuwe studies. Het betreft studies bij gevorderd niercelcarcinoom, waarbij belzutifan bijvoorbeeld gecombineerd wordt met pembrolizumab en/of lenvatinib. Ook wordt belzutifan in combinatie met fulvestrant onderzocht bij gevorderde borstkanker. Daarnaast vermeldt clinicaltrials.gov dat er nog diverse andere studies worden opgezet om belzutifan bij andere oncologische aandoeningen te onderzoeken.

2.2 Substitutie

Er wordt in deze BIA niet gerekend met substitutie omdat er voor deze patiënten geen alternatieve farmaceutische behandeling bestaat. Het is mogelijk dat er door belzutifan minder chirurgische ingrepen worden uitgevoerd. Het bewijs hiervoor is echter nog onzeker en bovendien zijn dit geen kosten die het Zorginstituut in de BIA meeneemt.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van belzutifan is € 14.500 per verpakking. In een verpakking zitten 90 tabletten van 40 mg. De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg (3 tabletten van 40 mg) eenmaal per dag. De behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.^[1] De kosten voor de behandeling met belzutifan per dag zijn (€14.500 / 90) x 3 = € 483,33.

In de LS-004 is een relatieve dosisintensiteit van 91,2% vastgesteld. Dit kwam door dosisreducties en tijdelijke onderbrekingen. Dit percentage wordt aangehouden in deze BIA.

Voor prevalentie patiënten wordt direct uitgegaan van een heel jaar behandelen: in principe kunnen zij snel na de vergoeding van belzutifan met dit middel starten. Voor incidentie patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij gemiddeld halverwege het jaar een behandeling nodig hebben en dan starten met de behandeling. Voor hen wordt het eerste jaar, een half jaar aan behandelkosten gerekend.

De totale behandelkosten komen daarmee voor een heel jaar op: $365 \times € 483,33 \times 91,2\% = € 160.892$. Voor een half jaar is dit de helft: € 80.446 (zie tabel 3).

Tabel 3: Kosten per patiënt voor de behandeling met belzutifan

<i>belzutifan</i>	
Dagelijkse dosering	3 tabletten van 40 mg
Kosten per verpakking	€14.500
Aantal stuks per verpakking	90
Kosten per dag	€483,33
Relatieve dosisintensiteit (RDI)	91,2%
Kosten per half jaar behandelen, inclusief RDI	€ 80.446
Kosten per heel jaar behandelen, inclusief RDI	€ 160.892

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In het eerste jaar van de BIA zullen er 30 prevalentie patiënten starten met de behandeling. Daarnaast starten er ieder jaar 6 nieuwe patiënten.
- In scenarioanalyses wordt het aantal nieuwe patiënten opgehoogd van 6 naar 12 per jaar.
- Patiënten die in aanmerking komen voor belzutifan zullen besproken worden tijdens een MDO, waardoor de definitie van 'niet geschikt voor een lokale procedure' goed gehandhaafd wordt.
- Belzutifan wordt alleen ingezet voor de indicaties waarvoor het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.
- Per jaar stopt 9% van de patiënten met de behandeling.
- In scenarioanalyses wordt het stoppercentage gehalveerd naar 4,5% per jaar.
- De relatieve dosisintensiteit is in Nederland 91,2%.
- Er is geen substitutie van andere geneesmiddelen.

3 Budgetimpact

In tabel 4 staat een overzicht van het macrokostenbeslag (dat gelijk is aan de budgetimpact aangezien substitutie hier geen rol speelt) wanneer belzutifan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassenen met RCC, CZS Hb of pNET bij VHL en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het Zorginstituut toont 4 analyses:

Hoofdanalyse;

Scenario 1: meer incidente patiënten;

Scenario 2: minder stoppers;

Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers.

Bij de hoofdanalyse komt het Zorginstituut op een macrokostenbeslag van belzutifan van **€5,3 miljoen** in jaar 1, **€ 5,8 miljoen** in jaar 2 en **€ 6,1 miljoen** in jaar 3.

Dit macrokostenbeslag loopt in scenario 3 op naar: **€ 5,8 miljoen** in jaar 1, **€ 7,4 miljoen** in jaar 2 en **€ 9,0 miljoen** in jaar 3. De resultaten van de overige scenario's staan in tabel 4.

Tabel 4: Macrokostenbeslag van belzutifan (tevens budgetimpact).

	Patiënten die heel jaar worden behandeld		Patiënten die half jaar worden behandeld		Totaal	
	Aantal	Kosten per patient	Aantal	Kosten per patient	Aantal patiënten	Kosten
Hoofdanalyse						
Jaar 1	30	€ 160.892	6	€ 80.446	36	€ 5.309.436
Jaar 2	33	€ 160.892	6	€ 80.446	39	€ 5.792.112
Jaar 3	35	€ 160.892	6	€ 80.446	41	€ 6.113.896
Scenario 1: meer incidente patiënten						
Jaar 1	30	€ 160.892	12	€ 80.446	42	€ 5.792.112
Jaar 2	38	€ 160.892	12	€ 80.446	50	€ 7.079.248
Jaar 3	46	€ 160.892	12	€ 80.446	58	€ 8.366.384
Scenario 2: minder stoppers						
Jaar 1	30	€ 160.892	6	€ 80.446	36	€ 5.309.436

Jaar 2	34	€ 160.892	6	€ 80.446	40	€ 5.953.004
Jaar 3	38	€ 160.892	6	€ 80.446	44	€ 6.596.572
Scenario 3: meer incidente patiënten en minder stoppers						
Jaar 1	30	€ 160.892	12	€ 80.446	42	€ 5.792.112
Jaar 2	40	€ 160.892	12	€ 80.446	52	€ 7.401.032
Jaar 3	50	€ 160.892	12	€ 80.446	62	€ 9.009.952

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 41 patiënten met de ziekte van VHL gebruik gaan maken van belzutifan. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 160.892. Er vindt geen substitutie plaats. De geschatte budgetimpact bedraagt in het derde jaar na marktintroductie €6,1 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met belzutifan. De geregistreerde indicatie laat ruimte voor interpretatie waardoor het lastig is om strikte startcriteria op te stellen. Wel zullen de patiënten in een MDO besproken worden waardoor gepast gebruik voor een groot deel gewaarborgd lijkt.

Het Zorginstituut heeft enkele scenarioanalyses uitgevoerd waarbij meer patiënten gebruik gaan maken van belzutifan. Dit zouden bijvoorbeeld patiënten met retinaal Hb kunnen zijn wanneer deze niet in de schatting van de experts zijn meegenomen – dit is op dit moment onduidelijk voor het Zorginstituut. Daarnaast laat de geregistreerde indicatie ruimte voor interpretatie, waardoor het aantal patiënten dat behandeld gaat worden in de praktijk mogelijk hoger uitvalt. In het hoogste scenario gaat het Zorginstituut uit van 58 patiënten in het derde jaar, met bijbehorende macrokosten van €9,0 miljoen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 6 juli 2026.

5 Referenties

1. Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). SmPC belzutifan (Welireg). 2024. Via
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. Informatie van de huisarts over de ziekte van Von Hippel-Lindau 2011 via https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/huisartsenbrochure_von_hippel_lindau.pdf
3. Wolters WPG, Dreijerink KMA, Giles RH, et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. *Cancer* 2022; 128: 2871-9. via 10.1002/cncr.34265.
4. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. *World J Urol* 2021; 39: 2409-15. via 10.1007/s00345-020-03441-3.
5. Laks S, van Leeuwaarde R, Patel D, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Cancer* 2022; 128: 435-46. via 10.1002/cncr.33978.
6. Huntoon K, Shepard MJ, Lukas RV, et al. Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. *J Neurosurg* 2022; 136: 1511-6. via 10.3171/2021.3.Jns204203.
7. van Leeuwaarde RS, Halperin, R. . Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. The Epidemiology of von Hippel-Lindau Disease. In: (eds). *Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management*. 2024. pagina's.
8. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2025 via 10.1016/S1470-2045(25)00099-3.



Farmaco-economisch rapport voor belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 21 juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	MSD B.V.
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon	3
Farmaco-economisch rapport	5
Inleiding	5
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	5
Referentiewaarde	6
Vergelijkende behandeling	6
Kosteneffectiviteitsanalyse	6
Discussie	8
Weging en oordeel van het Zorginstituut	10
Eindconclusie	11
Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder	13
Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder	27
Referenties	33

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van belzutifan (Welireg®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut de kosten en de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel daarvan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschaffkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality-adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Belzutifan (Welireg®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom, hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel, of neuro-endocriene tumoren in de pancreas bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor deze indicatie, en heeft in dit kader drie verschillende analyses aangeleverd. Daarbij wordt onderscheid gemaakt naar tumorlocatie: 1) patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), 2) patiënten met centraal zenuwstelsel hemangioblastoom (CZS Hb) en 3) patiënten met pancreas neuro-endocriene tumoren (pNET).

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met belzutifan (Welireg®) een meerwaarde biedt bij patiënten met bovengenoemde indicatie (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2). Aanvullend is er ook voor patiënten met retinaal Hb een positief advies opgesteld – deze groep wordt niet meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat dit geen onderdeel uitmaakte van de vergoedingsaanvraag van de registratiehouder. De conclusie die het Zorginstituut in dit rapport trekt, zal echter gelden voor de totale groep waarvoor belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De registratiestudie includeerde patiënten met RCC als primaire tumor, waarbij zij daarnaast ook CZS Hb en pNET tumoren konden hebben. Omdat patiënten met VHL tegelijkertijd meerdere

tumoren op verschillende plekken in het lichaam kunnen ontwikkelen, worden in de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, pNET of retinaal Hb bij VHL als één populatie gezien. Volgens het Zorginstituut kunnen de resultaten van de registratiestudie geëxtrapoleerd worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb, pNET of retinaal Hb de primaire tumor is. Zie voor verdere onderbouwing het farmacotherapeutisch rapport paragraaf 1.2.5 en 3.3.5.

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met RCC, CZS Hb of pNET bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is, is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor de 3 subgroepen bedraagt de proportional shortfall 0,78; 0,78 en 0,84 voor respectievelijk RCC, CZS Hb en pNET. De absolute shortfall komt uit op 21,06; 20,98 en 22,77 QALY's voor respectievelijk RCC, CZS Hb en pNET.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is belzutifan toegevoegd aan best ondersteunende zorg vergeleken met best ondersteunende zorg. Deze bestaat uit actieve surveillance en gerichte lokale procedures. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie (zoals bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie.

Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling ontstaat er in sommige gevallen een rug-tegen-de-muursituatie en worden deze patiënten echter soms toch geopereerd wanneer de baten van een operatie opwegen tegen de risico's. Dit maakt dat een patiënt die niet geschikt is voor een lokale procedure deze op een gegeven moment vaak toch krijgt. Dit valt onder de best ondersteunende zorg in beide groepen. Daarin is de definitie van 'ongeschikt voor een lokale procedure' geen absoluut maar een relatief begrip. Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov modelstructuur. De belangrijkste studies die gelden als input voor het model zijn:

- 1) LS-004 is een enkelarmige, open-label fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werd onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder. Alle patiënten hadden een RCC en daarnaast eventueel een andere tumor. Patiënten hadden geen bewijs van uitgezaaide ziekte en geen RCC > 3 cm. De geplande finale analyse van deze studie is reeds uitgevoerd. Het model is gebaseerd op gegevens met een langere follow up (mediaan = 61,8 maanden – niet gepubliceerd). Het primaire eindpunt van de LS-004 was de objectieve responsratio (ORR): het percentage patiënten dat een partiële of complete respons heeft op de behandeling.
- 2) VHL-NH is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met in ieder geval één RCC die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het *National Cancer Institute* (NCI) in de Verenigde Staten²⁶. VHL-NH was opgezet om de klinische uitkomsten van belzutifan te vergelijken met de ervaringen in de behandelpraktijk in de Verenigde Staten. De primaire uitkomstmaat in de studie was de lineaire groeisnelheid van de RCC. De registratiehouder heeft een indirecte vergelijking uitgevoerd (MAIC, ongepubliceerd) waarbij een deel van de patiënten uit de VHL-NH studie zijn geïncorporeerd. Dit zijn de patiënten die het beste aansluiten bij de patiënten in de LS-004 studie. Patiënten hadden allemaal een RCC, en daarnaast mogelijk nog tumoren op andere locaties.

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. De resultaten worden per subgroep gepresenteerd.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Belzutifan	Best ondersteunende zorg	Incrementeel
RCC-subgroep			
LYs	16,33 (11,61 - 22,59)	11,71 (7,97 - 17,46)	4,62 (3,64 - 5,13)
QALYs	9,06 (7,2 - 11,01)	5,96 (4,18 - 7,8)	3,1 (3,02 - 3,21)
Totale kosten (€)	1.253.950 (1.006.169 – 1.594.864)	306.474 (267.261 – 350.443)	947.476 (738.908 – 1.244.421)
ICER (kosten per QALY)	€ 305.903		
NMB	-€ 529.404	€ 170.287	-€ 699.691
CZS Hb-subgroep			
LYs	18,37 (13,97 - 23,73)	13,5 (9,09 - 18,79)	4,87 (4,88 - 4,94)
QALYs	9,77 (8,19 - 11,56)	6,04 (4,58 - 7,58)	3,73 (3,61 - 3,98)
Totale kosten (€)	1.483.461 (1.196.107 – 1.884.569)	373.427 (315.377 – 438.886)	1.110.034 (880.730 – 1.445.683)
ICER (kosten per QALY)	€ 297.523		
NMB	-€ 701.833	€ 109.727	-€ 811.560
pNET-subgroep			
LYs	15,05 (11,77 - 19,5)	9,36 (6,77 - 13,55)	5,69 (5 - 5,95)
QALYs	8,34 (6,64 - 10,12)	4,25 (2,44 - 6,15)	4,09 (3,27 - 5,00)
Totale kosten (€)	1.256.900 (1.008.507 – 1.592.176)	291.051 (250.071 – 341.833)	965.849 (758.436 – 1.250.343)
ICER (kosten per QALY)	€ 232.402		
NMB	-€ 574.543	€ 48.750	-€623.293

Afkortingen: RCC = niercelcarcinoom, CZS Hb = centraal zenuwstelsel hemangioblastoom; pNET = pancreas neuro-endocriene tumor; LYs = Life Years; QALYs= Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit.

Belzutifan lijkt met name de tijd tot een eerste operatie uit te stellen. Deze periode duurt gemiddeld 5 à 7 jaar langer dan bij patiënten die alleen best ondersteunende zorg krijgen. Dit zorgt voor veel winst in levensjaren en QALY's. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel belzutifan.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven. In bijlage B geeft het Zorginstituut meer uitleg over deze discussiepunten.

- De registratiehouder heeft op verschillende momenten input opgehaald bij experts. Er is met experts nagedacht over de modelstructuur en er zijn verschillende sessies georganiseerd om de kennis van VHL-experts te integreren in het model. Het Zorginstituut vindt de modelstructuur dan ook acceptabel, met een centrale rol voor het voorkomen van operaties, metastases en vroegtijdig overlijden.
- De registratiehouder heeft geprobeerd om de gegevens uit de VHL-NH-studie zo goed mogelijk aan te laten sluiten bij de gegevens uit de LS-004 enkelarmige studie. Er is een statistische methode (MAIC) gebruikt om de patiëntgroepen (d.w.z. patiënten behandeld met belzutifan versus patiënten behandeld met best ondersteunende zorg) meer aan elkaar gelijk te stellen. Daarnaast zijn op basis van expert opinie nog aanvullende correcties uitgevoerd. Het Zorginstituut begrijpt dat de registratiehouder met deze aanpassingen probeert de groepen beter vergelijkbaar te maken. De beschikbare gegevens zijn echter ontoereikend om de groepen op alle punten gelijk te stellen. Daarnaast zorgt de opeenstapeling van meerdere aanpassingen en aannames ervoor dat de transparantie van het model verder afneemt.
- Het model laat zien dat de effecten van belzutifan vooral zichtbaar zijn aan het begin: het stelt de tijd tot een eerste operatie uit. Wanneer een patiënt eenmaal een eerste operatie heeft gehad, is het ziekteverloop meer vergelijkbaar met patiënten die geen belzutifan hebben gehad. Volgens het Zorginstituut is dit klinisch gezien ook het meest plausibel. Volgens het Zorginstituut bestaat er onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten in de geïnccludeerde studies ten opzichte van de patiënten die in Nederland met belzutifan behandeld gaan worden. Dit leidt waarschijnlijk tot bias, maar de richting en omvang van de invloed op de resultaten zijn onzeker. De definitie van 'niet geschikt voor een lokale procedure' is namelijk geen harde definitie en dit besluit wordt per patiënt genomen. Volgens het Zorginstituut is niet met zekerheid te stellen of er in zowel LS-004 als VHL-NH echt sprake is van een rug-tegen-de-muursituatie zoals de geregistreerde indicatie schetst. Deze onzekerheid is voor de LS-004 studie echter kleiner dan de VHL-NH studie, zie Bijlage B voor meer uitleg. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden.
- Het Zorginstituut heeft meer vertrouwen in de RCC-subgroep analyse dan de subgroep analyses van patiënten met CZS Hb of pNET. Voor de RCC-patiënten uit LS-004 kan namelijk met meer zekerheid gesteld worden dat zij ongeschikt waren voor een lokale procedure – voor patiënten met CZS Hb of pNET is dit meer onzeker. Het Zorginstituut baseert dit op een analyse die in de EPAR staat beschreven (meer hierover in bijlage B). Daarmee sluiten met name de RCC-patiënten goed aan bij de geregistreerde indicatie. Deze extra analyse lijkt niet gedaan voor de CZS Hb en pNET tumoren. Het tweede punt betreft het feit dat de data uit de VHL-NH studie voor de CZS Hb en pNET subgroepen meer beperkingen kent. Zo was er niet bekend op precies welk(e) moment(en) in de tijd patiënten een CZS Hb of pNET hadden. Er kon alleen vastgesteld worden dat patiënten ooit een tumor van dat type hadden gehad. Dientengevolge kan er ook niet worden vastgesteld wanneer patiënten ongeschikt waren voor een lokale procedure voor deze tumoren. Dit geeft veel onzekerheid in de economische analyse waar 'tijd tot operatie' zo centraal staat. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden. Het Zorginstituut stelt voor om alleen te kijken naar de analyse van de RCC-subgroep en de andere subgroepen achterwege te laten (zie bijlage B voor meer uitleg).
- Op basis van gegevens uit de LS-004 en de VHL-NH studie wordt het ziekteverloop van een patiënt gesimuleerd in het model. De patiënt krijgt mogelijk een operatie, ontwikkelt

misschien metastases en overlijdt. Dit zijn allemaal verschuivingen in het model: van de ene gezondheidstoestand naar een andere. Het Zorginstituut is onzeker over vrijwel al deze verschuivingen.

- Ten eerste omdat er geen RCT is uitgevoerd met daarin belzutifan en best ondersteunende zorg. Daardoor kan er alleen een indirecte vergelijking gemaakt worden. Dit geeft veel onzekerheid omdat de patiënten in de studies mogelijk niet vergelijkbaar zijn en ook de studies zelf heel verschillend zijn qua opzet (zie ook farmacotherapeutisch rapport p. 19-22). Ook wanneer er eventueel wél een RCT was uitgevoerd, zou de heterogeniteit van deze patiënten de vergelijkbaarheid tussen verschillende groepen lastig maken. Ten tweede bestaat er onzekerheid omdat er in de studies niet specifiek op basis van een gestandaardiseerde definitie patiënten zijn geselecteerd die 'ongeschikt waren voor een lokale procedure'. Hoewel deze onzekerheid door de EMA en de beroepsgroep (zie hierboven) deels is weggenomen, met name voor de LS-004 studie, blijft het Zorginstituut toch twijfel behouden op dit punt omdat de tijd tot eerste operatie zo'n cruciaal punt is in het model. Ten derde is er vanuit de LS-004 studie slechts informatie over de tijd tot eerste operatie en moeten er in het model veel aannames gedaan worden over de overige verschuivingen tussen gezondheidstoestanden. Deze zijn veelal gebaseerd op expert opinie en aannames. Dat geeft veel onzekerheid. Deze kritiekpunten over de verschuivingen in het model zijn niet eenvoudig te verbeteren.
- Het Zorginstituut is van oordeel dat het model van de registratiehouder op onderdelen onvoldoende transparant is. Aannames stapelen zich op, waardoor het individuele effect van deze aannames niet goed beoordeeld kan worden. 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. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een simpelere modelstructuur te gebruiken. Dit zou volgens de registratiehouder onvoldoende recht doen aan de waarde van belzutifan. Het Zorginstituut stelt vast dat niet met zekerheid kan worden vastgesteld dat behandeling met belzutifan de kwaliteit van leven verbetert. Hoewel kwaliteit van leven een belangrijke uitkomstmaat is voor VHL-patiënten, heeft de registratiehouder deze gegevens niet verzameld in de LS-004 studie. Het model baseert de gegevens over kwaliteit van leven nu op verschillende andere studies (dus niet op LS-004 of VHL-NH). Het is onduidelijk of de patiënten in die studies vergelijkbaar zijn met de patiënten waarvoor een vergoedingsaanvraag is ingediend. In geen van deze bronnen zijn selectief VHL-patiënten meegenomen die 'ongeschikt waren voor een lokale procedure'. Het Zorginstituut erkent dat de registratiehouder dit bezwaar niet geheel kan wegnemen maar ziet dit wel als een grote tekortkoming van de analyse.
- Het model maakt gebruik van expert opinie en declaratiedata in de Verenigde Staten om de Nederlandse setting zo goed mogelijk te benaderen. Deze aanpassingen hebben grote impact op de ICER: deze daalt zo'n €125.000. Het Zorginstituut heeft echter grote twijfels of al deze aanpassingen wel realistisch zijn en daarmee de Nederlandse behandelpraktijk goed reflecteren.
- Zoals reeds benoemd is volgens het model sprake van een grote overlevingswinst van gemiddeld ~5 jaar. Er is echter nog geen wetenschappelijk bewijs voor enige overlevingswinst door belzutifan. Volgens de beroepsgroep is overlevingswinst wel aannemelijk. Belzutifan zou namelijk metastases van RCC kunnen voorkomen, en via die route zorgen voor een langere overleving. Volgens het Zorginstituut is de geschatte overlevingswinst in de base-case te optimistisch ingeschat. In scenarioanalyses wordt uitgegaan van minder overlevingswinst (voor de RCC-subgroep ruim 3,5 jaar t.o.v. ruim 4,5 in de base-case), de ICER stijgt hierbij met ongeveer €25.000. Het Zorginstituut betreurt het dat de registratiehouder geen gehoor heeft gegeven aan het expliciete verzoek om ook een scenario aan te leveren zonder overlevingswinst. De impact van overlevingswinst op de ICER kan hierdoor niet goed inzichtelijk gemaakt worden, maar is naar verwachting groot.
- Er bestaat onzekerheid over de geldende referentiewaarde omdat deze gebaseerd is op het model van de registratiehouder. Ondanks de grote onzekerheden bij het model zoals genoemd, resulteert het model pas bij zeer extreme aanpassingen in een ziektelast onder de 0,71 (grens voor keuze referentiewaarde €50.000 of 80.000/QALY). Bij deze aanpassing zouden de patiënten in de controle-arm gemiddeld nog 20 jaar leven in plaats van ongeveer 12 jaar zoals blijkt uit het model van de registratiehouder. Op basis van expert input lijkt dit

niet realistisch gezien zij aangeven dat patiënten met VHL (RCC-groep) ongeschikt voor lokale procedures naar verwachting gemiddeld nog ongeveer 10 jaar leven. Dit is ook de reden dat de absolute shortfall zo hoog uitvalt: patiënten met VHL – ongeschikt voor een lokale procedure – leven volgens experts gemiddeld nog ruim 10 jaar, in tegenstelling tot de gemiddelde Nederlander die op zijn 40^e nog een levensverwachting van ongeveer 40 jaar heeft. Al met al acht het Zorginstituut het waarschijnlijk dat de ziektelast in de hoogste categorie valt, passend bij de klinische ernst en de *unmet medical need*, zoals ook beschreven in het farmacotherapeutisch rapport.

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder grote mate van onzekerheid bevat. Een conservatief scenario biedt echter voldoende basis voor advisering over de prijs van belzutifan.

Het Zorginstituut stelt allereerst vast dat de modelstructuur in de basis adequaat is, met voldoende aandacht voor patiënt-relevante uitkomsten bij dit ziektebeeld. Er is echter onvoldoende bewijs om de benodigde parameters in het model te kunnen inschatten. Daarnaast is er een gebrek aan transparantie van de werking van het model.

Met betrekking tot het ontbreken van bewijs signaleert het Zorginstituut met name de volgende knelpunten:

- 1) Onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de toekomstige Nederlandse patiënten en de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studies. Hoewel de primaire uitkomsten van de LS-004 studie en de aanvullende MAIC waarin wordt vergeleken met de VHL-NH-studie voldoende overtuigend zijn voor een aangetoond effect van belzutifan op het uitstellen van lokale ingrepen, is de grootte van dit effect door de onduidelijkheid van de vergelijkbaarheid van de patiëntenpopulaties niet goed te kwantificeren.
- 2) Geen empirische data over het effect van belzutifan op het voorkomen van metastasen en vroegtijdig overlijden. Het model vertaalt het uitstellen van operaties naar een overlevingsvoordeel van ongeveer vijf jaar. De omvang van het gemodelleerde overlevingsvoordeel is gebaseerd op veel verschillende aannames en is naar het oordeel van het Zorginstituut onvoldoende onderbouwd. Tegelijkertijd acht het Zorginstituut het op basis van de beschikbare studiegegevens en expert opinion wel aannemelijk dat belzutifan tumorgroei remt, operaties uitstelt, orgaanschade en symptomen vermindert en daarmee ook het risico op overlijden kan verlagen. Omdat direct bewijs voor de omvang van dit overlevingsvoordeel ontbreekt, acht het Zorginstituut een conservatievere aanname op basis van de huidige data aangewezen.
- 3) Kwaliteit van leven gegevens. Deze gegevens zijn niet gemeten in de LS-004 studie waardoor het onduidelijk is of de gegevens van VHL-patiënten uit een andere studie voldoende representatief zijn voor de relevante patiëntgroep in deze beoordeling.

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. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht een simpeler model aan te leveren. Met een eenvoudiger model zou het Zorginstituut mogelijk beter kunnen begrijpen hoe de modeluitkomsten tot stand komen en zelf scenario's kunnen doorrekenen die het Zorginstituut als passender beoordeelt. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut.

Omdat het benodigde bewijs ontbreekt, en de beperkte transparantie van het model het beoordelen van alternatieve aannames bemoeilijkt, kan er op dit moment geen betrouwbare ICER berekend worden op basis van het model van de registratiehouder.

Er is hier sprake van 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.

Bruikbaarheid voor besluitvorming

Het Zorginstituut stelt vast dat op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat de behandeling niet kosteneffectief is. Het Zorginstituut gaat daarbij uit van de referentiewaarde van €80.000/QALY. Het Zorginstituut merkt echter op dat er onzekerheid bestaat over de geldende referentiewaarde omdat deze gebaseerd is op het model van de registratiehouder.

Het Zorginstituut acht de door de registratiehouder berekende ICER waarschijnlijk te optimistisch, omdat hierin een overlevingswinst van circa vijf jaar wordt gemodelleerd waarvoor momenteel onvoldoende onderbouwing beschikbaar is. Het model van de registratiehouder wordt, ondanks de genoemde tekortkomingen in deze specifieke situatie wel bruikbaar geacht om een zeer conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit te maken. Hiervoor kan het scenario met een kortere tijdshorizon (ongeveer 6 jaar) worden gebruikt. Het Zorginstituut beschouwt dit scenario als relevant en bruikbaar, omdat hierin minder afhankelijkheid bestaat van onzekere aannames en deze analyse meer transparant is. De effecten van belzutifan zijn in dit scenario grotendeels gebaseerd op gegevens uit de klinische studie van belzutifan. Daarbij spelen aannames over het effect op metastasen en overleving een beperktere rol, omdat deze effecten vooral op langere termijn relevant zijn.

Het Zorginstituut presenteert daarom, naast de door de registratiehouder berekende base-case ICER van € 305.903/QALY, ook de ICER uit het conservatieve scenario met een kortere tijdshorizon: € 1.001.747/QALY. In dit scenario wordt vrijwel geen overlevingswinst gemodelleerd. Het Zorginstituut ziet dit niet als een realistisch scenario maar wel als een bovengrens.

Het Zorginstituut richt in haar conclusie uitsluitend op de analyse van de RCC-subgroep. Deze analyse wordt door het Zorginstituut als het meest betrouwbaar beschouwd in vergelijking met de analyses van de andere subgroepen. Deze andere subgroepen betreffen namelijk veel minder patiënten en goede data zijn daarvan mogelijk niet haalbaar. Op dit moment lijkt het ook niet mogelijk om de analyses van de overige subgroepen te verbeteren omdat het beschikbare bewijs daarvoor ontbreekt. Het Zorginstituut acht het daarom voor deze indicatie aanvaardbaar om de resultaten van de RCC-subgroep analyse toe te passen op de totale populatie met het conservatieve scenario in ogenschouw. Hiermee wordt meegelift op de analyse van de RCC-subgroep. Hoewel het Zorginstituut het therapeutische effect van belzutifan op alle genoemde tumortypen als voldoende onderbouwd beschouwd, is gezien de heterogeniteit niet te zeggen of de effecten in de andere subgroepen beter of slechter zal zijn.

Eindconclusie

Bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is belzutifan niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. Een nauwkeurige schatting van de ICER kan op dit moment niet gemaakt worden. Het Zorginstituut verwacht dat de ICER ergens tussen de € 305.903 en € 1.001.747 per QALY zal liggen. Een prijskorting van 73% tot 82% is nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 6 juli 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

In deze bijlage staat een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven. VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten diverse tumoren kunnen ontwikkelen. Het gaat om een heterogene groep patiënten die om diverse redenen niet geschikt kunnen zijn voor een lokale procedure. Het kan bijvoorbeeld gaan om leeftijd, locatie van laesies, of voorgaande behandelingen. Een lokale procedure kan bij deze patiënten in veel gevallen leiden tot blijvende schade, zoals een dwarslaesie. Patiënten die niet meer geschikt zijn voor een lokale procedure hebben over het algemeen een slechtere prognose dan patiënten die daarvoor nog wel geschikt zijn. Let wel, ook al is een patiënt gedefinieerd als 'voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is' kan een lokale procedure in het geval van een rug-tegen-de-muur situatie alsnog worden uitgevoerd als best ondersteunende zorg. Dit kan in zowel de interventiearm als de vergelijkende behandeling voorkomen en is conform de Nederlandse behandelpraktijk.

De registratiehouder gaat uit van drie subgroepen. Deze worden aangeduid met: RCC; CZS Hb, en pNET. Voor elke subgroep is een aparte kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Omdat het model gebruikt maakt van de studiedata van LS-004 en VHL-NH, en alle patiënten in die studies een RCC hadden, includeert de subgroep analyse voor RCC dan ook data van alle patiënten in deze studies. Daarnaast zijn er subgroepen gemaakt op basis van de aanwezigheid van (ook) een CZS Hb dan wel pNET bij deze patiënten.

Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.
Interventie	Belzutifan, orale toediening van 120 mg per dag (drie tabletten van 40 mg), toegevoegd aan best ondersteunende zorg. ^[1]
Vergelijkende behandeling	De beste ondersteunende zorg, bestaande uit: 1. Actieve surveillance 2. Gelokaliseerde procedures
Uitkomsten	Objectief responspercentage (ORR) Kwaliteit van leven (QoL) Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE) Tijd tot operatie Tijd tot metastase Algehele overleving
Tijd	De tijdshorizon is levenslang.

Setting	Het geneesmiddel wordt door de ziekenhuisapothek verstrekt. Het geneesmiddel is in tabletvorm beschikbaar en kan dus oraal door patiënt zelf in de thuissituatie worden ingenomen.
---------	--

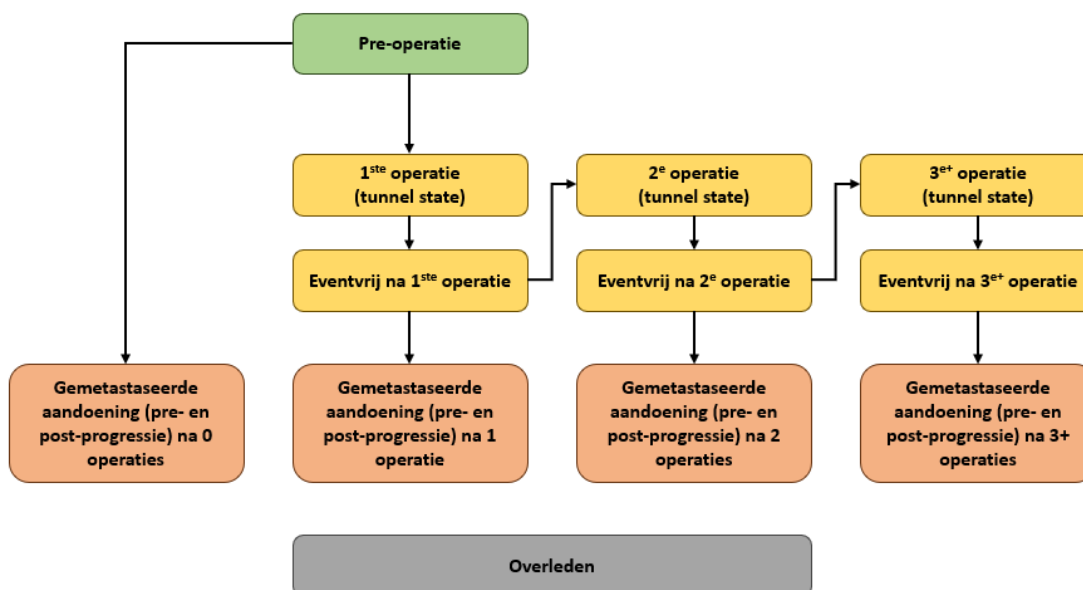
2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een Markov model met 12 gezondheidstoestanden (zie Figuur 1). In dit model staat 'tijd tot (eerste) operatie' met name centraal. De ORR heeft geen grote rol in het economische model. In het farmacotherapeutische rapport wordt de ORR wel uitvoerig besproken (zie p.22 en verder). De registratiehouder heeft geen onderbouwing aangeleverd over waarom het model bv. niet meer is ingestoken vanuit de ORR.

Zoals eerder aangegeven, komen patiënten volgens de geregistreerde indicatie en de plaatsbepaling van de beroepsgroep alleen in aanmerking voor behandeling met belzutifan wanneer een lokale procedure niet geschikt wordt geacht. Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie. In hun ziektebeloop worden zij echter toch kandidaten voor latere (chirurgische) interventies zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden. Zodra de gevolgen van niet-ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf (in sommige gevallen bv. een dwarslaesie), krijgen zij dus vaak alsnog een (lokale) ingreep.

In principe stoppen patiënten met belzutifan bij ziekteprogressie, gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1. Er kan op individuele basis echter besloten worden om dan toch door te behandelen wanneer de patiënt hier klinisch voordeel van ondervindt. Een operatie is niet direct een reden om te stoppen met de behandeling.

Figuur 1: Modelstructuur



3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

De belangrijkste verschuivingen in het model gaan over de eerste operatie (gebaseerd op studiedata LS-004 en VHL-NH, daarna op expert opinie) en overlijden (gebaseerd op expert-opinie). Hieronder wordt meer toelichting gegeven.

De verschuivingen van patiënten in het model zijn met name gebaseerd op twee studies:

- 1) LS-004 is een enkelarmige, open-label fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werden onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder.^[2] Patiënten moesten minimaal één RCC hebben, geen bewijs van uitgezaaide ziekte, en geen RCC > 3 cm.

Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten. Van de patiënten in deze studie zijn ook gegevens verzameld in de periode vóór hun behandeling met belzutifan (pre-belzutifan behandelperiode). Deze gegevens worden gebruikt voor de 'best ondersteunende zorg-arm' van het model. Hierdoor kunnen de gegevens van (dezelfde) patiënten met en zonder belzutifan met elkaar vergeleken worden.

- 2) De VHL Natural History-studie (VHL-NH) is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van VHL-patiënten in de Verenigde Staten en Canada.^[3] Data zijn verzameld in de periode 2004-2020. Patiënten werden geïnccludeerd vanaf het eerste moment dat zij zich in deze periode presenteerden met een RCC (de 'indexdatum'). Dit hoeft dus niet het allereerste ziekenhuisbezoek te zijn van deze patiënt voor deze RCC, maar wel het eerste bezoek dat valt in de studieperiode. Er zijn ook patiënten geëxcludeerd die kort na de indexdatum een lokale procedure kregen – de precieze definitie daarvan is bij het Zorginstituut onduidelijk (zie bijlage B). Vervolgens zijn er 3 subgroepen gedefinieerd. De RCC-groep bevat alle patiënten (n = 260). Voor de CZS Hb en pNET groepen zijn er patiënten geselecteerd die op of voor de indexdatum een tumor van dat type hebben (gehad). Dit resulteert in een CZS Hb-subgroep van 228 patiënten en een pNET subgroep van 94 patiënten. Het farmacotherapeutische rapport gebruikt alleen data van de RCC-subgroep (welke net een iets andere subgroep lijkt te zijn). Data over tijd tot eerste, of latere operatie, ontwikkeling van metastases en overlijden worden gebruikt voor het model.

De registratiehouder heeft de VHL-NH studie gecorrigeerd om meer aan te sluiten bij de patiënten in de LS-004 studie danwel de geregistreerde indicatie. Dit gebeurt door:

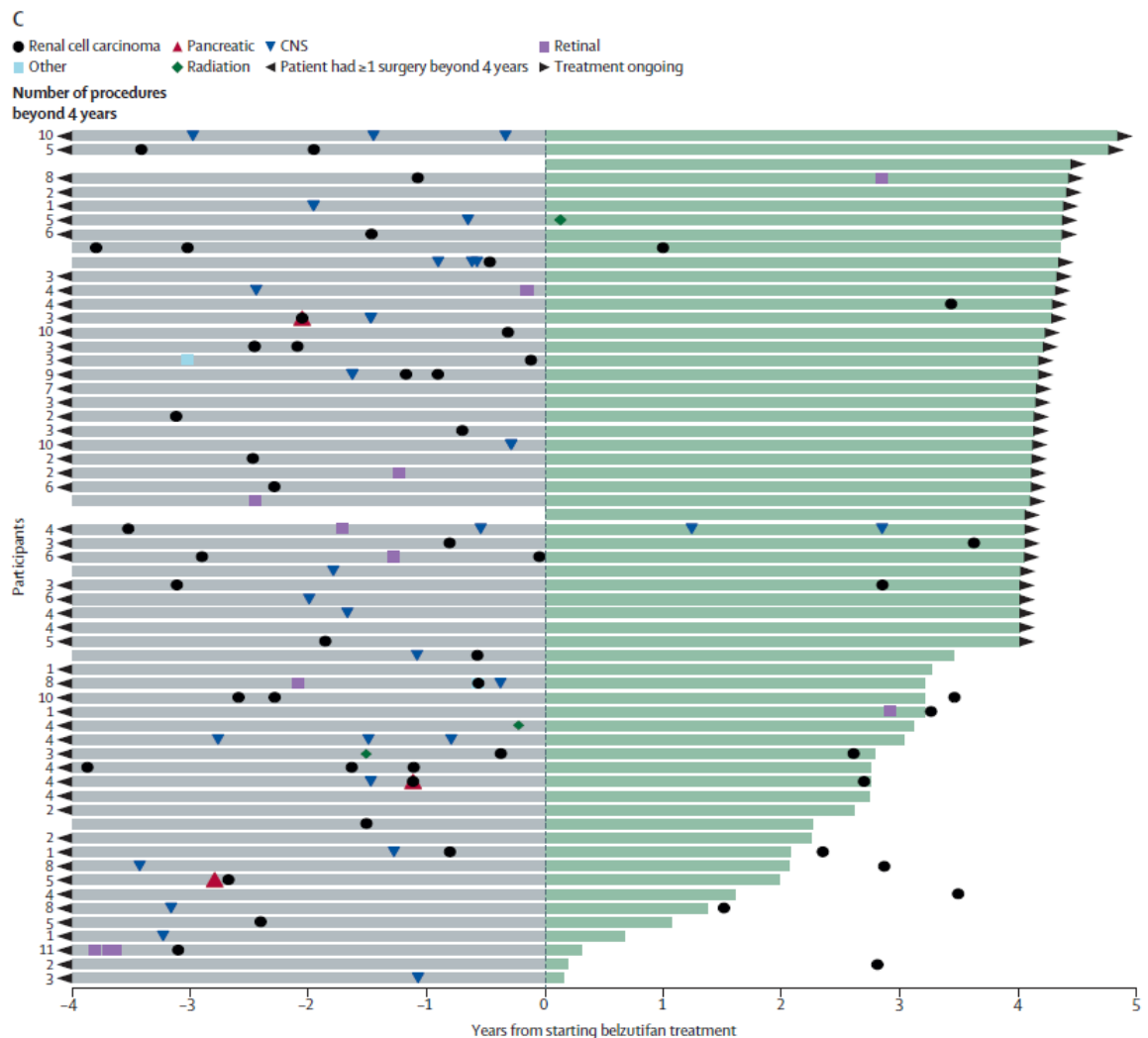
- 1) het matchen van de patiëntkenmerken (matching-adjusted-indirect-comparison, MAIC). Daarbij werden de kenmerken van de patiënten in de VHL-NH studie gewogen om meer overeen te komen met de patiëntkenmerken in de LS-004 studie. Het gaat om de volgende patiëntkenmerken: leeftijd, geslacht en het aantal lokale procedures in hetzelfde gebied als de huidige tumor (RCC, CZS Hb en pNET). Voor de RCC-subgroep is ook de tumorgrootte van de grootste RCC-tumor meegewogen. Vooral deze laatste twee factoren (aantal eerdere operaties en tumorgrootte) lijken van belang om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de geregistreerde indicatie rond 'ongeschikt voor een lokale procedure'.
- 2) correcties (op basis van expert opinie) door te voeren op de data van de VHL-NH studie, welke gebruikt worden voor de 'best ondersteunende zorg' arm van het model. Deze correcties zijn gedaan omdat er in de VHL-NH studie geen patiënten specifiek geselecteerd konden worden die niet geschikt waren voor een lokale procedure. Mogelijk zijn een deel van deze patiënten nog wel geschikt hiervoor. Een voorbeeld van een correctie is dat de kans op een operatie (zoals berekend op basis van de VHL-NH data) verlaagd wordt met 50%.

Tot slot heeft de registratiehouder aanpassingen doorgevoerd om te corrigeren voor het mogelijke verschil in geleverde zorg tussen de klinische studies en de Nederlandse behandelpraktijk ('RWE verfijning'). De registratiehouder stelt dat patiënten in de VHL-NH en LS004-studie waarschijnlijk een verhoogde standaard van zorg kregen – hoger dan in de Nederlandse behandelpraktijk. Doordat patiënten in de studies beter worden gemonitord, zouden er daarom ook eerder operaties volgen. De registratiehouder gebruikt de Optum-claims studie^[5-7] voor deze correcties. In deze studie zijn declaratiedata van VHL patiënten in de Verenigde Staten in de periode 2007-2020 onderzocht. Het is onbekend of deze data aansluiten bij het zorggebruik van Nederlandse VHL patiënten. De aanpassingen worden doorgevoerd in beide behandelarmen en zorgen ervoor dat de kans op een operatie lager wordt, en de kans op metastases juist hoger. Dit heeft invloed op zowel de kosten, maar ook met name de QALY's in het model. Deze aanpassingen zijn niet gevalideerd met Nederlandse VHL experts.

Voor wat betreft de verschuivingen van patiënten in de belzutifan-arm van het model, kon alleen de verschuiving van pre-operatie naar operatie op de klinische studie (LS-004)^[2] gebaseerd worden. In deze studie werden er in de RCC-subgroep (n=61) 17 operaties in 16 verschillende patiënten uitgevoerd; 3 operaties in 2 patiënten in de CZS Hb subgroep (n=50); en 0 operaties

in de pNET-subgroep (n=22), zie figuur 2. Latere operaties (tweede/derde) of metastases zijn in de studie niet geobserveerd. Dit betekent dat alle overige verschuivingen – naast pre-operatie naar operatie - gebaseerd zijn op aannames door de registratiehouder. Zo staat de kans op een eerste operatie vanuit de pre-operatie gezondheidstoestand model voor veel andere verschuivingen in het model. Dit geldt ook voor de kans op overlijden. Deze kans wordt voor alle drie de subgroepen (RCC, CZS Hb en pNET) gebaseerd op het effect van belzutifan op het uitstellen van operaties van CZS Hb. Het idee hierachter is dat CZS Hb een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit is vanwege het massa-effect op nabijgelegen gebieden.

Figuur 2. Verdeling van lokale procedures gerelateerd aan VHL (voor en na start met belzutifan)



Voor de 'best ondersteunende zorg-arm' in het model worden de verschuivingen grotendeels gebaseerd op de VHL-NH studie. Dit zijn de resultaten van de indirecte vergelijking, en waar relevant gecorrigeerd op basis van expert opinie. Daarnaast worden er voor de CZS Hb en pNET subgroep ook data van de pre-belzutifan-behandelperiode van de LS-004 studie gebruikt om de kans op operaties voor deze groepen te bepalen. Voor deze subgroepen konden deze data namelijk niet uit de VHL-NH studie gehaald worden (het was niet bekend wanneer patiënten in de VHL-NH studie precies een CZS Hb of pNET hadden). De kans op overlijden wordt wel voor alle groepen bepaald op basis van de VHL-NH studie. Voor de CZS Hb en pNET groep geldt echter dat het onduidelijk is of patiënten ten tijde van overlijden nog een tumor van dat type hadden.

4. Utiliteiten

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet verzameld in de LS-004 of de VHL-NH studie. De registratiehouder maakt daarom gebruik van de *QoL disease burden* studie (data niet gepubliceerd). Dit is een non-interventie, internationale, cross-sectionele studie met 220 volwassen patiënten (≥18 jaar) die gediagnosticeerd zijn met de ziekte van VHL en tumormanifestaties hebben in ten minste één van de volgende gebieden: nieren, hersenen, ruggenmerg, en/of pancreas. In deze studie zijn de kwaliteit van leven gegevens verzameld met de EQ-5D.

Er werd aangenomen dat de utiliteiten van de pre-operatie, operatie, en eventvrij-na-operatie gezondheidstoestanden gelijk zijn. De utiliteit van gemetastaseerde patiënten werd ook gebaseerd op de QoL disease burden studie, zie tabel 3.

Tabel 2: Overzicht van de utiliteiten op basis van respons.

Responsstatus	Utiliteiten (standaardfout)	Bronnen
Complete respons	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Partiële respons	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Stabiele ziekte	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Progressieve ziekte (RCC & pNET)	0,684 (0,037)	QoL disease burden studie
Progressieve ziekte (CZS Hb)	0,684 (0,037)	QoL disease burden studie

Tabel 3: Overzicht (gewogen) utiliteitwaarden geïmplementeerd in het model (exclusief correcties voor disutiliteiten).

	Belzutifan			Best ondersteunende zorg		
	RCC	CZS Hb	pNET	RCC	CZS Hb	pNET
Niet-gemetastaseerde gezondheidstoestanden (pre-operatie, operatie, event-vrij na operatie)						
	0,711	0,709	0,711	0,703	0,703	0,703
Gemetastaseerde gezondheidstoestand						
	0,570	0,570	0,570	0,570	0,570	0,570

In het model worden ook disutiliteiten toegepast. Het gaat om disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen en als gevolg van korte-termijn en lange-termijn complicaties na operaties. Het risico op complicaties is gebaseerd op de Optum-claims studie^[5-7] en de input van VHL-experts.

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.^[8] De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief. Dat betekent dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen. Er is door 5 Nederlandse artsen (VHL-experts) input gegeven omtrent het zorggebruik en de bijbehorende kosten voor Nederlandse patiënten met VHL.

6. Validatie

Belzutifan is het eerste geneesmiddel dat specifiek voor patiënten met VHL geregistreerd is. Er is daarom niet eerder een model ontwikkeld voor dit ziektegebied waarmee vergeleken kan

worden. De registratiehouder heeft op verschillende momenten input opgehaald bij experts. Dit zijn zowel gezondheidseconomen in het buitenland als 5 VHL-experts in Nederland (twee endocrinologen, een oftalmoloog, een neuroloog, en een uroloog). Het ging daarbij om input voor de modelstructuur, de inputgegevens omtrent bv. zorggebruik, de vergelijkbaarheid van Nederlandse patiënten ten opzichte van de studies en een deel van de modelvoorspellingen. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en *value of information (VOI)* analyses uitgevoerd die verplicht zijn volgens de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses van de registratiehouder het meest relevant:

- Scenario met kortere tijdshorizon, namelijk zo lang als de follow up van de LS-004 studie (5,84 jaar);
- Patiënten in de VHL-NH studie zijn mogelijk gezonder dan patiënten in Nederland die in aanmerking komen voor behandeling met belzutifan. Er konden in de VHL-NH studie namelijk niet specifiek patiënten geselecteerd worden die ongeschikt waren voor een lokale procedure. In de base-case worden hiervoor 7 correcties doorgevoerd op basis van input van 5 Nederlandse VHL-experts. In scenario's wordt de impact van deze correcties onderzocht.
- Scenario waarbij de transities tussen de gezondheidstoestanden niet verder zijn aangepast op basis van de Optum-database (met declaratie-data van patiënten in de Verenigde Staten). Deze aanpassing wordt 'RWE-verfijning' genoemd.
- Scenario waarbij het overlevingsvoordeel van belzutifan naar beneden wordt bijgesteld.
- Scenario's waarbij lagere doseringen van belzutifan worden gebruikt (80 of 40 mg ipv. 120 mg). Hierbij is alleen de prijs van belzutifan steeds aangepast, de effecten blijven gelijk.

Resultaten

1 Base case analyse

De registratiehouder rapporteert de resultaten apart per subgroep. De totale effecten staan weergegeven in tabel 4, de kosten in tabel 5, en de ICER en NMB in tabel 6.

De winst in QALY's is met name te zien in de pre-operatie gezondheidstoestand. Het uitstellen van de allereerste operatie is erg belangrijk voor de resultaten van het model. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van belzutifan. Dit is per patiënt voor de gehele behandelduur rond de €1 miljoen.

De probabilistische ICER van belzutifan in vergelijking met best ondersteunende zorg bedraagt (per gewonnen QALY) in de drie subgroepen: RCC: € 305.903; CZS Hb: € 297.523; pNET € 232.402. De deterministische ICER's bedragen: RCC: €301.562/QALY; CZS Hb: €294.588/QALY en pNET: €232.729/QALY.

De kans dat belzutifan kosteneffectief is in vergelijking met best ondersteunende zorg tegen een referentiewaarde van €80.000 is voor alle subgroepen nagenoeg 0%.

Tabel 4: Totale en incrementele gediscoteerde effecten, uitgedrukt in LY en QALY en gespecificeerd naar gezondheidstoestand.

	RCC-cohort			CZS Hb-cohort			pNET-cohort		
Levensjaren	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Pre-operatie	9,3 (7,16 - 12,04)	4,17 (3,05 - 5,95)	5,13 (4,11 - 6,09)	13,18 (10,98 - 15,89)	6,62 (5,02 - 8,65)	6,56 (5,96 - 7,24)	10,27 (8,19 - 13,03)	3,34 (2,03 - 5,56)	6,93 (6,16 - 7,47)
Operatie	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0,01 - 0,02)	0 (-0,01 - -0,01)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Eventvrij-na-operatie	2,74 (1,23 - 5,12)	2,53 (1,12 - 5,36)	0,21 (0,11 - -0,24)	2,49 (1,31 - 4,13)	3,22 (1,65 - 5,36)	-0,73 (-0,34 - -1,23)	0,09 (0,01 - 0,25)	0,09 (0,01 - 0,26)	0 (0 - -0,01)
Gemetastaseerde ziekte	4,28 (3,22 - 5,42)	5 (3,8 - 6,14)	-0,72 (-0,58 - -0,72)	2,69 (1,68 - 3,7)	3,65 (2,41 - 4,76)	-0,96 (-0,73 - -1,06)	4,69 (3,57 - 6,22)	5,93 (4,73 - 7,73)	-1,24 (-1,16 - -1,51)
Totaal	16,33 (11,61 - 22,59)	11,71 (7,97 - 17,46)	4,62 (3,64 - 5,13)	18,37 (13,97 - 23,73)	13,5 (9,09 - 18,79)	4,87 (4,88 - 4,94)	15,05 (11,77 - 19,5)	9,36 (6,77 - 13,55)	5,69 (5 - 5,95)
QALYs	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Pre-operatie	6,6 (5,07 - 8,51)	2,93 (2,12 - 4,17)	3,67 (2,95 - 4,34)	9,32 (7,74 - 11,25)	4,65 (3,5 - 6,1)	4,67 (4,24 - 5,15)	7,29 (5,75 - 9,33)	2,35 (1,43 - 3,93)	4,94 (4,32 - 5,4)
Operatie	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Eventvrij-na-operatie	1,93 (0,87 - 3,63)	1,78 (0,76 - 3,8)	0,15 (0,11 - -0,17)	1,75 (0,91 - 2,89)	2,27 (1,16 - 3,74)	-0,52 (-0,25 - -0,85)	0,06 (0,01 - 0,17)	0,06 (0,01 - 0,18)	0 (0 - -0,01)
Gemetastaseerde ziekte	2,46 (1,15 - 3,83)	2,87 (1,37 - 4,46)	-0,41 (-0,22 - -0,63)	1,55 (0,67 - 2,6)	2,1 (0,95 - 3,41)	-0,55 (-0,28 - -0,81)	2,69 (1,25 - 4,36)	3,41 (1,66 - 5,35)	-0,72 (-0,41 - -0,99)
Disutiliteit complicatie primaire tumor	-0,65 (-1,11 - -0,32)	-0,67 (-1,2 - -0,34)	0,02 (0,09 - 0,02)	-1,29 (-2,2 - -0,63)	-1,75 (-2,92 - -0,84)	0,46 (0,72 - 0,21)	-0,03 (-0,06 - 0)	-0,03 (-0,08 - 0)	0 (0,02 - 0)
Disutiliteit complicatie andere tumor	-0,63 (-1,06 - -0,32)	-0,59 (-0,97 - -0,33)	-0,04 (-0,09 - 0,01)	-0,68 (-1,06 - -0,41)	-0,73 (-1,15 - -0,45)	0,05 (0,09 - 0,04)	-1,13 (-1,78 - -0,65)	-1,31 (-2,02 - -0,78)	0,18 (0,24 - 0,13)
Disutiliteit bijwerkingen	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Disutiliteit mantelzorger	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Disutiliteit leeftijd	-0,67 (-1,08 - -0,37)	-0,37 (-0,62 - -0,2)	-0,3 (-0,46 - -0,17)	-0,88 (-1,37 - -0,51)	-0,51 (-0,85 - -0,28)	-0,37 (-0,52 - -0,23)	-0,55 (-0,86 - -0,31)	-0,23 (-0,4 - -0,12)	-0,32 (-0,46 - -0,19)
Totaal	9,06 (7,2 - 11,01)	5,96 (4,18 - 7,8)	3,1 (3,02 - 3,21)	9,77 (8,19 - 11,56)	6,04 (4,58 - 7,58)	3,73 (3,61 - 3,98)	8,34 (6,64 - 10,12)	4,25 (2,44 - 6,15)	4,09 (4,2 - 3,97)

Tabel 5: Gedisconteerde totale en incrementele kosten per kostencategorie

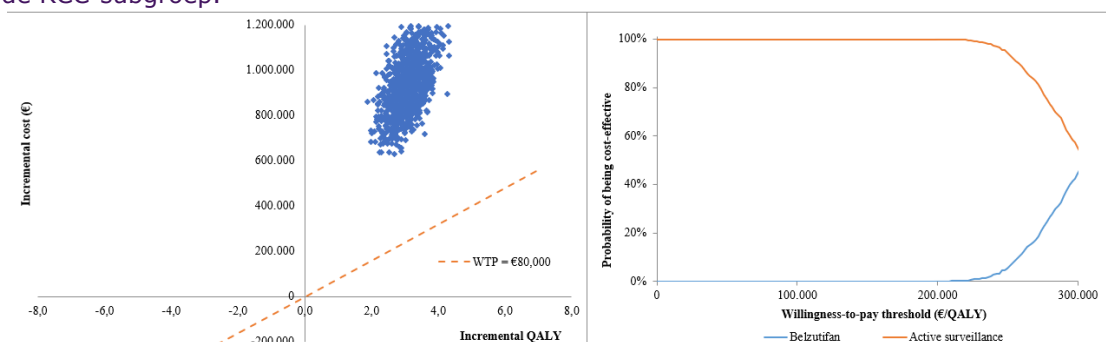
	RCC-cohort			CZS Hb-cohort			pNET-cohort		
	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Totale kosten	1.253.950 (1.006.169 – 1.594.864)	306.474 (267.261 – 350.443)	947.476 (738.908 – 1.244.421)	1.483.461 (1.196.107 – 1.884.569)	373.427 (315.377 – 438.886)	1.110.034 (880.730 – 1.445.683)	1.256.900 (1.008.507 – 1.592.176)	291.051 (250.071 – 341.833)	965.849 (758.436 – 1.250.343)
Kosten binnen gezondheidszorg	1.181.851 (874.096 – 1.592.595)	223.481 (162.610 – 299.956)	958.370 (711.486 – 1.292.639)	1.288.609 (952.224 – 1.739.579)	227.140 (155.714 – 315.307)	1.061.469 (796.510 – 1.424.272)	1.180.687 (882.234 – 1.589.044)	223.232 (167.853 – 293.225)	957.455 (714.381 – 1.295.819)
Initiële behandelkosten	958.430 (713.280 – 1.295.870)	0 (0 - 0)	958.430 (713.280 – 1.295.870)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	0 (0 - 0)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	974.887 (729.105 – 1.319.705)	0 (0 - 0)	974.887 (729.105 – 1.319.705)
Geneesmiddelkosten	958.430 (713.280 – 1.295.870)	0 (0 - 0)	958.430 (713.280 – 1.295.870)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	0 (0 - 0)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	974.887 (729.105 – 1.319.705)	0 (0 - 0)	974.887 (729.105 – 1.319.705)
Toedieningskosten	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Kosten vervolgbehandelingen	83.642 (59.504 – 108.170)	105.771 (79.549 – 132.602)	-22.129 (-20.045 – -24.432)	43.227 (26.916 – 59.900)	65.285 (42.631 – 87.700)	-22.058 (-15.715 – -27.800)	73.769 (55.151 – 91.057)	103.964 (85.771 – 123.652)	-30.195 (-30.620 – -32.595)
Geneesmiddelkosten	81.531 (58.246 – 104.986)	103.102 (77.896 – 128.635)	-21.571 (-19.650 – -23.649)	41.919 (26.205 – 57.811)	63.310 (41.511 – 84.625)	-21.391 (-15.306 – -26.814)	71.242 (53.591 – 87.088)	100.403 (83.489 – 118.228)	-29.161 (-29.898 – -31.140)
Toedieningskosten	2.111 (1.258 – 3.184)	2.669 (1.653 – 3.967)	-558 (-395 – -783)	1.308 (711 – 2.089)	1.975 (1.120 – 3.075)	-667 (-409 – -986)	2.527 (1.560 – 3.969)	3.561 (2.282 – 5.424)	-1.034 (-722 – -1.455)
Kosten van bijwerkingen	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)
Kosten voor operatie en complicaties van primaire tumor	22.064 (11.471 – 35.934)	25.651 (13.622 – 44.400)	-3.587 (-2.151 – -8.466)	13.599 (7.095 – 22.720)	20.499 (10.673 – 33.965)	-6.900 (-3.578 – -11.245)	776 (88 – 1.818)	1.052 (118 – 2.495)	-276 (-30 – -677)
Kosten voor operatie en complicaties van andere tumoren	11.701 (6.794 – 17.564)	12.671 (8.271 – 18.649)	-970 (-1.477 – -1.085)	31.876 (19.216 – 50.124)	40.184 (24.083 – 61.600)	-8.308 (-4.867 – -11.476)	362.71 (21.722 – 56.146)	52.666 (31.198 – 80.603)	-16.395 (-9.476 – -24.457)
Kosten zorggebruik	32.882 (25.151 – 42.054)	28.750 (21.709 – 36.924)	4.132 (3.442 – 5.130)	49.825 (35.815 – 67.977)	37.672 (28.578 – 50.101)	12.153 (7.237 – 17.876)	29.129 (22.005 – 38.081)	26.002 (19.646 – 34.753)	3.127 (2.359 – 3.328)
Kosten terminale levensfase	1.366 (1.179 – 1.517)	1.412 (1.277 – 1.538)	-46 (-98 – -21)	4.028 (3.261 – 4.667)	4.930 (4.205 – 5.546)	-902 (-944 – -879)	1.062 (922 – 1.188)	1.178 (1.074 – 1.288)	-116 (-152 – -100)
Kosten indirecte medische zorg	71.729 (56.693 – 91.434)	49.226 (38.182 – 65.843)	22.503 (18.511 – 25.591)	83.570 (67.411 – 103.375)	58.570 (45.544 – 76.395)	25.000 (21.867 – 26.980)	64.756 (53.217 – 80.997)	38.370 (30.046 – 50.434)	26.386 (23.171 – 30.563)
Patiënt- en familiekosten	56.352 (38.494 – 79.070)	62.693 (41.292 – 89.804)	-6.341 (-2.798 – -10.734)	180.101 (119.813 – 247.658)	125.521 (90.467 – 166.548)	54.580 (29.346 – 81.110)	45.468 (30.614 – 66.204)	52.682 (33.893 – 79.488)	-7.214 (-3.279 – -13.284)
Mantelzorgkosten	53.200 (36.185 – 74.957)	59.791 (39.246 – 85.932)	-6.591 (-3.061 – -10.975)	177.541 (118.145 – 244.023)	123.930 (89.460 – 164.245)	53.611 (28.685 – 79.778)	42.593 (28.553 – 62.304)	49.752 (31.884 – 75.315)	-7.159 (-3.331 – -13.011)
Reiskosten	3.152 (2.309 – 4.113)	2.902 (2.046 – 3.872)	250 (263 - 241)	2.560 (1.668 – 3.635)	1.591 (1.007 – 2.303)	969 (661 – 1.332)	2.875 (2.061 – 3.900)	2.930 (2.009 – 4.173)	-55 (52 – -273)
Kosten in andere sectoren	15.748 (11.875 – 20.426)	20299 (15728 - 25686)	-4.551 (-3.853 – -5.260)	14.753 (10.914 – 18.824)	20.766 (16.469 – 25.763)	-6.013 (-5.555 – -6.939)	15.373 (11.047 – 20.198)	15.138 (10.187 – 21.122)	235 (860 – -924)
Productiviteitsverliezen	15.748 (11.875 – 20.426)	20.299 (15.728 – 25.686)	-4.551 (-3.853 – -5.260)	14.753 (10.914 – 18.824)	20.766 (16.469 – 25.763)	-6.013 (-5.555 – -6.939)	15.373 (11.047 – 20.198)	15.138 (10.187 – 21.122)	235 (860 – -924)

Tabel 6: De ICER en NMB (met discontering).

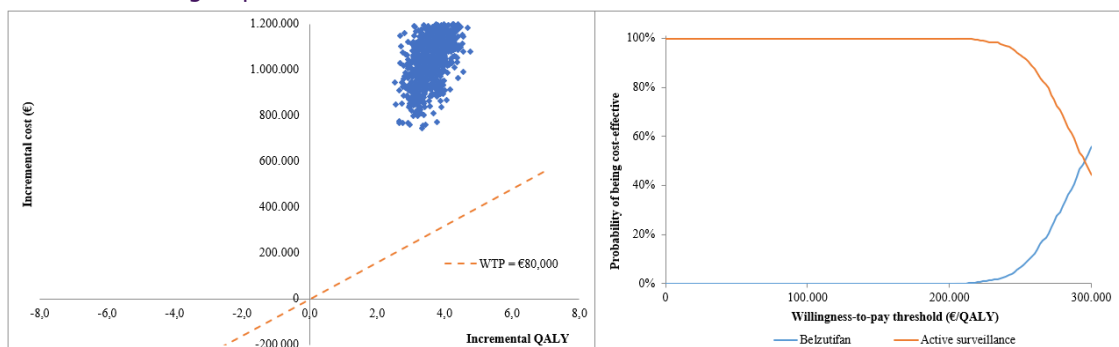
	RCC	CZS Hb	pNET
ICER deterministisch	€ 301.562	€ 294.588	€ 232.729
ICER probabilistisch	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.402
Net monetary benefit belzutifan	-€ 529.404	-€ 701.833	-€ 574.543
Net monetary benefit best ondersteunende zorg	€ 170.287	€ 109.727	€ 48.750

In figuur 3, 4 en 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven per subgroep.

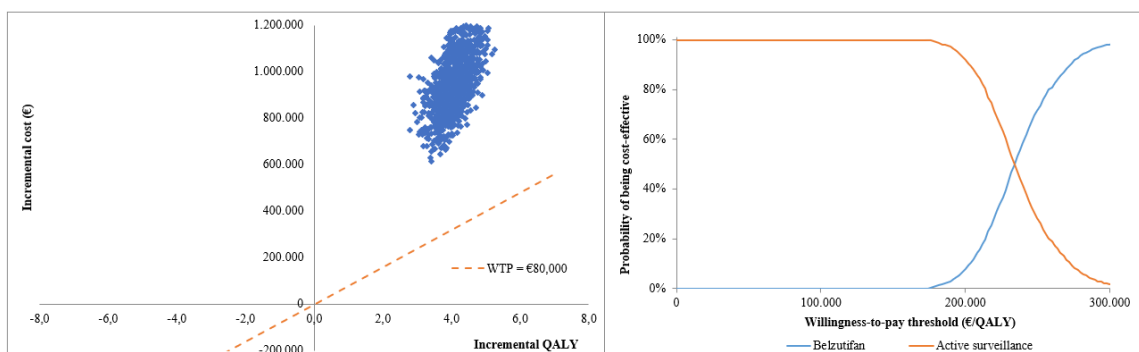
Figuur 3: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de RCC-subgroep.



Figuur 4: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de CZS Hb-subgroep



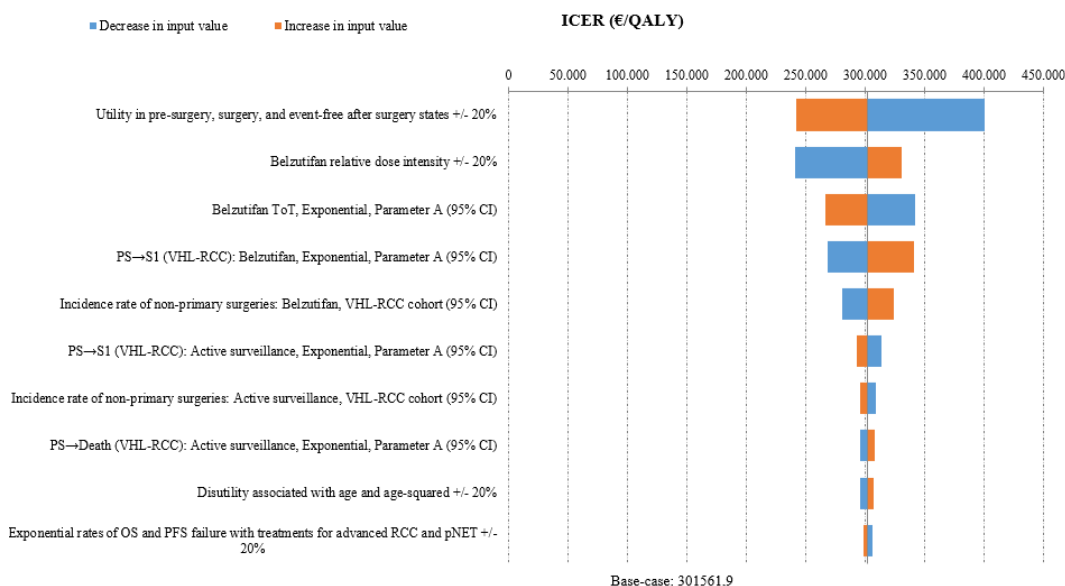
Figuur 5: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de pNET-subgroep.



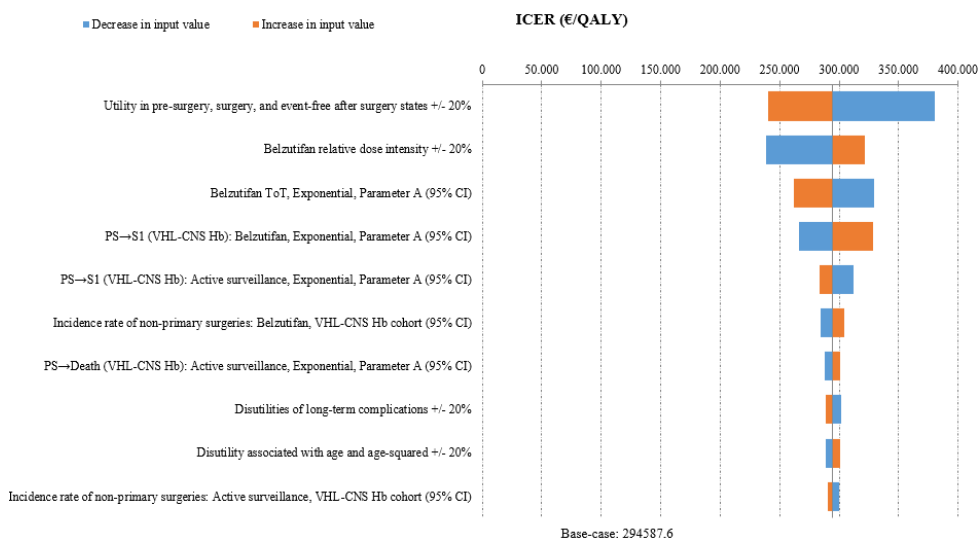
2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 6, 7 en 8 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De utiliteiten in de gezondheidstoestanden pre-operatie, operatie en eventvrij na operatie (voor al deze gezondheidstoestanden geldt dezelfde waarde), de relatieve dosisintensiteit en tot slot de behandelduur hebben de grootste invloed op de ICER.

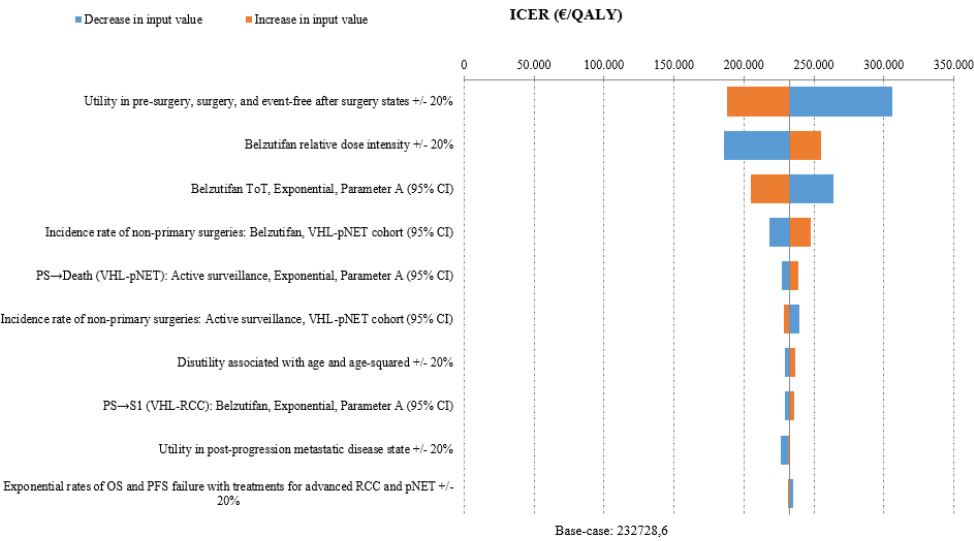
Figuur 6: Tornado diagram, RCC-subgroep



Figuur 7: Tornado diagram, CZS Hb-subgroep



Figuur 8: Tornado diagram, pNET-subgroep.



3. Scenarioanalyses

Zie tabel 7 voor de scenarioanalyses die het Zorginstituut relevant acht.

Tabel 7: Meest relevante scenarioanalyses volgens het Zorginstituut.

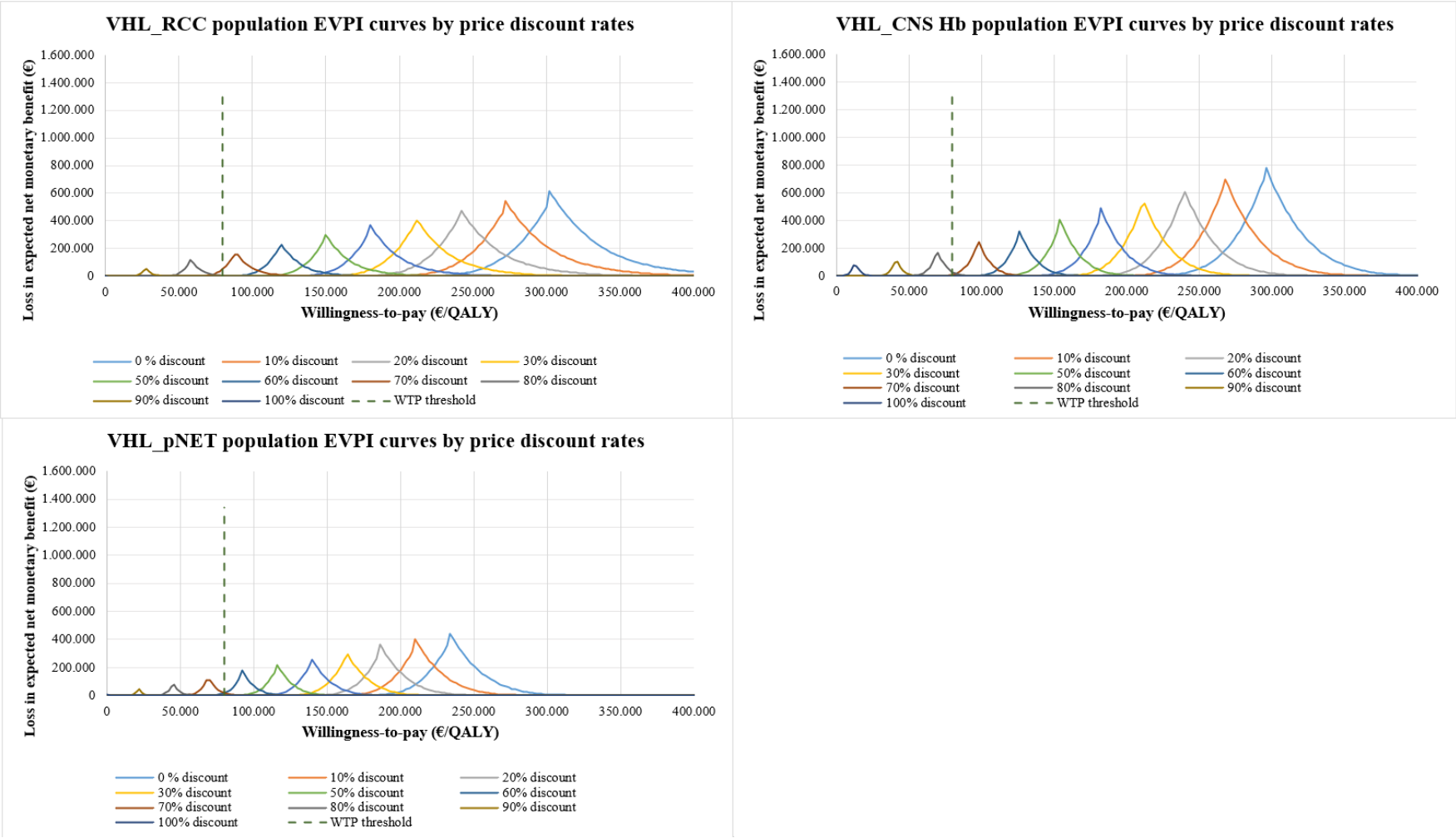
Scenario	ICER		
	RCC	CZS Hb	pNET
Base case	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.402
Kortere tijdshorizon (follow-up LS004 (5,84 jaar)	€ 1.001.747	€ 961.473	€ 491.534
Geen enkele aanpassing van de VHL-NH studie op basis van expert opinie	€ 340.229	€ 284.251	€ 244.148
In de scenario's hieronder wordt steeds één aanpassing van de VHL-NH studie op basis van expert opinie genoemd die in dat scenario verwijderd wordt uit het model:			
1 Lager risico op gelokaliseerde procedure in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 306.837	€ 279.243	€ 232.103
2 Maximaal 1 pNET-operatie in het model	€ 305.338	€ 297.931	€ 228.822
3 Groter risico op ontwikkelen metastases in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 341.368	€ 297.523	€ 253.674
4 Groter risico op overlijden als gevolg van operatie in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 302.938	€ 289.624	€ 228.320
5 - Patiënten ontwikkelen diabetes type I na pNET-operatie	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.470
6 - Patiënten zijn immuun-gecompromitteerd na	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.506

pNET-operatie			
7 - Groter risico op perioperatief overlijden in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 306.706	€ 297.849	€ 232.420
Geen aanpassingen basis van de Optum-database (geen 'RWE verfijning').	€ 406.665	€ 341.024	€ 346.939
Gebruik van 80 mg dosering	€ 222.712	€ 220.950	€ 168.309
Gebruik van de 40 mg dosering	€ 109.682	€ 116.912	€ 81.226
Scenario waarbij het overlevingsvoordeel van belzutifan naar beneden wordt bijgesteld (ongeveer 20% vermindert).	€ 330.728	€ 344.359	€ 242.774

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en ook de populatie EVPI bedragen in alle subgroepen €0. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER zeer beperkt is. Het is namelijk erg duidelijk dat de behandeling met belzutifan niet in de buurt komt van een kosteneffectieve behandeling. In figuur 9 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van prijskorting van 0%-100%.

Figuur 9: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting, voor de 3 subgroepen apart



Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Deze bijlage bevat een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën: PICOTS, modelstructuur, verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden, utiliteiten, kosten, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten. Per discussiepunt wordt aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

1. PICOTS

Major

- Het Zorginstituut maakt zich zorgen over de representativiteit van de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studies voor de Nederlandse praktijk. Er is namelijk onzekerheid over of patiënten in LS-004 en VHL-NH daadwerkelijk ongeschikt waren voor een lokale procedure. 'Ongeschikt zijn voor een lokale procedure' was namelijk geen specifiek inclusie criterium in deze studies. Het Zorginstituut acht dat deze onzekerheid voor LS-004 minder groot is dan voor de VHL-NH. Door de EMA is hier in een extra analyse naar gekeken. In de EPAR van belzutifan staat aangegeven dat lokale therapie voor de patiënten in LS-004 niet meer wenselijk of mogelijk was vanwege het hoge risico op morbiditeit. Deze analyse lijkt op basis van de RCC gedaan te zijn. De beroepsgroep in Nederland heeft ook aangegeven dat zij van mening is dat patiënten in de LS-004 sterk representatief zijn voor patiënten die in Nederland behandeld (zullen gaan) worden – en die dus niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Daarbij speelt met name de voorgeschiedenis van de patiënt een rol, zoals het aantal eerdere operaties op de tumorlocatie. Patiënten in LS-004 hebben daarnaast tumoren op verschillende locaties, wat volgens de beroepsgroep duidt op patiënten met vergevorderde ziekte. De LS-004 studie wordt door het Zorginstituut als voldoende representatief gezien voor de patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld gaan worden. Voor wat betreft VHL-NH is de situatie onduidelijker. Middels een MAIC zijn de patiënten in VHL-NH gematcht aan patiënten in de LS-004. Daarbij is onder andere gematcht op het aantal eerdere operaties op dezelfde tumorlocatie. Doordat patiënten (gemiddeld genomen) al verschillende operaties hebben gehad op dezelfde tumorlocatie, lijken ze daardoor minder geschikt voor een nieuwe lokale procedure. Voor de VHL-NH zijn echter geen aanvullende analyses uitgevoerd door de EMA, zoals bij LS-004. Concluderend: er kan niet met zekerheid gesteld worden dat er in zowel LS-004 als VHL-NH echt sprake is van een rug-tegen-de-muursituatie zoals de geregistreerde indicatie schetst. Deze onzekerheid is voor de LS-004 studie echter kleiner dan de VHL-NH studie. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden.
- Het is voor het Zorginstituut onduidelijk welke patiënten er precies zijn geselecteerd uit de VHL-NH studie voor gebruik in het model. Het gaat specifiek om patiënten met een tumor van > 3 cm bij inclusie. Daarvan is het onduidelijk of zij zijn geëxcludeerd indien zij een operatie hadden na ofwel 60 dagen ofwel na 6 maanden. De registratiehouder geeft hierover tegenstrijdige informatie in een technisch rapport vs. het ingediende FE rapport. Volgens het Zorginstituut is dit een belangrijk punt omdat juist de tijd tot eerste operatie zo'n cruciaal onderdeel is van het model – en dit sterk beïnvloed wordt door de in- en exclusiecriteria.

Minor

N.v.t.

2. Modelstructuur

Major

- Het Zorginstituut oordeelt dat het model van de registratiehouder onvoldoende transparant is. Aannames stapelen zich op, waardoor het individuele effect van deze aannames niet goed beoordeeld kan worden. Het model is niet zo gemaakt dat het Zorginstituut hier eenvoudig zelf aanpassingen aan kan doen, waarbij het niet duidelijk is in welke richting en mate de effecten van aanpassingen zich zullen voordoen.

Minor

- De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een simpelere modelstructuur op te stellen. De registratiehouder oordeelt dat een simpeler model onvoldoende recht zou doen aan de waarde van belzutifan. De huidige modelstructuur bevat relatief veel gezondheidstoestanden met bijbehorende transitiekansen, die vervolgens bepaald moeten worden. Voor veel van deze transitiekansen zijn geen data voorhanden om deze te informeren. 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.
- Omdat de registratiehouder geen aangepaste modelstructuur heeft ingediend, beoordeelt het Zorginstituut de originele modelstructuur op methodologische validiteit.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- Het Zorginstituut acht de onzekerheid rondom de transitiekansen in het model zeer groot. Deze onzekerheid wordt veroorzaakt door zowel de beperkte beschikbaarheid van gegevens als de moeilijk interpreteerbare omvang van het behandeldeffect. Het Zorginstituut is wel voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan bij het stoppen van tumorgroei of het verkleinen van tumoren bij patiënten met VHL. Ook acht het Zorginstituut het aannemelijk dat dit leidt tot uitstel van mogelijk functie verliezende operaties, op basis van de beschikbare studiegegevens en expertopinions. De omvang van dit effect blijft echter moeilijk vast te stellen. De registratiehouder heeft hiervoor een indirecte vergelijking uitgevoerd tussen de LS-004 en VHL-NH studie en gebruikt hiervoor een MAIC. Daarbij kon echter niet op alle relevante patiëntkenmerken (zoals gedefinieerd door klinische experts geraadpleegd door de registratiehouder) gematcht worden, zoals bijvoorbeeld VHL type. Dit kwam met name doordat individuele patiëntgegevens uit de VHL-NH studie ontbraken (die wel beschikbaar waren voor LS-004). De beroepsgroep heeft ook bij het Zorginstituut aangegeven dat de aanwezigheid van tumoren op verschillende locaties (binnen één patiënt) een belangrijke factor is als het gaat om de ernst van de ziekte. Dit punt is ook niet meegenomen in de MAIC. Het blijft daarom onzeker of de populaties voldoende vergelijkbaar zijn en of het waargenomen effect het gevolg is van de behandeling of van verschillen tussen de populaties. Naast de MAIC, zijn er op basis van expert input nog verdere aanpassingen gedaan, zoals het toepassen van HR's op de kans op een operatie of overlijden. Deze aanpassingen zijn opgesteld door een enkele klinische expert in het Verenigd Koninkrijk, en ter validatie voorgelegd aan 5 Nederlandse VHL experts. Dit geeft veel onzekerheid: expert opinie geldt als een lage vorm van bewijs in een economische evaluatie. Uit aangeleverde scenarioanalyses waarbij deze aanpassingen bv. geheel worden verwijderd uit de analyse blijkt dat de ICER in de ene subgroep (RCC) stijgt met ruim €30.000, terwijl hij in de andere subgroep juist daalt (CZS Hb). Een volgende onzekerheid betreft de beperkte hoeveelheid data die beschikbaar is als input voor het model. Zo is er vanuit de LS-004 studie alleen data beschikbaar over de tijd tot eerste operatie voor de belzutifan-arm. De overige transitiekansen, bijvoorbeeld rond het ontwikkelen van metastases, de kans op een volgende operatie, en de kans op overlijden zijn allemaal gebaseerd op aannames omdat deze niet zijn geobserveerd in de klinische studies. Dit zorgt voor zeer veel onzekerheid.
- De resultaten van het model tonen gemiddeld ongeveer een winst in 5 extra levensjaren (afhankelijk van de subgroep) door inzet van belzutifan. Er is echter niet aangetoond dat

belzutifan het leven kan verlengen. De overlevingswinst is gebaseerd op een indirecte vergelijking, aangevuld met veel aannames over een verwachte overlevingswinst door belzutifan. Het Zorginstituut is daarom uitermate onzeker over deze overlevingswinst en heeft grote twijfels over de hoogte van de ICER die hieruit voortvloeit. De beroepsgroep acht het waarschijnlijk dat belzutifan kan zorgen voor een verbetering van de overleving in patiënten met ver gevorderde VHL. Belzutifan kan volgens hen RCC metastases voorkomen, wat een belangrijke factor is in de overleving van de patiënt. Het Zorginstituut erkent dat het klinisch plausibel lijkt dat het risico op metastasen wordt verlaagd wanneer de hoeveelheid tumoren en het tumoroppervlakte slinkt door toepassing van belzutifan. Omdat metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb de belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn, vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden, aannemelijk dat belzutifan ook het risico op overlijden kan verminderen. Hoewel overlevingswinst dus aannemelijk lijkt, blijft dit een erg onzeker punt. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een scenarioanalyse aan te leveren zonder overlevingsvoordeel door belzutifan. Wel zijn er scenarioanalyses aangeleverd waarbij het overlevingsvoordeel gedeeltelijk verminderd wordt. Het scenario met het minste overlevingsvoordeel (3,72 jaar in de RCC-subgroep – t.o.v. 4,62 in de base-case) levert een ICER op van € 330.728 (t.o.v. €305.903 in de base-case). Het Zorginstituut vindt deze overlevingswinst nog steeds te optimistisch op basis van de op dit moment beschikbare gegevens. Bovendien heeft de registratiehouder geen gehoor gegeven aan het nadrukkelijke verzoek van het Zorginstituut om een analyse zonder overlevingswinst door belzutifan aan te leveren. De grote geschatte overlevingswinst zorgt mogelijk voor een te gunstige ICER.

- Voor de CZS Hb en pNET subgroepen kon voor de transitiekans van 'tijd tot operatie' voor de best ondersteunende zorg-arm geen data uit de VHL-NH studie gebruikt worden. Daarom is de pre-behandelperiode van LS-004 hiervoor gebruikt. Het is echter niet duidelijk of de patiënten in de pre-behandelperiode van LS-004 ook geclassificeerd konden worden als 'niet geschikt voor een lokale procedure'. VHL-patiënten worden over het algemeen goed gemonitord waardoor tumoren, indien nodig én mogelijk, direct verwijderd kunnen worden. Het is daardoor niet goed vast te stellen of deze pre-belzutifan periode echt gelijk staat aan de post-belzutifan periode waarin patiënten dus een tumor hadden, geen lokale procedure gepland hadden, maar naar mening van de EMA wel een behandeling nodig hadden. Het Zorginstituut verwacht dat deze onzekerheid mogelijk voor een te lage ICER zorgt: patiënten waren in de pre-belzutifan periode mogelijk meer geschikt voor operaties, met een (te) hoge transitiekans naar operatie (veel hoger dan bij belzutifan) als gevolg. Met andere woorden: het is onduidelijk of er in de pre-behandelperiode wel sprake was van een rug-tegen-de-muursituatie. Deze onzekerheid kan door een gebrek aan data op dit moment niet weggenomen worden.
- Gerelateerd aan het punt hierboven geldt dat het Zorginstituut ook twijfelt aan de belzutifan data in deze twee subgroepen. Uit de LS-004 studie zijn patiënten geselecteerd met naast een RCC ook een CZS Hb of pNET. Op basis hiervan zijn de CZS Hb en pNET subgroepen gevormd. Het is echter onduidelijk of patiënten voor deze tumoren (CZS Hb en pNET) ook als 'ongeschikt voor een lokale procedure' konden worden geclassificeerd. Mogelijk waren zij alleen voor een nieuwe RCC procedure ongeschikt. Volgens het Zorginstituut geldt daarom dat de RCC-subgroep meer robuuste resultaten laat zien. Deze onzekerheid omtrent de CZS Hb en pNET subgroepen kan niet weggenomen worden, en ook niet goed onderzocht worden met de beschikbare data.
- De registratiehouder beschrijft in zijn rapport in paragraaf 3.2.1.1.4 dat de frequenties van routinematige beeldvormingsprocedures en chirurgische ingrepen van de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studie waarschijnlijk niet representatief zijn voor de zorg in de (Nederlandse) praktijk. In de praktijk is de monitoring van patiënten (en dus het ziekteverloop) volgens de registratiehouder waarschijnlijk minder frequent, wat de registratiehouder onderbouwt met declaratiegegevens van patiënten in de Verenigde Staten (VS). Het model is vervolgens hierop aangepast ('RWE verfijning'). Deze RWE verfijning heeft de registratiehouder niet gevalideerd met Nederlandse experts. Het Zorginstituut heeft juist van de beroepsgroep vernomen dat de actieve surveillancede van VHL-patiënten in Nederland erg goed is, en suggereerde zelfs dat deze beter zou zijn dan in de VS – een aanpassing zoals de registratiehouder heeft doorgevoerd is daarom mogelijk helemaal niet

op zijn plaats. De registratiehouder heeft verschillende scenarioanalyses uitgevoerd waarbij deze RWE verfijning is aangepast. Het helemaal weglaten van deze RWE verfijning zorg in de RCC-subgroep voor een stijging van meer dan €100.000 van de ICER. Dit is het gevolg van een verlaging van de incrementele QALY's en een verhoging van de incrementele kosten. Het Zorginstituut vindt deze RWE verfijning zeer twijfelachtig, helemaal nu de enorme impact van deze aanpassing inzichtelijk is gemaakt door de registratiehouder. Volgens het Zorginstituut dient deze RWE verfijning uit de base-case analyse gehaald te worden.

Minor

- In de gemetastaseerde gezondheidstoestand gebruikt de registratiehouder data over de effectiviteit en duur (welke van invloed is op de kosten) van behandelingen die gegeven worden aan patiënten zonder VHL. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om patiënten met RCC, maar zonder VHL. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk in hoeverre de gegevens van deze patiënten representatief zijn voor wat bij VHL patiënten verwacht kan worden. De registratiehouder geeft aan dat er voor de subgroep met pNET meer onzekerheid geldt dan bij de subgroep met RCC. Dit heeft te maken met het onderliggende oncologische mechanisme. Op dit moment zijn er geen alternatieve gegevens beschikbaar om het model op dit punt te kunnen verbeteren.

4. Utiliteiten

Major

- In de LS-004 is geen kwaliteit van leven informatie verzameld. Hiervoor ontbreekt volgens het Zorginstituut een deugdelijke uitleg. Kwaliteit van leven is volgens Nederlandse VHL-experts juist een belangrijke uitkomst bij deze patiënten. Het is volgens het Zorginstituut betreurenswaardig dat deze informatie niet is verzameld. In het model wordt de kwaliteit van leven gebaseerd op de QoL disease burden studie. Dit zorgt voor onzekerheid in de resultaten omdat de patiënten in de QoL disease burden studie niet goed overeenkomen met de patiënten in LS-004. Het belangrijkste punt daarbij is dat patiënten in de QoL studie niet allen voldeden aan het criterium van 'ongeschikt voor een lokale procedure' terwijl je zou kunnen beredeneren dat wanneer een patiënt het punt heeft bereikt niet meer in aanmerking te komen voor een lokale procedure, dit invloed heeft op de kwaliteit van leven. Het is onzeker of en hoe groot deze invloed is. Het tornado-diagram laat zien dat de utiliteiten de grootste bron van onzekerheid zijn in het model. Volgens het Zorginstituut is het ontbreken van goede gegevens op dit punt dan ook een ernstige tekortkoming van de analyse, met mogelijk grote impact op de resultaten.

Minor

N.v.t.

5. Kosten

N.v.t.

6. Validatie

Major

N.v.t.

Minor

- Het Zorginstituut vermoedt dat er een dubbeltelling plaatsvindt op het gebied van de utiliteiten. Zo worden er bijvoorbeeld disutiliteiten gerekend vanwege chronische complicaties na een operatie. Deze worden toegepast op de utiliteiten van patiënten met gemetastaseerde ziekte (zoals gemeten in de QoL disease burden studie). Het is echter denkbaar dat de patiënten met metastases in deze studie reeds soortgelijke chronische complicaties hadden. Omdat de patiënten die behandeld zullen worden met belzutifan geclassificeerd worden als inoperabel is het aan de andere kant wel denkbaar dat zij meer

complicaties ervaren dan 'de gemiddelde VHL patiënt.' Er zijn geen gegevens voorhanden om duidelijkheid te geven op dit punt. Omdat de invloed van disutiliteiten een vergelijkbaar effect in beide behandelarmen lijkt te hebben – in ieder geval voor de RCC-subgroep – is de impact op de ICER in deze groep klein.

7. Onzekerheidsanalyses

Major

N.v.t.

Minor

- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht een scenarioanalyse aan te leveren waarbij alle patiënten na 6 maanden de behandeling met belzutifan staken. Deze analyse is niet aangeleverd. Volgens het Zorginstituut was het interessant geweest om inzicht in deze resultaten te verkrijgen maar ziet dit nu niet als een belangrijke tekortkoming.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

Major

N.v.t.

Minor

- De geschatte incrementele *life years* voor de CZS Hb-subgroep lijkt niet in het genoemde betrouwbaarheidsinterval te liggen. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan. Omdat het Zorginstituut de nadruk legt op de analyse voor de RCC-subgroep, wordt dit nu niet als een belangrijke tekortkoming gezien.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

Hieronder staan major discussiepunten die het Zorginstituut eerder had geïdentificeerd, maar die inmiddels door de registratiehouder voldoende zijn geadresseerd en daardoor geen onzekerheid meer vormen in de kosteneffectiviteitsanalyse.

- Het Zorginstituut was benieuwd of er nog langetermijndata komen van de LS-004 studie. De registratiehouder geeft aan dat er een real-world evidence (RWE) studie loopt, de LITESPARK-026, waarvoor in meerdere landen additionele data wordt verzameld.
- Het Zorginstituut was kritisch op de aanpak rond het gebruik van kwaliteit van leven gegevens in het model. De registratiehouder gebruikte data van een studie bij patiënten met RCC die na een nefrectomie ziektevrij zijn om de utiliteit voor 'complete response' te bepalen. Dit vond het Zorginstituut niet passend. Ook leek de manier voor het bepalen van de utiliteit in de gemetastaseerde toestand niet valide. Het model is op deze punten nu aangepast. Daarbij wordt enkel en alleen gebruik gemaakt van de QoL disease burden studie en worden de juiste gegevens daaruit geselecteerd.
- De registratiehouder had de kosten van vervolghandelingen in het rapport onjuist overgenomen uit het model, dit is nu aangepast.
- Het Zorginstituut twijfelde aan de operationele validiteit van het model, namelijk of het model wel evenveel lokale procedures voorspelde als dat er in de klinische studie werden geobserveerd. De registratiehouder heeft dit nu toegelicht en het Zorginstituut heeft er vertrouwen in dat dit klopt. De verwarring ontstond door de verschillende correcties die de registratiehouder uitvoert op de studiedata om deze meer in lijn te brengen met de Nederlandse behandelpraktijk.
- Het Zorginstituut constateerde dat de visuele weergave van de 'tijd tot operatie curve' geen exponentieel verloop liet zien. De registratiehouder heeft nu toegelicht waarom dit zo is: er wordt namelijk een correctie doorgevoerd op het gebied van *treatment waning*. Het Zorginstituut accepteert deze uitleg maar stelt wel vast dat het model op dit punt weinig transparant is, en het lastig is om het model op dit punt goed te doorgronden.

- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht de gevoeligheidsanalyses na te kijken en enkele scenarioanalyses toe te voegen. Naast de opmerkingen die hierboven in het discussiegedeelte reeds genoemd staan, zijn overige punten allemaal opgepakt door de registratiehouder. Dit betreft bijvoorbeeld het toevoegen van enkele parameters aan de gevoeligheidsanalyses en de scenario's rond de aangepaste dosering en 'RWE verfijning'.

Referenties

1. Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). SmPC belzutifan (Welireg). 2024. Via
2. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2025 via 10.1016/S1470-2045(25)00099-3.
3. Linehan WM, Pinto CA, Liu Y, et al. Longitudinal Evaluation of Clear-cell Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *Eur Urol* 2025 via 10.1016/j.eururo.2025.03.002.
4. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1133-44. via 10.1016/S1470-2045(22)00487-9.
5. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and economic burden of Von Hippel-Lindau Disease-associated central nervous system hemangioblastomas and pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 73. via 10.1186/s13023-024-03060-w.
6. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and Economic Burden of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21: 238-47. via 10.1016/j.clgc.2022.12.008.
7. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Disease Monitoring and Treatment Patterns of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2025: 102349. via 10.1016/j.clgc.2025.102349.
8. Zorginstituut Nederland (ZIN). Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2024). 2024. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
9. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2014; 120: 1055-62. via 10.3171/2014.1.JNS131431.

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 niercelfcarcinoom (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 ziektelast, 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.



Farmacotherapeutisch rapport belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 21 juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
1.2.4	Populatie en vergelijkende behandeling	13
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	15
2.1	Vraagstelling	15
2.1.1	PICO	15
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	15
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	16
2.2	Zoekstrategie	19
2.3	Selectiecriteria	19
3	Resultaten	20
3.1	Resultaten literatuursearch	20
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	20
3.2.1	LS-004	20
3.2.2	VHL-NH	21
3.2.3	Indirecte vergelijking	22
3.2.4	Vergelijkbaarheid studiepopulaties	22
3.2.5	Vergelijking Nederlandse praktijk	23
3.3	Gunstige effecten interventie	23
3.3.1	Overleving	23
3.3.2	Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen	24
3.3.3	Uitstellen en voorkomen lokale procedures	25
3.3.4	Kwaliteit van leven	26
3.3.5	Overige overwegingen	27
3.4	Ongunstige effecten	30
3.4.1	Overige overwegingen	30
3.5	Ervaring	31
3.6	Toepasbaarheid	31
3.7	Gebruiksgemak	31
4	Eindbeoordeling	32
4.1	Bespreking relevante aspecten	32
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	32
4.1.2	Medische argumenten	32
4.1.3	Argumenten voor passend onderzoek	32
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	33
4.1.5	Veiligheidsargumenten	34
4.1.6	Retinaal Hb	34
4.1.7	Overige argumenten	35

4.1.8	Afweging relevante aspecten	35
4.2	Eindconclusie	36

5	Farmacotherapeutisch Kompas	37
5.1	Oud advies	37
5.2	Nieuw advies	37

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) 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. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Op basis van de beschikbare gegevens is de omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten echter zeer onzeker. Bijlage 1: Zoekstrategie

37

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

39

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

40

Bijlage 4: Baselinetabel

41

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

43

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

45

Literatuur

47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BOR	Beste objectieve respons
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
CT	Computertomografie
CZS Hb	Hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel
DFS	Ziektevrije overleving (<i>disease-free survival</i>)
DOR	Duur van respons (<i>duration of response</i>)
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ELST	<i>Endolymphatic sac tumor</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL 5-dimension questionnaire</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemangioblastoom
HIF-2α	Hypoxie-induceerbare factor 2 alfa
HR	<i>Hazard ratio</i>
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie (<i>independent review committee</i>)
ITC	<i>Indirect treatment comparison</i>
IQR	Interkwartielafstand (<i>interquartile range</i>)
LGR	Lineaire groeisnelheid (<i>linear growth rate</i>)
LS-004	LITESPARK-004
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MDO	Multidisciplinair overleg
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>

NB	Niet bereikt
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
ORR	Objectieve responsratio
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
pNET	Neuro-endocriene tumor in de pancreas
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RCC	Niercelcarcinoom (<i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (<i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatief risico
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
SWP	Stand van de wetenschap en praktijk
TKI	Tumorkinaseremmer (<i>tumor kinase inhibitor</i>)
TTR	Tijd tot respons
TTS	Tijd tot operatie (<i>time to surgery</i>)
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHL	Ziekte van Von Hippel-Lindau
VHL-NH	<i>VHL Natural History</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Belzutifan is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

VHL is een zeldzame erfelijke ziekte waarbij patiënten in de loop van hun leven meestal goedaardige, en soms kwaadaardige tumoren ontwikkelen in met name bloedrijke weefsels. Patiënten met VHL hebben door een genetische afwijking een verhoogde aanmaak van bloedvaten en tumorgroei. Deze tumoren kunnen verschillende organen aantasten en de kwaliteit van leven aanzienlijk verminderen. Doordat VHL-patiënten jaarlijks preventief worden gecontroleerd, worden nieuwe tumoren vaak tijdig opgemerkt en (deels) verwijderd. De tumoren kunnen door middel van lokale procedures worden behandeld. Hieronder vallen behandelingen waarmee de tumor wordt verwijderd of gereduceerd zoals ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. Door de introductie van deze preventieve controles en het verwijderen van tumoren is de levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt tussen de 60-70 jaar.

De belangrijkste doodsoorzaken zijn uitzaaiingen van nierkanker en complicaties van tumoren in het centrale zenuwstelsel. Lokale procedures kunnen leiden tot verlies van orgaanfunctie of neurologische schade, soms met levenslange gevolgen zoals dialyse. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures bestaat er een grote *unmet medical need*. Bij verdere tumorgroei kunnen zij alsnog een ingrijpende behandeling nodig hebben, met risico op functieverlies, verminderde kwaliteit van leven, of overlijden.

Belzutifan is het eerste geneesmiddel wat specifiek aangrijpt op het mechanisme wat de ziekte veroorzaakt en de vorming van nieuwe bloedvaten remt of voorkomt en de tumorgroei kan remmen. Uit de belangrijkste studie blijkt belzutifan een groot effect te hebben op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij een deel van de patiënten verdwijnen tumoren in zijn geheel. Belzutifan kan de noodzaak voor een lokale procedure uitstellen. Ook houdt het effect van belzutifan lang aan. Directe data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, ontbreken en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreurenswaardig bij deze aandoening. De exacte omvang van het effect van belzutifan op het krimpen van de tumor en het uitstellen of voorkomen van een lokale procedure is door de indirecte vergelijking met een historisch cohort echter zeer onzeker. Het Zorginstituut vindt het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties en het voorkomen of verminderen van orgaanschade, symptomen, en metastasen. Het Zorginstituut vindt het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan het risico op overlijden kan verminderen. Gebruik van belzutifan leidt bij bijna elke patiënt tot bijwerkingen, maar deze zijn vaak goed te behandelen. Omdat belzutifan de potentie heeft om het verlies van orgaanfuncties en de daarmee samenhangende morbiditeit te voorkomen of te vertragen bij VHL-patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures, kan belzutifan de *unmet medical need* van deze patiënten verminderen. Hoewel belzutifan niet geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, ziet het Zorginstituut ook een plek voor belzutifan voor de behandeling van deze patiënten.

Belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat belzutifan een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De bespreking van de conclusie van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 juli 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*, RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), 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 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

belzutifan (Welireg®)

Toedieningsvorm¹

40 mg filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie¹

Belzutifan (Welireg®) is als monotherapie geïndiceerd 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

Claim van de registratiehouder

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van de beste ondersteunende zorg bij de geregistreerde indicatie.

Doseringsadvies¹

De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg eenmaal per dag. Dit zijn drie tabletten van 40 mg. Zie voor dosisaanpassingen bij specifieke bijwerkingen de Samenvatting van de Productkenmerken (*Summary of Product Characteristics*, SmPC).

De behandeling moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling¹

Iedere filmomhulde tablet bevat 40 mg belzutifan.

Werkingsmechanisme¹

Belzutifan is een remmer van de transcriptiefactor hypoxie-induceerbare factor 2 alfa (HIF-2α). Bij normale zuurstofniveaus wordt HIF-2α afgebroken door het VHL-eiwit. Bij verslechterde VHL-eiwitfunctie hoopt HIF-2α zich op. Hierdoor verplaatst HIF-2α zich naar de celkern en reguleert de expressiegenen die te maken hebben met celproliferatie, angiogenese (aanmaak van bloedvaten), en tumorgroei. Belzutifan bindt aan HIF-2α. Bij hypoxie of verslechterde VHL-eiwitfunctie blokkeert belzutifan de HIF-2α-HIF-1b-interactie. Dit leidt tot minder transcriptie en expressie van de doelgenen van HIF-2α.

Bijzonderheden

Belzutifan heeft een conditionele markttoelating. De registratiehouder dient uiterlijk in Q1 van 2027 de langetermijn effectiviteits- en veiligheidsdata van de registratiestudie LITESPARK-004 (LS-004) en de effectiviteits- en veiligheidsdata van ten minste 64 patiënten uit cohort B1 van LITESPARK-015 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.²

Op 17 februari 2025 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport belzutifan in de 'sluis' geplaatst³.

Belzutifan is ook geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd heldercellig RCC met progressie na minimaal twee behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op *vascular endothelial growth factor* (VEGF) gerichte behandelingen¹. De NVMO heeft aan het Zorginstituut aangegeven geen meerwaarde te zien voor belzutifan bij deze indicatie.

De Horizonscan geneesmiddelen vermeldt daarnaast drie te verwachten indicatieuitbreidingen van belzutifan: in combinatie met lenvatinib voor gevorderd RCC (verwachte registratie oktober 2026)⁴, in combinatie met pembrolizumab als adjuvante behandeling van heldercellig RCC (november 2026)⁵, en pembrolizumab in combinatie met lenvatinib met of zonder belzutifan of quavonlimab voor gevorderd RCC (augustus 2027)⁶.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten in de loop van hun leven diverse goedaardige en kwaadaardige gezwellen (tumoren) kunnen ontwikkelen. De meeste gezwellen zijn goedaardig. Deze goedaardige gezwellen zijn geen kanker en kunnen niet uitzaaien (metastaseren), maar kunnen wel klachten geven op de plek waar ze zitten. Soms zijn deze klachten levensbedreigend.⁷

Mensen met VHL krijgen vooral tumoren die ontstaan uit de bloedvaten. Goedaardige tumoren kunnen ontstaan in de kleine hersenen, het ruggenmerg, de ogen, bijniere, en oren. Ook kunnen cystes ontstaan. Soms ontstaan er (goedaardige) tumoren uit deze cystes. Deze kunnen ontstaan in de nieren, alvleesklier, en bijballen. Soms kunnen kwaadaardige tumoren (kanker) ontstaan. Deze kwaadaardige tumoren kunnen ook metastaseren. Nierkanker (*renal cell carcinoma*; RCC) en pancreaskanker (neuro-endocriene tumoren; pNET) zijn de kankersoorten die kunnen ontstaan. Een patiënt kan gelijktijdig op meerdere locaties tumoren ontwikkelen. VHL komt in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor.^{2, 8, 9, 7}

VHL wordt veroorzaakt door een afwijking van het VHL-gen. Het VHL-gen is via HIF-2α betrokken bij de zuurstofmeting van de cel. Bij een onvoldoende werkend VHL-complex signaleert de cel ten onrechte een gebrek aan zuurstof. Dit leidt onder meer tot een toegenomen angiogenese (aanmaak van bloedvaten) en tumorgroei. Vrijwel iedereen met deze gen-afwijking krijgt de ziekte, maar het verloop kan erg verschillen per persoon. Patiënten die zijn gediagnostiseerd ondergaan jaarlijkse controles om mogelijke gezwellen zo vroeg mogelijk op te sporen.^{2, 8, 7}

1.2.2 Symptomen en ernst

VHL manifesteert zich meestal tussen het 20^e en 40^e levensjaar, maar de ziekte kan zich ook op jonge leeftijd openbaren. Op 60-jarige leeftijd heeft bijna iedereen tenminste één tumor gehad. VHL kent een zeer variabel ziektebeeld met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. De klinische symptomen zijn afhankelijk van het orgaan waar de tumor zich ontwikkelt. Zo kan sprake zijn van:⁸

- aanhoudende hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, aanhoudende hik en/of sufheid (mogelijk hemangioblastoom [Hb] van de kleine hersenen);
- verminderde kracht in de benen en geregeld struikelen (mogelijk Hb van het ruggenmerg);

- vermindering van het gezichtsvermogen en/of gezichtsveld (mogelijk retinaal Hb); tinnitus, duizeligheid, aangezichtszwakte en gehoorverlies (mogelijk *endolymphatic sac tumor* [ELST] van het binnenoor);
- pijn in de rug ter hoogte van de nieren en/of bloed in de urine (mogelijk RCC; hypertensie, overmatig transpireren, hartkloppingen en/of angstgevoelens (mogelijk feochromocytoom van de bijnier);
- geelzucht (pNET)

Lokale procedures

Doordat VHL-patiënten jaarlijks preventief worden gecontroleerd, worden nieuwe tumoren vaak tijdig opgemerkt en verwijderd door middel van lokale procedures. Onder lokale procedures vallen behandelingen waarmee de tumor wordt verwijderd of gereduceerd zoals ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. De levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt is verkort en ligt tussen de 60-70 jaar. Zonder screening en lokale procedures zou de levensverwachting echter aanmerkelijk verlaagd zijn.

Lokale procedure niet geschikt

Een lokale procedure is niet voor alle patiënten geschikt. Ook kan een patiënt op den duur niet meer geschikt zijn voor een hernieuwde lokale procedure. Dit betreft patiënten waarbij de procedure een te groot risico geeft op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor. Er bestaat geen specifieke definitie voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Dit wordt per patiënt beoordeeld. Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling ontstaat er in sommige gevallen een rug-tegen-de-muur-situatie en worden deze patiënten soms toch geopereerd wanneer de baten van een operatie opwegen tegen de risico's. Dit maakt dat een patiënt die niet geschikt is voor een lokale procedure deze op een gegeven moment toch krijgt. In §1.2.4 wordt de definitie van het niet geschikt zijn voor een lokale procedure per tumortype verder beschreven^{8, 10}. Volgens door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts heeft de groep patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures momenteel een hoge *unmet medical need*.

Prognose

De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. De symptomen bij VHL-gerelateerde tumoren kunnen zorgen voor een verlaagde kwaliteit van leven. VHL-patiënten ondergaan gedurende hun leven vaak meerdere operaties om VHL-tumoren te verwijderen. Daardoor kan bij patiënten sprake zijn van functieverlies in o.a. ogen, nieren, en alvleesklier. Ook kunnen zich neurologische problemen voordoen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Ook is er een risico dat de ziekte zal metastaseren, en kunnen patiënten mentale druk van de ziekte ervaren.^{11, 8, 10} Er zijn geen specifieke data bekend over de levensverwachting van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures.

Prevalentie en incidentie

Het is onbekend wat de exacte prevalentie en incidentie van VHL is in Nederland. Een recent boek over VHL (2024), waaraan ook artsen van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) hebben meegewerkt, vermeldt een prevalentie van 1 op 39.000 tot 85.000¹². In een Nederlandse expert opinion uit 2017 wordt gesproken van een prevalentie van 2 tot 3 op de 100.000 mensen¹³. Volgens de door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts komt de prevalentie in Nederland neer op ongeveer 400 patiënten. Ongeveer 40-70% van de VHL-patiënten ontwikkelt tijdens zijn leven een RCC, 60-80% een CZS Hb, 8-17% een pNET, en 49-85% een retinaal Hb¹⁴⁻¹⁷. Patiënten kunnen meerdere tumoren tegelijkertijd hebben. Gezien de heterogeniteit van de ziekte en het ontbreken van een specifieke definitie van het ongeschikt zijn voor een lokale procedure is het niet bekend hoeveel patiënten precies niet geschikt zijn voor een lokale procedure.

1.2.3 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de standaardbehandeling van VHL. Wel is er een Nederlands *consensus statement* van Wolters et al. uit 2022 over de screening en het behandelpad van VHL¹⁸. Dit statement verwijst naar verschillende orgaanspecifieke richtlijnen voor VHL, opgesteld door subcommissies van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium*.^{14, 16, 15, 19}

Na diagnose bestaat de behandeling van VHL uit een combinatie van levenslange actieve surveillance, best ondersteunende zorg voor het behoud van kwaliteit van leven, en gerichte lokale procedures bij progressieve of symptomatische tumoren. Actieve surveillance bestaat uit periodiek onderzoek, onder andere in de vorm van een MRI van de hersenen en de bovenbuik. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie (bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie. Het doel van lokale procedures is om de tumor te verkleinen of te verwijderen en verdere groei en eventuele metastases te voorkomen om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken.^{18, 14, 16, 15, 19}

De heterogeniteit en complexiteit van de ziekte, in combinatie met het chronische en vaak verslechterde verloop, vereisen een multidisciplinaire aanpak door verschillende medisch specialisten, verpleegkundigen, en huisartsen. Elke VHL-patiënt wordt daarom besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). In dit MDO wordt, in samenhang met de voorkeur van de patiënt, bepaald welke behandeling passend is. Voor een lokale procedure wordt een patiënt doorverwezen naar de relevante specialist. De behandeling van een VHL-patiënt is dus afhankelijk van de locatie van de tumor. In het MDO wordt ook bepaald welke patiënt niet meer geschikt is voor een lokale procedure door het risico op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor.¹⁸

Niercelcarcinoom (RCC)

Patiënten met gelokaliseerd RCC hebben een kwaadaardige tumor (kanker) in de nieren ontwikkeld die in een later stadium zou kunnen metastaseren. De beroepsgroep van oncologen, de NVMO, en de Nederlandse VHL-experts hebben aan het Zorginstituut aangegeven dat afhankelijk van de grootte van de tumor wordt afgewacht (actieve surveillance) en bij groei wanneer mogelijk de tumor met lokale procedures wordt verwijderd. Het gaat dan om (bij voorkeur partiële) nefrectomie of radiofrequente ablatie. Volgens de NVMO gelden bij VHL voor een irresectabel RCC dezelfde behandelmogelijkheden als voor een niet VHL-geassocieerd RCC. Patiënten worden dan behandeld met tumorkinaseremmers (*tumor kinase inhibitors*, TKI's; sunitinib, pazopanib, of cabozantinib), nivolumab als monotherapie, of nivolumab in combinatie met TKI's bij *intermediate* of *high risk*. Deze middelen worden echter alleen ingezet en vergoed in de gemetastaseerde setting. De Nederlandse VHL-experts bevestigen dat deze middelen niet worden toegepast in de gelokaliseerde setting.

De *International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Renal Committee* heeft in 2021 adviezen gepubliceerd over de actieve surveillance van renale tumoren. Een lokale procedure wordt geadviseerd wanneer de tumor een grootte bereikt van >3 cm. Tot die tijd wordt, in lijn met de Nederlandse praktijk, actieve surveillance aangeraden.¹⁴

De registratiehouder heeft vijf Nederlandse VHL-experts geïnterviewd over de VHL-behandeling in de praktijk: twee endocrinologen, een oftalmoloog, een neuroloog, en een uroloog. Zij bevestigen dat de internationale richtlijn overeenkomt met de behandeling in de Nederlandse praktijk. De experts geven aan dat een VHL-patiënt met een RCC niet geschikt is voor een lokale procedure wanneer deze metastasering niet kan voorkomen of deze de nierfunctie van de patiënt nog verder zal verslechteren, en dit zou leiden tot dialyse-afhankelijkheid.

Neuro-endocriene tumor in de pancreas (pNET)

VHL-pNET's zijn vaak niet functioneel en scheiden dus geen hormonen uit die klinische syndromen veroorzaken¹⁶. Wel kunnen ze zich maligne ontwikkelen en metastaseren naar de

lever⁸. De NVMO geeft aan dat voor een irresectabel pNET doelgerichte therapie kan worden overwogen, bijvoorbeeld sunitinib of everolimus. De responskans hierbij is ongeveer 25%.

De *Pancreatic Committee* van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium* adviseert om een pNET > 3 cm via lokale procedure te verwijderen. Wanneer de pNET tussen 2-3 cm is en gelokaliseerd is in de pancreaskop kan een lokale procedure overwogen worden. Het alternatief is actieve surveillance. Sunitinib wordt in de richtlijn genoemd als mogelijk effectief voor de behandeling van pNET's bij VHL-patiënten. Everolimus wordt niet genoemd in de richtlijn.¹⁶

De door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse VHL-experts geven aan dat de internationale richtlijn overeenkomt met de behandeling in de Nederlandse praktijk. Volgens hen kan een patiënt met een pNET vrijwel altijd geopereerd worden. Een uitzondering is wanneer de volledige pancreas verwijderd zou moeten worden, omdat de patiënt in dit geval diabetes zou ontwikkelen.

Hemangioblastoom in het centraal zenuwstelsel (CZS Hb)

CZS Hb's zijn goedaardige tumoren die voornamelijk in het cerebellum, de hersenstam, of het ruggenmerg voorkomen. Ondanks de goedaardige histologie zorgen de tumoren voor bloedingen in cruciale structuren van het CZS, wat potentieel levensbedreigende complicaties kan veroorzaken²⁰. CZS Hb's worden vaak microchirurgisch verwijderd.²¹ Het doel van een operatie is complete verwijdering van de tumor²². De NVMO geeft aan dat een Hb bij VHL-patiënten zich onderscheidt van sporadisch Hb door een grotere kans op recidief en multiplicitéit (meerdere tumoren). Dit zijn primaire tumoren die onafhankelijk van elkaar ontstaan, geen metastasen. Hierdoor neemt het effect van lokale behandeling af. Voor een Hb dat niet geschikt is voor een lokale procedure zijn slechts beperkte data over de effectiviteit van systemische therapie voorhanden. Soms wordt behandeling met temozolomide, pazopanib, of bevacizumab geprobeerd.

De *Central Nervous System Committee* van het *International VHL Surveillance Guidelines Consortium* geeft aan dat resectie bij de eerste ontwikkeling van symptomen bijdraagt aan het behoud van een zo goed mogelijke functie gedurende het hele leven. De richtlijn geeft verder geen adviezen over de behandeling van een CZS Hb¹⁵.

Volgens de door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse experts zijn de locaties van een Hb in het CZS erg heterogeen. Patiënten komen bij het optreden van CZS Hb-gerelateerde symptomen of bij snelle groei van de afwijking in aanmerking voor een lokale procedure. Een patiënt is volgens hen echter niet geschikt voor een lokale procedure wanneer bij de procedure het risico groot is op (ernstige) complicaties door de locatie of grootte van de tumor. De experts geven ook aan dat patiënten met CZS Hb die eigenlijk niet geschikt zijn voor een lokale procedure soms toch geopereerd worden. Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling wegen de baten van een operatie dan op tegen de risico's.

1.2.4 Populatie en vergelijkende behandeling

Belzutifan is geregistreerd voor VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET voor wie een lokale procedure niet geschikt is. De specificatie naar patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is, is op aanvraag van de registratiehouder geïncludeerd door de *European Medicines Agency* (EMA). In de inclusiecriteria van de registratiestudie wordt deze specificatie namelijk niet gemaakt. De registratiehouder heeft als ondersteuning voor de inperking van de indicatie resultaten laten zien waaruit bleek dat voor de meeste patiënten in de registratiestudie lokale procedures niet langer geschikt of wenselijk waren vanwege een hoog risico op morbiditeit. Bovendien waren de patiënten in de studie waarschijnlijk geen kandidaten voor (verdere) actieve surveillance en zouden ze in de nabije toekomst behandeling nodig hebben voor hun VHL-gerelateerde tumoren. De EMA meent daarom dat de studiepopulatie correct wordt weergegeven in de indicatie.²

Wegens de geregistreerde indicatie en het feit dat lokale procedures de voorkeursbehandeling blijven in de algemene VHL-populatie die hiervoor wél in aanmerking komen, is de populatie in deze beoordeling conform het EMA-label VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Omdat patiënten met VHL tegelijkertijd meerdere tumoren op verschillende plekken in het lichaam kunnen ontwikkelen, worden in de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL als één populatie gezien.

De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft in april 2026 een voorlopig positief advies uitgebracht over belzutifan voor de behandeling van patiënten met VHL-geassocieerd RCC, pNET, en CZS hemangioblastoom.²³

Op basis van informatie van de NVMO, het Nederlandse consensus statement, de Europese orgaanspecifieke VHL-richtlijnen, en de door de registratiehouder geconsulteerde Nederlandse VHL-experts bestaat de behandeling van VHL-patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET die niet geschikt zijn voor een lokale procedure uit levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg, tot een lokale procedure onontkoombaar is en er om zwaarwegende redenen toch gekozen wordt om functionele concessies te doen. De NVMO geeft daarnaast aan dat patiënten met een VHL-RCC behandeld worden met TKI's, nivolumab, of nivolumab in combinatie met een TKI. Omdat deze middelen niet voor deze indicatie worden vergoed, neemt het Zorginstituut ze niet mee als vergelijkende behandeling. Voor de behandeling van VHL-pNET's noemt de NVMO sunitinib en everolimus, en voor de behandeling van CNS Hb's temozolomide, pazopanib, of bevacizumab. Omdat het gaat om behandelingen die soms kunnen worden geprobeerd, worden deze door het Zorginstituut niet gezien als standaardbehandeling.

Samengevat wordt in deze beoordeling best ondersteunende zorg, onder andere bestaande uit actieve surveillance en gerichte lokale procedures, gekozen als vergelijkende behandeling. Hoe deze best ondersteunende zorg er voor de patiënt precies uit ziet, is afhankelijk van de locatie van de tumor en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet belzutifan (Welireg®) aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is*
Interventie	Belzutifan toegevoegd aan best ondersteunende zorg**
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg**
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Overleving - Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen - Uitstellen en voorkomen lokale procedures - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	Omdat het onduidelijk is wat de levensverwachting is van deze populatie is het niet mogelijk om te zeggen hoe lang de studieperiode moet zijn om een effect op overleving aan te kunnen tonen. Een studieperiode van meerdere jaren is nodig om een effect op kwaliteit van leven aan te tonen. Voor het meten van orgaanschade en symptomen voldoet een kortere follow-upduur.

*Wanneer de baten van een lokale procedure opwegen tegen de risico's kunnen deze patiënten soms alsnog een rug-tegen-de-muur lokale procedure ondergaan wanneer vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling.

**Best ondersteunende zorg kan onder andere bestaan uit actieve surveillance en gerichte rug-tegen-de-muur lokale procedures en is afhankelijk van de locatie van de tumor en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Het onderzoeken van de effectiviteit van een geneesmiddel bij VHL kan door verschillende redenen uitdagend zijn. Zo is het ziektebeeld heterogeen, omdat de ziekte zich op vele verschillende manieren kan manifesteren. Hierdoor kent de behandeling veel variatie en is er geen aangewezen standaardbehandeling. Het betreft een zeldzame ziekte met weinig patiënten. Ook kan er sprake zijn van patiënt- en behandelaarsvoorkeur voor een specifieke behandeling, en bestaat er een rug-tegen-de-muur-situatie door de *unmet clinical need* bij patiënten die

eigenlijk niet geschikt zijn voor lokale procedures. Om deze redenen is randomisatie, het toepassen van een controlegroep, en blinding van patiënt en beoordelaar niet mogelijk. Het blinderen van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

De te beoordelen patiëntenpopulatie betreft patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Er bestaat geen specifieke definitie bestaat voor het niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Het is daarom belangrijk dat aan de hand van de baselinekarakteristieken van de patiënten in een studie beoordeeld kan worden of een lokale procedure niet langer geschikt of wenselijk was wegens een hoog risico op morbiditeit. Bij een indirecte vergelijking van verschillende populaties is het van groot belang dat bij de patiënten en het stadium van de ziekte voldoende met elkaar overeenkomen.

2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

De symptomen bij VHL-gerelateerde tumoren zijn zeer uiteenlopend en kunnen zorgen voor een verlaagde kwaliteit van leven. Lokale procedures om VHL-tumoren te verwijderen kunnen leiden tot functieverlies in aangedane organen en neurologische problemen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Ook is er een risico dat de ziekte zal metastaseren, en kunnen patiënten mentale druk van de ziekte ervaren.

Het doel van de behandeling bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures is dan ook het verlengen van het leven, het verminderen van symptomen en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven en het voorkomen van rug-tegen-de-muur-procedures die een hoog risico hebben op functieverlies van organen.

Overleving

De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. Daarnaast kunnen rug-tegen-de-muur lokale procedures complicaties veroorzaken die leiden tot overleiden. Patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures hebben een groter risico op deze metastases en complicaties, waardoor de levensverwachting van deze groep patiënten lager is dan die van de algehele VHL-populatie. Omdat door het heterogene ziektebeeld en de kleine patiëntenaantallen niet bekend is wat de precieze levensverwachting is van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, is het onduidelijk of een verschil in overleving aan te tonen is in de beperkte duur van een klinische studie.

Hoewel het krijgen van metastases een van de klinisch plausibele mechanismen is achter het verlagen van de overleving van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, geven de door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts aan dat het voorkomen van metastases an sich geen goede uitkomstmaat is om mee te nemen als surrogaat voor overleving, aangezien niet alle VHL-patiënten metastases krijgen. Om deze reden wordt het voorkomen van gemetastaseerd RCC niet meegenomen als surrogaat voor overleving.

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen

Het verminderen van de symptomen gerelateerd aan VHL en het behoud van orgaanfunctie zijn cruciale uitkomsten in deze beoordeling. De huidige voorkeursbehandeling van patiënten met VHL-gerelateerde RCC, CZS Hb, en pNET zijn lokale procedures met als doel de tumor te verkleinen of te verwijderen. Om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken, wil je patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure ook niet in een rug-tegen-de-muur-situatie alsnog moeten opereren met een groot risico op het verlies van de functie van het orgaan. Het Zorginstituut ziet het behouden van orgaanfunctie en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen als cruciale uitkomsten.

Er zijn geen specifieke gevalideerde patiëntgerapporteerde symptoomscores voor VHL of functionele uitkomstmaten voor behoud van orgaanfunctie beschikbaar.

De huidige behandeling van RCC, CZS Hb en pNET bij VHL-patiënten richt zich op het verwijderen of verkleinen van tumoren. De grootte van de tumor verkleinen, of ten minste de groei vertragen of de grootte stabiliseren, zou ervoor kunnen zorgen dat dat een operatie – met risico op orgaanfunctieverlies – niet nodig is of kan worden uitgesteld. Ook zou dit de symptomen die zijn ontstaan door de tumoren kunnen verminderen. De door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts bevestigen dit. Belzutifan remt de celproliferatie, angiogenese, en tumorgroei via blokkade van de HIF-2α-HIF-1β-interactie¹. De hypothese is dat belzutifan op die manier de VHL-gerelateerde tumoren kan verkleinen of verwijderen, en net als lokale procedures zo symptomen en orgaanschade kan voorkomen.

In deze beoordeling worden daarom de objectieve responsratio (ORR), de duur van respons (*duration of response*, DOR), en de progressievrije overleving meegenomen als surrogaatuitkomstmaten voor het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen.

Objectieve responsratio (ORR) en duur van respons (DOR)

De ORR is het percentage patiënten dat gedurende een studie een partiële of complete respons heeft op de behandeling²⁴. Volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1 is complete respons het verdwijnen van alle doelafwijkingen, en partiële respons een afname van $\geq 30\%$ in de som van de diameters van de doelafwijkingen, met als referentie de som van de diameters bij aanvang²⁵. Hoewel RECIST oorspronkelijk ontwikkeld is voor het beoordelen van maligne tumoren, kan RECIST ook gebruikt worden voor het beoordelen van benigne, lokaal agressieve of indolente tumoren²⁵. Het is daarbij wel belangrijk om niet alleen naar de grootte van het effect op een tumor te kijken maar ook naar de klinische relevantie van dit effect in het perspectief van de aandoening.

De ORR kan worden beoordeeld wanneer het voldoende aannemelijk is dat het effect direct toegeschreven kan worden aan het geneesmiddel, bijvoorbeeld wanneer spontane regressie van de tumor onwaarschijnlijk is. Hoewel spontane regressie van VHL-tumoren zeldzaam is, zijn er aanwijzingen dat sommige RCC- en pNET-tumoren spontaan kunnen krimpen^{26, 27}. Bij gebrek aan een controlegroep zijn data over het natuurlijk verloop van VHL dus van belang. Naast de ORR wordt de DOR ook meegenomen om de respons op behandeling te beoordelen.

Er bestaat geen direct wetenschappelijk bewijs voor de correlatie tussen ORR, behoud van orgaanfunctie en/of VHL-gerelateerde symptomen. Gezien de symptomen bij VHL verband houden met de locatie en grootte van VHL-tumoren, is het wel waarschijnlijk dat het krimpen of geheel verdwijnen van een tumor effect heeft op de symptomen van de aandoening en het behoud van de orgaanfunctie. Deze aanname wordt bevestigd door Nederlandse VHL-experts. Het Zorginstituut vindt de ORR en DOR daarom relevante uitkomstmaten om aan de hand daarvan het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen te kunnen beoordelen.

Klinische relevantiegrens

Er bestaan geen specifieke klinische relevantiegrenzen voor de ORR en DOR bij VHL. De NVMO heeft voor het beoordelen van kankergeneesmiddelen de PASKWIL criteria ontwikkeld. De NVMO haalt bij haar advies over belzutifan voor VHL als klinische relevantiegrens de PASKWIL-NRS-criteria voor niet-gerandomiseerde studies aan. De PASKWIL-NRS-criteria zijn opgesteld om behandelingen voor zeldzame oncologische indicaties te beoordelen. Om de PASKWIL-NRS te gebruiken moeten er geen bewezen effectieve alternatieve behandelopties beschikbaar zijn, moet de indicatiepopulatie betrouwbaar en reproduceerbaar te selecteren zijn en is er bij voorkeur een biologische rationale voor de werking van de behandeling. Bij deze criteria wordt gesproken van een klinisch relevant effect wanneer:²⁸

- ORR > 40% en DOR > 4 maanden óf
- ORR > 30%-40% en DOR > 8 maanden óf
- ORR > 20%-30% en DOR > 12 maanden

Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of deze klinische relevantiegrenzen op dezelfde manier te interpreteren zijn bij VHL-patiënten. De effecten op ORR en DOR dienen daarom niet enkel op basis van PASKWIL-NRS, maar in breder perspectief te worden beoordeeld.

Progressievrije overleving (PFS)

De door het Zorginstituut geconsulteerde Nederlandse VHL-experts geven aan dat het voorkomen van progressie erg relevant is bij VHL-patiënten die niet in aanmerking komen voor lokale procedures. Wanneer de tumorgrootte stabiliseert, kan dit orgaanschade voorkomen en symptomen verminderen.

Progressie wordt in VHL gedefinieerd volgens RECIST 1.1 als een tumorgroei van ≥ 5 mm of $\geq 20\%$ ²⁵. Progressievrije overleving wordt alleen meegenomen als cruciale uitkomstmaat als er een controlepopulatie beschikbaar is. Deze controlepopulatie dient uit een studie te komen met vergelijkbare patiëntkarakteristieken.

Klinische relevantiegrens

Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gepubliceerd of door de beroepsgroep vastgesteld voor de PFS bij VHL.

Uitstellen en voorkomen lokale procedures

Zoals eerder genoemd is het voorkomen van rug-tegen-de-muur lokale procedures een belangrijk doel om functieverlies van organen en verdere vermindering van de kwaliteit van leven te voorkomen. De door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts geven daarom aan dat het uitstellen van rug-tegen-de-muur lokale procedures die resulteren in verlies van organen of resulteren in een groot effect op de kwaliteit van leven lijkt een cruciale uitkomst is in deze populatie.

Als uitkomstmaten voor deze uitkomst worden het aantal lokale procedures en de tijd tot operatie (*time to surgery*, TTS) gebruikt. TTS wordt gedefinieerd als de tijd tussen de start van de behandeling en de eerste gedocumenteerde lokale procedure. Het aantal lokale procedures en de TTS zijn heterogene uitkomstmaten die afhangen van verschillende factoren, zoals o.a. de grootte en locatie van de tumor, ontwikkeling van symptomen, voorgaande operaties, patiëntvoorkeur, en de algehele gezondheid van de patiënt. Het uitstellen en voorkomen van lokale procedures wordt daarom alleen meegenomen als cruciale uitkomst als er een controlepopulatie beschikbaar is. Deze controlepopulatie dient goed vergelijkbaar te zijn met de studiepopulatie, zowel op patiëntkarakteristieken als onder andere op behandelgeschiedenis en timing van inclusie.

Belangrijk bij het kunnen beoordelen van deze uitkomstmaat bij de beschreven patiëntenpopulatie (niet geschikt voor lokale procedure) is dat het per definitie moet gaan om rug-tegen-de-muur procedures en niet alle lokale procedures.

Tijd tot respons (TTR) is geen cruciale uitkomstmaat, maar wordt wel beschreven in de overige overwegingen. TTR is relevant omdat belzutifan een alternatief kan zijn voor een lokale procedure, die een direct effect heeft. Het is daarom belangrijk om informatie te verkrijgen over de verwachte tijd voordat een respons op de behandeling met belzutifan meetbaar is.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomstmaat in deze beoordeling. Kwaliteit van leven beslaat vaak verschillende domeinen, zoals fysiek, psychologisch, mate van onafhankelijkheid, en sociale interactie. Kwaliteit van leven kan worden gemeten met behulp van verschillende vragenlijsten. Een veelgebruikt generiek instrument is de *EuroQoL 5-dimension questionnaire* (EQ-5D) of de *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G). Er bestaat geen ziektespecifieke vragenlijst voor de kwaliteit van leven bij VHL.²⁹

Klinische relevantiegrens

Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gepubliceerd of door de beroepsgroep vastgesteld voor de kwaliteit van leven bij VHL.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut een overzicht van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij belzutifan.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de GRADE-beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimaal klinisch relevant verschillen (*minimal clinically important differences* (MCID's)) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*, SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over belzutifan en best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de SmPC van het registratiedossier en het *European Public Assessment Report* (EPAR) van het EMA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Richtlijnen van vakverenigingen
2. Klinische studies (fase II of III) met belzutifan en best ondersteunende zorg voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL voor wie een lokale procedure niet geschikt is

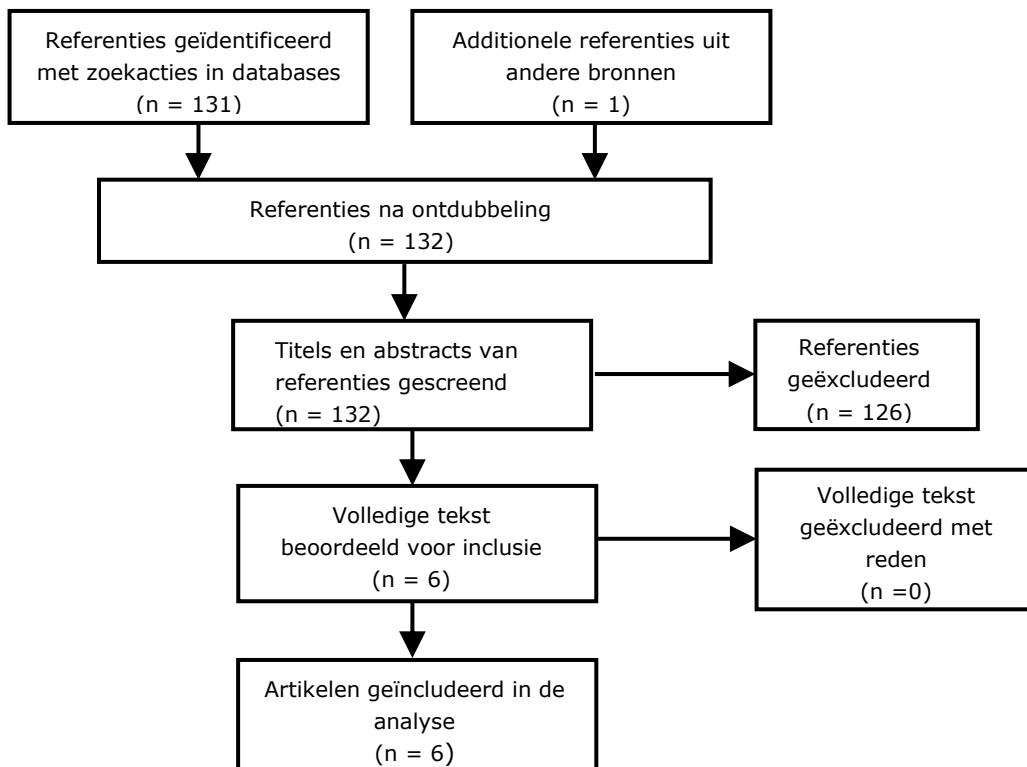
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 132 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Van de geïncludeerde referenties beschrijven 5 publicaties de resultaten van de LITESPARK-004-registratiestudie (LS-004) van belzutifan^{30-33, 9}. Eén publicatie gaat over de VHL *Natural History*-studie (VHL-NH)³⁴.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 LS-004

LS-004 is een enkelarmige, *open-label* fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werden onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder met VHL, tenminste 1 meetbare solide RCC, een *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG-PS)-score van 0-1, en geen bewijs van metastasen. Daarnaast konden patiënten ook VHL-tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze onmiddellijke operatie nodig hadden (een RCC >3 cm of andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten) of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan (waaronder anti-VEGF of andere oncologische systemische therapie in studieverband). Het niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen criterium in LS-004.^{2, 9}

Belzutifan werd toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis van 120 mg tot ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen, of als de patiënt zelf deelname aan de studie staakte. Om bijwerkingen te beheersen kon de dosis verlaagd worden naar 80 of 40 mg per dag. Behandeling

na progressie was toegestaan als de deelnemer nog klinisch voordeel ondervond, zoals vastgesteld door de sponsor en behandelend arts.^{2, 9}

Het primaire eindpunt was ORR (gedefinieerd als het percentage van patiënten met een bevestigde partiële of complete respons) bij VHL-RCC volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1 en beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC). Volgens RECIST 1.1 is complete respons het verdwijnen van alle tumoren. In LS-004 gaat het om alle VHL-RCC's. Er was een maximum van 5 RCC's die konden worden geïdentificeerd. Complete respons in LS-004 is dus het verdwijnen van maximaal 5 RCC's. Een partiële respons is een afname van $\geq 30\%$ in de som van de diameters van maximaal 5 RCC's, met als referentie de som van de diameters bij aanvang. Secundaire eindpunten waren onder andere:

- ORR bij non-RCC-VHL-tumoren
- DOR bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste bevestigde objectieve respons tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 (tumorgroei ≥ 5 mm of $\geq 20\%$ of overlijden door welke oorzaak dan ook
- TTR bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot de eerste bevestigde objectieve respons
- PFS bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook
- TTS bij RCC- en non-RCC-VHL-tumoren, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de studiebehandeling tot de datum van de operatie. 'Operatie' is gedefinieerd als elke ingreep die de tumor reduceert, inclusief partiële nefrectomie, radicale nefrectomie, ablatieve procedures, en tumorverkleinende operaties, maar exclusief radiotherapie.
- Veiligheid

Kwaliteit van leven was geen eindpunt in LS-004.^{2, 9}

De meest recent gepubliceerde data-cutoff is van april 2023 met een mediane follow-upduur van 49,9 maanden^{2, 9}. De finale analyse met data van de cutoff van april 2024 is momenteel nog niet gepubliceerd. De registratiehouder dient uiterlijk in Q1 van 2027 de finale analyse met langetermijndata van LS-004 bij het EMA in te dienen voor volledige markttoelating. Deze finale analyse van LS-004 is reeds aangeleverd aan het Zorginstituut in de vorm van een *clinical study report* door de registratiehouder.

3.2.2 VHL-NH

VHL-NH is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met ≥ 1 VHL-RCC (≥ 10 mm, in lijn met de RECIST 1.1.-criteria voor een meetbare tumor) die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het *National Cancer Institute* (NCI) in de Verenigde Staten²⁵. VHL-NH was opgezet om de klinische uitkomsten van belzutifan te vergelijken met de ervaringen in de behandelpraktijk in de Verenigde Staten.

In de gehele NCI-database zitten 776 patiënten met VHL. Hiervan hadden 297 patiënten een IRC-beoordeelde meetbare VHL-RCC. Van deze 297 patiënten werden 244 patiënten geselecteerd voor de *trial population subgroup* aan de hand van de in- en exclusiecriteria die nauw aansloten bij die van LS-004. Hierbij werd de nadruk gelegd op de beoordeling van groeisnelheid. Net als in LS-004 werden daarom patiënten geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste. Ook was het niet geschikt zijn voor lokale procedures geen criterium in VHL-NH.

De indexdatum van de patiënt was de datum van de eerste beoordeling van een meetbare RCC binnen de onderzoeksperiode. Patiënten werden gevolgd tot het laatste klinische consult,

overlijden, of het einde van de studie, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De primaire uitkomstmaat in VHL-NH was de lineaire groeisnelheid (*linear growth rate*, LGR) van de RCC. Andere belangrijke uitkomstmaten waren ORR (volgens RECIST 1.1), PFS, chirurgische ingrepen die het risico op metastasen verminderden, en nierfunctiestoornissen bij de patiënten die een operatie ondergingen. Voor de analyse van de uitkomsten op renale tumoren werd een subset van patiënten gebruikt die tenminste 3 opeenvolgende metingen hadden van één unieke tumor voor zij gecensureerd werden of overleden. De mediane follow-upduur was ~10 jaar (122,3 maanden).^{2, 34}

De VHL-NH-studie heeft verschillende beperkingen. Zo was de rapportage over het studieontwerp en de patiëntkarakteristieken beperkt (zie ook Bijlage 4). Omdat de metingen van tumorgrootte direct afkomstig zijn uit een register, zijn longitudinale metingen niet systematisch beschikbaar. Verder was er sprake van onvolledige documentatie van metastasen, een mogelijkheid tot misclassificatie, en een mogelijkheid tot *loss to follow-up* van patiënten die het register verlieten. Hier is geen informatie over verstrekt.^{2, 34}

3.2.3 Indirecte vergelijking

Om de werkzaamheid van belzutifan te vergelijken met best ondersteunende zorg heeft de registratiehouder een indirecte vergelijking gemaakt middels een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) met de VHL-NH-studie. De MAIC is uitgevoerd om de transitiekansen te bepalen voor het farmaco-economisch model, maar is niet gepubliceerd en daarom niet meegenomen in de farmacotherapeutische beoordeling. In de MAIC is TTS (tijd tot operatie) als uitkomstmaat gebruikt. Zoals eerder beschreven is het voor beoordelen van de relatieve effectiviteit voor deze uitkomstmaat belangrijk dat populaties onder andere overeenkomen op patiëntkarakteristieken, behandelgeschiedenis en timing van inclusie. Het was niet mogelijk om de patiëntpopulatie in de VHL-NH-studie te selecteren op patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Patiënten werden daarom gematcht op leeftijd op indexdatum, geslacht, aantal renale operaties met therapeutische intentie voorafgaand aan de indexdatum, en tumorgrootte van de grootste solide renale tumor op indexdatum. De door de registratiehouder geconsulteerde VHL-experts gaven ook aan dat het VHL-subtype en het aantal secundaire VHL-tumoren op indexdatum relevante patiëntkarakteristieken waren. Deze data waren echter niet beschikbaar in de VHL-NH-studie. In de VHL-NH-studie was het niet mogelijk om patiënten te identificeren die op de indexdatum een CZS Hb of pNET hadden. Daarom werd voor deze subgroepen geen MAIC uitgevoerd, maar werd er een vergelijking gemaakt tussen de pre- en post-belzutifandata uit LS-004.

Omdat de MAIC-resultaten niet zijn gepubliceerd, worden deze niet meegenomen in de farmacotherapeutische beoordeling. Het Zorginstituut vergelijkt de LS-004- en de VHL-NH-studie in dit rapport daarom naïef met elkaar.

3.2.4 Vergelijkbaarheid studiepopulaties

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. In VHL-NH werden meerdere patiëntkarakteristieken (zoals ras/ethniciteit en ECOG-PS) niet gerapporteerd.

Omdat VHL-NH is opgezet om te dienen als vergelijking voor LS-004 zijn er overeenkomsten tussen de patiëntkarakteristieken. Zowel LS-004 als VHL-NH includeerden alleen patiënten met ten minste één RCC. Alle patiënten in LS-004 en de meeste patiënten in VHL-NH hadden ten minste één andere VHL-geassocieerde tumor bij baseline; in LS-004 had 82% een CZS Hb, 36% een pNET, en 23% een retinale Hb. In VHL-NH had 73% een Hb in de hersenen, 62% in het ruggenmerg, 30% een pNET, en 55% een retinale Hb vóór of op de indexdatum. De mediane leeftijd was in beide studies 41 jaar, en de man-vrouwverdeling was vergelijkbaar. In LS-004 kwam het grootste gedeelte van de patiënten (79%) uit de Verenigde Staten. In VHL-NH kwamen alle patiënten uit de Verenigde Staten. In beide studies was het niet geschikt zijn voor lokale procedures geen criterium.

Er zijn ook verschillen in baselinekenmerken. LS-004 includeerde alleen patiënten met ECOG-PS 0-1, terwijl VHL-NH deze restrictie niet had. Hierdoor waren de patiënten in LS-004 mogelijk relatief fitter. Het grootste gedeelte van de patiënten (90%) in LS-004 was wit. Etniciteit was niet gerapporteerd in VHL-NH. In VHL-NH worden renografie en cysteverwijdering ook als definitieve chirurgische ingrepen gezien, terwijl dit niet het geval is in LS-004. Ondanks de beperkte rapportage van baselinekenmerken in VHL-NH lijken de patiëntkarakteristieken wegens het verschil in ECOG-PS-scores mogelijk een bias te geven in het voordeel van belzutifan.

3.2.5 *Vergelijking Nederlandse praktijk*

Belzutifan is geregistreerd voor de behandeling van patiënten bij wie een lokale procedure niet geschikt is. Dit is dus ook de populatie waarin het middel in Nederland zal worden ingezet. Noch in LS-004 noch in VHL-NH wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel of niet geschikt waren voor een lokale procedure. Er bestaat zoals eerder genoemd ook geen harde definitie voor het niet geschikt zijn voor lokale procedures, aangezien dit per patiënt wordt beoordeeld. Hierdoor bevatten beide studies ook patiënten die daarvoor wel geschikt zijn en dus buiten de EMA-registratie lijken te vallen. Volgens de EPAR laten de resultaten in LS-004 echter zien dat lokale procedures voor de meeste patiënten niet meer passend of gewenst waren, gezien het hoge risico op morbiditeit. Verder hadden de patiënten in LS-004 waarschijnlijk in de nabije toekomst een lokale procedure nodig voor hun tumoren.² De door het Zorginstituut geconsulteerde VHL-experts geven aan dat de patiënten in beide studies dezelfde verdeling en hoeveelheid VHL-tumoren hebben als de Nederlandse patiënten voor wie lokale procedures niet meer geschikt zijn. Ook hebben zowel de patiënten in de studies als de Nederlandse patiënten al veel eerdere operaties gehad en veelal een slechte nierfunctie. De klinisch experts vinden de studiepopulaties voldoende representatief voor de Nederlandse patiënten voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is. De meeste patiënten in LS-004 en VHL-NH kwamen uit de Verenigde Staten en waren wit. De geconsulteerde VHL-experts geven aan dat het behandellandschap in de Verenigde Staten representatief is voor dat in Nederland.

Het Zorginstituut heeft voor de LS-004-studie voor het grootste deel van de geïncludeerde patiënten voldoende overtuiging dat patiënten niet meer geschikt waren voor een lokale procedure. Voor de VHL-NH-studie is dit lastiger te zeggen omdat er minder patiëntkarakteristieken beschikbaar zijn. 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 voor de groep Nederlandse patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures.

3.3 *Gunstige effecten interventie*

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de tool voor *case series* van het *Joanna Briggs Institute* gebruikt³⁵.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (Bijlage 6). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risico op bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag, of zeer laag zijn. **Tabel 2** geeft een overzicht van de gunstige effecten van belzutifan ten opzichte van best ondersteunende zorg.

3.3.1 *Overleving*

De overleving is geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH.

GRADE-conclusie: n.v.t.

3.3.2 *Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen*

Objectieve responsratio (ORR) en duur van respons (DOR)

LS-004^{2, 9}

Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden was de IRC-beoordeelde ORR (partiële of complete respons) bij behandeling met belzutifan 67,2% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 54,0-78,7) bij RCC, 48,0% (95% BI; 33,7-62,6) bij CZS Hb, en 90,9% (95% BI; 70,8-98,9) bij pNET. De beste objectieve respons (BOR) laat zien dat ten minste stabiele ziekte wordt bereikt bij 98% van de RCC-patiënten, 90% van de CZS Hb-patiënten, en 100% van de pNET-patiënten (**Tabel 2**). Slechts 3 tumoren (alle drie CZS Hb) laten progressie zien.

Bij de data-cutoff van april 2023 was de IRC-beoordeelde mediane DOR niet bereikt (NB) bij VHL-responders met een RCC, CSZ Hb, en/of pNET. Op basis van de Kaplan-Meier-curve hadden 32 RCC-responders (94,2%) een responsduur van ten minste 18 maanden en vertoonde 71,5% van alle responders een langdurige respons op het laatste evalueerbare tijdstip van 42 maanden.

VHL-NH³⁴

In de cohortstudie met een mediane follow-upduur van 122,3 maanden was de IRC-beoordeelde *real world* ORR met best ondersteunende zorg 1,8% (95% BI; 0,4-5,1) bij VHL-RCC. De ORR voor de CZS Hb- en pNET-populaties is niet gerapporteerd.

LS-004 vs. VHL-NH (naïeve indirecte vergelijking)

Er is sprake van een zeer groot effect van belzutifan op de krimp van RCC-, CZS Hb- en pNET-tumoren. Dit effect voldoet aan de PASKWIL-NRS-criteria. Het absolute verschil in het percentage patiënten met een partiële of complete respons (ORR) tussen belzutifan en best ondersteunende zorg bij patiënten met VHL-RCC is 65,4%. Om meer gevoel te krijgen bij de grootte van dit effect van belzutifan heeft het Zorginstituut het RR van de ORR bij belzutifan ten opzichte van best ondersteunende zorg bij VHL-RCC berekend. Hieruit blijkt een RR van 37,6 (95% BI; 12,1-117,1) die ruim boven de standaardgrens ligt voor wat wordt gezien als een minimaal matig effect ($RR > 1,25$). Deze resultaten moeten met zeer grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden gezien het grote risico op bias. Over de precieze grootte van het effect kunnen dan ook geen harde conclusies worden verbonden. Wel valt hieruit te concluderen dat het effect van belzutifan op de tumorrespons groot is.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege de indirecte vergelijking met een historische controle, het risico op bias, en indirect bewijs.

Progressievrije overleving (PFS)

LS-004²

Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden was de mediane IRC-beoordeelde PFS 49,8 maanden (95% BI; 49,8-NB) bij patiënten met VHL-RCC. Mediane PFS was niet bereikt voor patiënten met VHL-CZS Hb en -pNET.

VHL-NH³⁴

PFS is niet gerapporteerd in de VHL-NH-studie. Zoals eerder beschreven wordt PFS alleen meegenomen als cruciale uitkomstmaat als er een controlepopulatie beschikbaar is en er dus een inschatting gemaakt kan worden van de PFS zonder behandeling. Omdat dat hier niet het geval is wordt PFS niet meegenomen als cruciale uitkomstmaat en niet beoordeeld aan de hand van GRADE.

GRADE-conclusie: n.v.t.

3.3.3 *Uitstellen en voorkomen lokale procedures*

Aantal lokale procedures

LS-004²

In de periode van 4 jaar vóórafgaand aan behandeling met belzutifan ondergingen 46 van de 61 patiënten in LS-004 (75%) in totaal 86 lokale procedures, waarvan 39 voor RCC, 33 voor CZS Hb, 9 voor retinaal Hb, 3 voor pNET, en 2 voor overige VHL-tumoren (**Figuur 1**). Twee patiënten ondergingen geen lokale procedures voor of tijdens behandeling met belzutifan. Na het starten van behandeling met belzutifan ondergingen na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden 16 van de 61 patiënten (26%) in totaal 18 lokale procedures, waarvan 13 voor RCC, 3 voor CZS Hb, en 2 voor retinaal Hb.

VHL-NH²

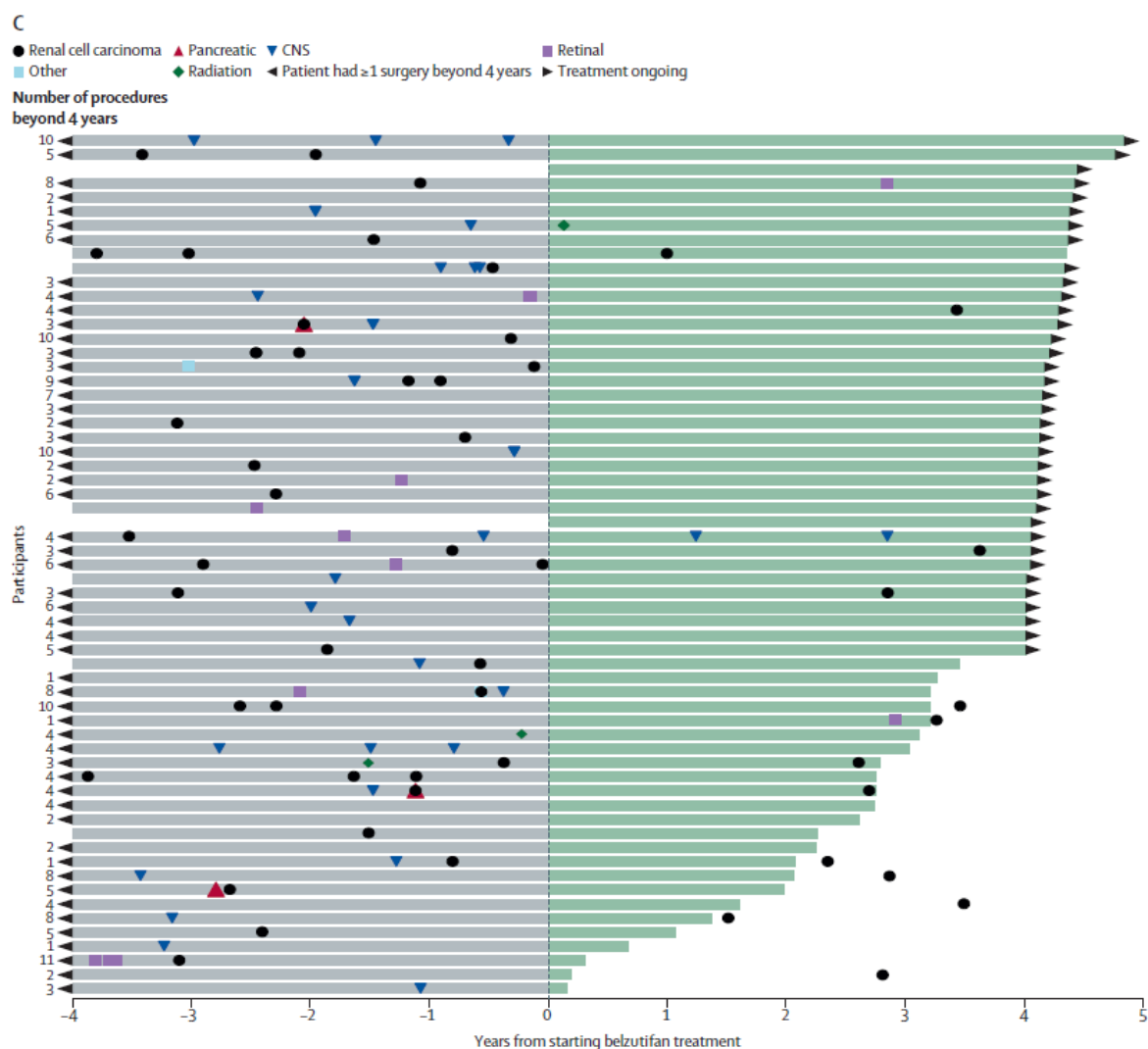
Binnen de volledige follow-up van 10 jaar hadden 186 van de 244 patiënten (76,2%) in de *trial population subgroup* ≥ 1 renale procedure. Hiervan had 29,5% renale chirurgie binnen 2 jaar en 57,0% binnen 5 jaar follow-up. In deze analyse werden alleen de renale procedures meegenomen, wat betekent dat de patiënt mogelijk ook procedures voor pNET of CZS Hb heeft gehad.

GRADE-conclusie: n.v.t.

Tijd tot operatie (TTS)

De mediane TTS was nog niet bereikt bij patiënten met VHL-RCC, -CZS Hb, en -pNET die behandeld werden met belzutifan². In VHL-NH werd de mediane TTS niet gerapporteerd³⁴.

GRADE-conclusie: n.v.t.



Figuur 1. Verdeling van lokale procedures gerelateerd aan VHL voor en na start behandeling met belzutifan (LS-004)⁹

3.3.4 Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH. Er zijn geen data over de kwaliteit van leven verzameld. Deze uitkomstmaat kan dus niet beoordeeld worden.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op de kwaliteit van leven is onbekend. Dit komt omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

Tabel 2. Overzicht gunstige effecten belzutifan (LS-004) ten opzichte van best ondersteunende zorg (VHL-NH)

Belzutifan (LS-004) ^{9, 2}		Best ondersteunende Zorg (VHL-NH) 34, 2
Mediane follow-upduur (maanden)	49,9	122,3
RCC (n=61)	CZS Hb (n=50)	pNET (n=22) RCC (n=168)

ORR, n (%; 95% BI)	41 (67; 54-79)	24 (48; 34-63)	20 (91; 71-99)	3 (1,8; 0,4-5,1)
BOR, n (%)				
Complete respons	7 (11)	4 (8)	11 (50)	0
Partiële respons	34 (56)	20 (40)	9 (41)	3 (1,8)
Stabiele ziekte	19 (31)	21 (42)	2 (9)	131 (78)
Progressieve ziekte	0	3 (6)	0	34 (20)
Niet-beoordeelbaar	1 (2)*	2 (4)	0	0
DOR, mediaan (95% BI), maanden	NB (41,3-NB)	NB (NB-NB)	NB (NB-NB)	Onbekend
TTR, mediaan (IQR), maanden	11,1 (6,2-16,5)	5,5 (2,7-17,9)	8,2 (5,5-10,9)	Onbekend
PFS, mediaan (95% BI), maanden	49,8 (49,8-NB)	NB (NB-NB)	NB (NB-NB)	Onbekend

BI, betrouwbaarheidsinterval; BOR, beste objectieve respons; CZS Hb, hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel; DOR, duur van repons (*duration of response*); IQR, interkwartielafstand (interquartile range); NB, niet bereikt; ORR, objectieve responsratio (gedefineerd als het percentage patiënten met een partiële [min 30%] of gehele respons); PFS, progressievrije overleving (*progression-free survival*); pNET, neuro-endocriene tumor in de pancreas; RCC, niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*); TTR, tijd tot respons

3.3.5 Overige overwegingen

Respons

Zoals eerder beschreven bedroeg de ORR in de praktijk (VHL-NH) bij actieve surveillance, oftewel de kans op spontane regressie van VHL-RCC, 1,8% voor patiënten met een follow-up van maximaal 5 jaar. Dit ondersteunt het gebruik van de ORR als uitkomstmaat in deze beoordeling.²

De mediane TTR bij behandeling met belzutifan was 11,1 maanden (interkwartielafstand [*interquartile range*, IQR] 6,2-16,5) bij RCC, 5,5 maanden (IQR 2,7-17,9) bij CZS Hb, en 8,2 maanden (IQR 5,5-10,9) bij pNET. Deze resultaten laten zien dat het lang duurt voordat een respons op de behandeling met belzutifan meetbaar is. In het RCC-cohort liet 71,5% van de patiënten met een objectieve respons nog een respons zien na 42 maanden follow-up. Dit was 94,7% in het pNET-cohort en 80,8% in het CZS Hb-cohort. Wanneer een respons wordt gezien, is deze dus doorgaans wel langdurig.²

De analyses van gelijktijdig voorkomende VHL-tumoren lieten een vergelijkbare tumorrespons zien. Belzutifan lijkt voor de meeste patiënten bij verschillende tumoren binnen dezelfde persoon een vergelijkbare respons te geven. Dit kan verklaard worden door de gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie van alle VHL-tumoren.²

Uitstellen en voorkomen lokale procedures

Zoals beschreven in §2.1.2 is deze uitkomstmaat ook relevant voor patiënten voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is, omdat deze patiënten in de praktijk tóch kandidaat blijven voor rug-tegen-de-muur lokale procedures. Omdat VHL-NH alleen de verdere lokale procedures rapporteert van de patiënten die binnen de follow-up ≥ 1 renale procedure hadden, kan deze uitkomstmaat niet zomaar tussen LS-004 en VHL-NH worden vergeleken. De door het Zorginstituut geconsulteerde klinisch experts geven aan dat de vermindering van het aantal lokale procedures die gezien wordt in **Figuur 1** te danken is aan de behandeling met belzutifan.

Zonder deze behandeling verwachten de experts meer lokale procedures in deze groep, met kans op orgaanverlies. De klinisch experts stellen dat de frequentie van lokale procedures vóór behandeling zoals gerapporteerd in LS-004 vergelijkbaar zou blijven als er niet met belzutifan behandeld was.

Een behandeldoel zou juist kunnen zijn om de tumor dermate te laten slinken, dat een lokale procedure (de voorkeursbehandeling bij patiënten die hiervoor geschikt zijn) weer mogelijk is. In deze situatie is het ondergaan van een lokale procedure juist gewenst. Klinisch experts geven echter aan dat er vaak al te veel lokale procedures in deze patiëntengroep zijn uitgevoerd, waardoor je hier niet meer aan toe komt. Het is dus geen doel op zich om op termijn weer een lokale procedure te kunnen uitvoeren.

Belangrijkste symptomatische tumor

Patiënten in LS-004 en VHL-NH moesten ten minste één VHL-RCC hebben. Alle VHL-patiënten in LS-004 hadden daarnaast ten minste één andere VHL-tumor bij aanvang van de studie, en de meeste patiënten in VHL-NH hadden ten minste één andere VHL-tumor vóór of op de indexdatum. Omdat alle VHL-tumoren een gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie hebben, is het biologisch plausibel dat de respons in een bepaald tumortype onafhankelijk is van de aan- of afwezigheid van een ander type en dat de resultaten van LS-004 geëxtrapoleerd kunnen worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is. In de EPAR worden door de registratiehouder aangeleverde *spider plots* beschreven die een voldoende hoge mate van overeenstemming in de tumorreductie bij verschillende VHL-tumoren als reactie op belzutifan laten zien en die deze aanname dus ondersteunen. De resultaten van LS-004 en VHL-NH kunnen daarom geëxtrapoleerd worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is.

Retinaal Hb

Retinale Hb's zijn goedaardige, sterk doorbloede tumoren in het netvlies of de zenuwschijf van het oog¹⁷. Ze zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen bij groei leiden tot netvliesloslating, macula-oedeem, glaucoom, en verlies van gezichtsvermogen³⁶. Patiënten met retinale Hb's die niet geschikt zijn voor lokale procedures betreffen patiënten waarbij een lokale procedure een te groot risico geeft tot blindheid. Deze patiënten kunnen momenteel alleen behandeld worden met levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg. Wanneer de tumor groeit, kan er een rug-tegen-de-muur-situatie ontstaan en worden patiënten soms tóch geopereerd. De baten van een operatie wegen dan op tegen de risico's. Retinaal Hb valt in principe niet onder de geregistreerde indicatie van belzutifan.

Zowel de beroepsgroep (de behandeld artsen en de NVMO) als de patiëntenvereniging ondersteunen de wenselijkheid van het behandelen met belzutifan bij VHL-gerelateerd retinaal Hb. Gezien de klinische plausibiliteit van de werking bij patiënten met retinaal Hb, het feit dat de Nederlandse beroepsgroep retinaal Hb als een vorm van CZS Hb's ziet en het feit dat deze patiënten zijn geïnccludeerd in de studie heeft het Zorginstituut aanvullend ook naar de effectiviteit van belzutifan bij patiënten met retinaal Hb gekeken.

Bij navraag van het Zorginstituut blijkt dat de registratiehouder geen aanvraag gedaan bij het EMA om belzutifan te beoordelen voor de indicatie retinaal Hb. Hiertoe is besloten omdat de *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) methodologische beperkingen zag in de op dat moment beschikbare data van de LS-004-studie. De FDA oordeelde in 2021 dat er geen uitspraak gedaan kon worden over de effectiviteit van belzutifan bij retinaal Hb. De registratiehouder heeft toegelicht dat ten tijde van de FDA-beoordeling van belzutifan beperkte baseline-evaluaties beschikbaar waren voor patiënten met retinaal Hb in LS-004, waardoor de FDA slechts 5 ogen zonder confounders kon beoordelen. Deze 5 ogen toonden wel allen verbetering³³. Ook was de oogheelkundige beoordelingsmethodiek niet RECIST-conform en bevatte het een subjectieve component bij de visuele gradering door de beoordelaar. Het gevolg van deze twee beperkingen was dat het evalueerbare retinaal Hb-cohort op het moment van indiening bij het FDA te beperkt

was om een formele *benefit-risk*-uitspraak te dragen. De registratiehouder benadrukt dat de afwezigheid van de retinaal Hb-cohort in de Europese registratietekst van belzutifan het gevolg is van een pragmatische beslissing door de registratiehouder en geen inhoudelijke afwijzing van de werkzaamheid is door het EMA (want deze is niet beoordeeld).

Sinds de FDA-beoordeling in 2021 is er een subgroepanalyse van LS-004 gepubliceerd door Wiley et al. met data van de retinaal Hb-patiënten (mediane follow-upduur 37,3 maanden), naast de publicatie van Srinivasan et al. met de data-cutoff van april 2023 (mediane follow-upduur 49,9 maanden)^{9, 33}.

In de analyse van Wiley et al. werden 12 patiënten (16 ogen) geïnccludeerd met een door een IRC-bevestigde actieve baseline-laesie. De IRC bepaalde of deelnemers een actief retinaal Hb hadden dat evalueerbaar was voor respons op basis van beeldkwaliteit en zichtbaarheid van de tumor. Hierdoor werden een aantal confounders uitgesloten, namelijk ogen zonder zichtbare baseline-laesie, blind oog, en onvoldoende beeldkwaliteit. In de latere IRC-herbeoordeling van de baselinebeeldvorming van Srinivasan et al. werd dit cohort uitgebreid tot 14 patiënten met 18 evalueerbare ogen. Dit waren geen nieuwe laesies in nieuwe patiënten, maar een uitbreiding van het cohort door herbeoordeling van eerdere randgevallen.^{33, 9}

In de analyse van Wiley et al. werden alle 12 patiënten en 16 ogen door de IRC beoordeeld als 'verbeterd' (respectievelijk een respons van 100% [95% BI; 73,5-100,0] en 100% [95% BI; 79,4-100,0])³³. Onder 'respons' vallen zowel een partiële als complete respons volgens de RECIST-criteria. In de analyse van Srinivasan et al. werden 13 van de 14 patiënten (93% [95% BI; 66,1-99,8]) en 17 van de 18 ogen (RR 94% [95% BI; 72,7-99,9]) beoordeeld als verbeterd (partiële of complete respons). De mediane duur van respons werd in beide analyses niet bereikt (95% BI; NB-NB). Gedurende de follow-up van de studie zijn er geen nieuwe laesies ontstaan bij patiënten in het retinaal Hb-cohort.^{33, 9}

De pathofysiologie van VHL is voor alle tumortypen gelijk. Het werkingsmechanisme van belzutifan lijkt daarom tumortype-onafhankelijk te zijn. De beroepsgroep verwacht om deze reden geen verschil in respons op belzutifan tussen retinaal Hb en andere VHL-gerelateerde tumoren. De data uit de analyses van Wiley et al. en Srinivasan et al., hoewel afkomstig uit een kleine groep patiënten, lijken dit te bevestigen.

De beroepsgroep geeft aan dat een lokale procedure de voorkeursbehandeling is voor patiënten met retinaal Hb, mits de risico's niet groter zijn dan de baten. Als de laesie te groot is of centraal gelegen is in het oog, is een lokale procedure niet altijd toepasbaar wegens een groot risico op (ernstige) complicaties. Op dit moment is er enkel afwachtend beleid voor deze patiënten. Op het moment dat een retinaal Hb groeit, zal dit - net als een rug-tegen-de-muur lokale procedure - kunnen leiden tot bijvoorbeeld blindheid, soms al op zeer jonge leeftijd. Het voorkomen van groei en het verminderen van tumorgrootte is daarom zeer belangrijk voor deze patiënten.

Finale analyse april 2024

De finale analyse met data van de cutoff van april 2024 is door de registratiehouder aangeleverd in een CSR. Omdat dit vertrouwelijke informatie betreft, worden hier de in een poster gepresenteerde data uit deze CSR beschreven³⁷. Er werden ten tijde van deze data-cutoff nog 25 patiënten (57%) behandeld met belzutifan. Na een mediane follow-upduur van 61,8 maanden was de ORR 70% (95% BI; 57-82) voor RCC, 50% (95% BI; 36-64) voor CZS Hb, en 90% (95% BI; 68-99) voor pNET. Bij de 14 patiënten (18 ogen) met retinaal Hb liet 100% (95% BI; 82-100) van de ogen een verbetering zien, en hier was de mediane duur van respons ook nog niet bereikt.

Conditionele markttoelating

De registratiehouder van belzutifan heeft aanvankelijk een volledige markttoelating aangevraagd bij het EMA, maar heeft tijdens de beoordeling, naar aanleiding van bezwaren van de CHMP over

de volledigheid van de gegevens, de aanvraag veranderd naar een conditionele markttoelating. Het EMA heeft de conditionele markttoelating goedgekeurd om de volgende redenen:

- De *benefit-risk-ratio* is positief
- De registratiehouder kan op termijn de finale analyse van LS-004 verstrekken met aanvullende gegevens over de effectiviteit en veiligheid van belzutifan. Het Zorginstituut heeft deze gegevens van de registratiehouder reeds ontvangen in de vorm van een niet-gepubliceerd CSR.
- Belzutifan richt zich op de onderliggende pathofysiologische oorzaak van VHL-gerelateerde tumoren en kan daarmee inspelen op de *unmet medical need* van VHL-patiënten.
- De voordelen voor de volksgezondheid van het direct beschikbaar zijn van belzutifan wegen op tegen de risico's die horen bij het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn. Het EMA meent dat het veiligheidsprofiel beheersbaar is gebleken en dat door de onmiddellijke beschikbaarheid van belzutifan VHL-patiënten behandeld kunnen worden die momenteel geen andere therapeutische optie hebben.

3.4 Ongunstige effecten

Aangezien in deze beoordeling vergeleken wordt met best ondersteunende zorg worden hier alleen de ongunstige effecten van belzutifan beschreven. Het veiligheidsprofiel van belzutifan is gebaseerd op data uit klinische onderzoeken met in totaal 576 patiënten met gevorderde solide tumoren en gelokaliseerde tumoren bij de ziekte van VHL. De mediane blootstellingsduur aan belzutifan was 9,2 maanden (spreiding: 0,1-55,4).¹

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling met belzutifan waren anemie (84,2%), vermoeidheid (42,7%), misselijkheid (24,1%), dyspneu (21,4%), duizeligheid (17,9%) en hypoxie (16,3%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 waren anemie (28,8%) en hypoxie (12,2%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren hypoxie (7,1%), anemie (4,7%) en dyspneu (1,2%).¹

Ernstige ongunstige effecten

LS-004²

In LS-004 ervoeren 18 van de 61 patiënten (29,5%) een ernstig ongunstig effect. Bij 4 patiënten (6,6%) waren deze ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling met belzutifan. Twee patiënten (3,3%) overleden tijdens de studie. Geen van deze sterfgevallen was gerelateerd aan de behandeling met belzutifan.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op de ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Vier patiënten (6,6%) staakten de behandeling met belzutifan wegens een ongunstig effect. Bij 3 patiënten ging het om een ernstig ongunstig effect.

GRADE-conclusie: Het effect van belzutifan op het aantal stakers al gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

3.4.1 Overige overwegingen

Anemie en hypoxie zijn in de EPAR geïdentificeerd als de belangrijkste bijwerkingen van bijzonder belang. Het zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen en de bijwerkingen die het vaakst leiden tot aanpassing van de behandeling. Beide houden verband met het werkingsmechanisme van belzutifan en kunnen vaak behandeld worden met een (tijdelijke) dosisverlaging.²

Er zijn weinig langetermijndata over de ongunstige effecten van belzutifan. Dit is gezien het verwachte langetermijngebruik van belzutifan bij VHL-patiënten wel relevant. De registratiehouder dient de langetermijndata van LS-004 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.²

3.5 Ervaring

De ervaring met belzutifan is in Nederland beperkt. Het wordt nog voor geen indicatie vergoed en de registratiestudie LS-004 heeft geen patiënten in Nederland geïnccludeerd. In Nederland loopt een patiëntprogramma voor de LS-004-patiëntpopulatie in het UMCU en Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). In september 2025 waren er 11 patiënten in dit programma geïnccludeerd. Daarnaast is er één VHL-expert die ervaring heeft opgedaan met belzutifan bij VHL in de LITESPARK-015 studie (5 patiënten).

3.6 Toepasbaarheid

Aangezien in deze beoordeling vergeleken wordt met best ondersteunende zorg wordt hier enkel een overzicht van de toepasbaarheid van belzutifan beschreven. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC¹. Gezien de gecentraliseerde zorg van VHL in Nederland worden er geen problemen op het gebied van toepasbaarheid voorzien.

Belzutifan kan bij de mens embryo-foetale schade veroorzaken, inclusies verlies van de foetus. Belzutifan mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met belzutifan vereist. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan en tot en met minimaal 1 week na de laatste dosis. Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens behandeling met belzutifan en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis. Belzutifan kan de vruchtbaarheid verminderen bij mannen en vrouwen die zich kunnen voortplanten.

Gelijktijdige toediening van belzutifan met gevoelige CYP3A4-substraten moet worden vermeden. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis van het gevoelige CYP3A4-substraat worden verhoogd. Gelijktijdige toediening van belzutifan met hormonale anticonceptiva kan ervoor zorgen dat deze vorm van anticonceptie onvoldoende is. Ook kan het aantal doorbraakbloedingen toenemen. Patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden geadviseerd een alternatieve, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, of hun mannelijke partner moet een condoom gebruiken tijdens de behandeling met belzutifan. Op basis van in-vitro-gegevens wordt remming van MATE2-K door belzutifan verwacht bij klinisch relevante blootstellingen. Remming van MATE1 kan niet worden uitgesloten. In-vitro is belzutifan een CYP2B6- en CYP2C8-inductor. Er zijn geen in-vivo-onderzoeken uitgevoerd. Gelijktijdige toediening met belzutifan kan leiden tot een klinisch relevante afname van de plasmaconcentratie van gevoelige CYP2B6- en/of CYP2C8-substraten.

Gelijktijdige toediening van belzutifan met remmers van UGT2B17 of CYP2C19 verhoogt de plasmablootstelling van belzutifan. Hierdoor kan de incidentie en ernst van bijwerkingen van belzutifan toenemen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op anemie en hypoxie. De dosis van belzutifan moet worden verlaagd zoals aanbevolen in de SmPC.

3.7 Gebruiksgemak

De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg eenmaal per dag. Dit zijn drie tabletten van 40 mg. Vanwege de orale toedieningsvorm kan de patiënt belzutifan thuis innemen. Het gebruiksgemak is goed.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Belzutifan is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure (ablatietherapie, radiotherapie, en/of chirurgie) niet geschikt is. Deze beoordeling beslaat dus specifiek geen patiënten met gemetastaseerde ziekte. De registratiehouder claimt voor de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

In de praktijk blijven patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is toch kandidaten voor een rug-tegen-de-muur lokale procedure zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden en de gevolgen van niet ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf. Om deze reden is best ondersteunende zorg, bestaande uit actieve surveillance en gerichte rug-tegen-de-muur lokale procedures, de vergelijkende behandeling in deze beoordeling.

4.1.2 *Medische argumenten*

VHL is een zeldzame heterogene ziekte met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. Hoewel de levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt verkort is, kunnen de symptomen die ontstaan door VHL-tumoren de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. De belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb. Door lokale procedures kunnen patiënten orgaanfuncties verliezen, waaronder die van de ogen, nieren, of alvleesklier. Ook kunnen zich neurologische problemen voordoen, zoals verlamming na een ruggengraat- of hersenoperatie. Soms is dan levenslange medische interventie nodig, zoals dialyse, als beide nieren worden verwijderd. Klinisch experts en patiënten geven aan dat het voorkomen of uitstellen van een operatie de fysieke en mentale gezondheid van patiënten kan verbeteren. Momenteel kunnen patiënten alleen behandeld worden met best ondersteunende zorg en lokale procedures. Er bestaat geen behandeling die de onderliggende oorzaak aanpakt. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure omdat de baten niet opwegen tegen de risico's is er daarom sprake van een grote *unmet medical need*. Als bij deze patiënten de tumor toch verder groeit, kan het zijn dat zij in een rug-tegen-de-muursituatie komen en alsnog een lokale procedure moeten ondergaan. Hier staat verlies van orgaanfunctie of verlies van kwaliteit van leven tegenover. Patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures hebben door het grotere risico op metastases en complicaties een lagere levensverwachting dan de algehele VHL-populatie. Door het ontbreken van literatuur hierover en het heterogene ziektebeeld is het onduidelijk hoeveel lager de levensverwachting van deze patiënten precies is.

4.1.3 *Argumenten voor passend onderzoek*

De effectiviteit en veiligheid van belzutifan zijn onderzocht in LS-004, een enkelarmige, *open-label* fase II-studie. Als historische controle is de VHL-NH-studie opgezet, bestaande uit een subgroep van een VHL-register uit de Verenigde Staten van patiënten die leken op de patiënten uit LS-004. Wel includeerde LS-004 alleen patiënten met ECOG-PS 0-1, terwijl VHL-NH deze restrictie niet had. Hierdoor waren de patiënten in LS-004 mogelijk relatief fitter, wat een bias kan geven in het voordeel van belzutifan.

In zowel LS-004 als VHL-NH kunnen patiënten geïnccludeerd zijn die mogelijk wel geschikt zijn voor een lokale procedure. Lokale procedures waren voor de meeste patiënten echter niet meer passend of gewenst, gezien het hoge risico op morbiditeit. Ook hadden patiënten waarschijnlijk in de nabije toekomst toch behandeling nodig voor hun tumoren. Beide studies includeerden alleen patiënten met ten minste één RCC. Alle patiënten in LS-004 hadden daarnaast ten minste één andere VHL-tumor bij aanvang van de studie. Op basis van biologische plausibiliteit en de verstrekte klinische gegevens wordt aangenomen dat de werkzaamheid van belzutifan bij

patiënten met VHL waarbij een CZS Hb of pNET de belangrijkste symptomatische tumor is (en geen RCC) kan worden geëxtrapoleerd uit de resultaten van LS-004. De indirecte vergelijking met een historische controle draagt veel onzekerheid met zich mee en geeft een groot risico op bias. Over het algemeen vindt het Zorginstituut de resultaten uit LS-004 en VHL-NH wel voldoende representatief voor de Nederlandse klinische praktijk.

Gezien de zeldzaamheid van de ziekte, de vergelijkende behandeling met best ondersteunende zorg, en de morbiditeit die gepaard gaat met de lokale procedures die gedurende het hele leven nodig zijn, is randomisatie en het toepassen van een controlegroep om het effect op de cruciale uitkomsten te onderzoeken mogelijk niet haalbaar. Het enkelarmige studie-ontwerp is daarom acceptabel.

Het doel van de behandeling bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures is het verlengen van het leven, het verminderen van symptomen en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven en het voorkomen van rug-tegen-de-muur-procedures die een hoog risico hebben op functieverlies van organen. Voor het beoordelen van *time-to-event* uitkomstmaten is gezien het ontbreken van een interne vergelijkende arm een externe controlegroep in een vergelijkbare populatie cruciaal.

4.1.4 Effectiviteitsargumenten

Overleving was geen uitkomstmaat in LS-004 en VHL-NH. Omdat niet bekend is wat de precieze levensverwachting is van patiënten met VHL die niet geschikt zijn voor lokale procedures, is het onduidelijk of een verschil in overleving aan te tonen is in de beperkte duur van een klinische studie.

Het effect van belzutifan op het beperken van functionele orgaanschade en het verminderen van VHL-gerelateerde symptomen is beoordeeld aan de hand van de (duur van) respons, gemeten met ORR en DOR. Na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden slonken de tumoren bij tweederde van de patiënten met een RCC met $\geq 30\%$ of verdwenen ze helemaal (responders). Dit gebeurde bij bijna de helft van de CZS Hb-patiënten en bij 90% van de patiënten met een pNET. Bij 98% van de RCC-patiënten, 90% van de CZS Hb-patiënten, en 100% van de pNET-patiënten werd ten minste stabiele ziekte bereikt en slechts 3 CZS Hb-tumoren (van de 50, 6%) hebben progressie laten zien. In de historische controle was de ORR 1,8%. Dit suggereert dat de ORR direct toegeschreven kan worden aan belzutifan, en dat spontane regressie van de tumor zeer onwaarschijnlijk is. De mediane DOR was ook nog niet bereikt na een mediane follow-upduur van 49,9 maanden. 94,2% van de RCC-responders had een responsduur van ten minste 18 maanden en 71,5% van alle responders vertoonde een langdurige respons op het laatste evalueerbare tijdstip van 42 maanden. Dit laat zien dat het effect lang aanblijft. Er bestaan geen specifieke klinische relevantiegrenzen voor de ORR en DOR bij VHL. Wel voldoen de ORR en DOR ruimschoots aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies en ook bij het omrekenen van deze resultaten naar een RR wijzen de verschillen in behaalde respons op een groot effect. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege de indirecte vergelijking met een historische controle, het risico op bias, en indirect bewijs. Door het grote verschil in ORR vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden in de vergelijkbaarheid van de studies, voldoende aannemelijk dat belzutifan daadwerkelijk een groot effect heeft op het verkleinen van de tumor.

Belzutifan heeft een groot effect op het uitstellen en voorkomen van lokale procedures pre- en post-belzutifan. In de enkelarmige LS-004 vond er na start van behandeling met belzutifan een aanzienlijke reductie plaats van lokale procedures. In VHL-NH werden alleen de lokale procedures gerapporteerd van de patiënten die binnen de follow-up ≥ 1 renale procedure hadden. Hierdoor kan de uitkomstmaat niet zonder meer tussen de studies worden vergeleken en is niet bekend wat het natuurlijk verloop in lokale procedures is. Hierdoor is het relatieve effect zeer onzeker. Klinisch experts geven aan dat de reductie in het aantal lokale procedures (pre-post) in LS-004 toe te schrijven is aan de behandeling met belzutifan. Ze verwachten zonder

behandeling met belzutifan meer rug-tegen-de-muur lokale procedures in deze groep, met grote kans op orgaanverlies.

Het effect van belzutifan op de kwaliteit van leven is onbekend omdat er geen data zijn verzameld voor deze uitkomst in zowel LS-004 als VHL-NH, ondanks dat deze uitkomst door klinisch experts als zeer cruciaal wordt gezien en mogelijk wel verzameld had kunnen worden in deze patiëntenpopulatie.

Het Zorginstituut is voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL. Op basis van de beschikbare studiegegevens en expert opinie is het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties, het voorkomen van orgaanschade, en het verminderen van symptomen. Ook lijkt het klinisch plausibel dat het risico op metastasen wordt verlaagd wanneer de tumorgroei- en grootte afneemt. De aanbevelingen in de Nederlandse en internationale richtlijnen zijn er dan ook op gericht om in te grijpen wanneer de tumor een bepaalde grootte bereikt, met als doel metastasen te voorkomen. Omdat metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb de belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn, vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan door het voorkomen van groei of zelfs het laten slinken van tumoren, het risico op overlijden kan verminderen. Hoe groot het effect van belzutifan op het risico op overlijden precies is, en of het effect op tumorengrootte/-groei en het voorkomen van metastasen gelijk is aan andere tumorverwijderende/verkleinende ingrepen zoals lokale procedures, is onbekend.

4.1.5 Veiligheidsargumenten

De meeste patiënten die behandeld worden met belzutifan ervaren bijwerkingen. Anemie en hypoxie zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen en de bijwerkingen die het vaakst leiden tot aanpassing van de behandeling. Beide houden verband met het werkingsmechanisme van belzutifan en kunnen vaak behandeld worden met een (tijdelijke) dosisverlaging.

In LS-004 ervaarde 29,5% van de patiënten een ernstig ongunstig effect, en staakte 6,6% van de patiënten de behandeling wegens een ongunstig effect. Veiligheid was geen uitkomstmaat in VHL-NH. Het effect van belzutifan op de ongunstige effecten is zeer onzeker. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege een risico op bias (niet-geblindeerde, observationele studieopzet met risico op selectiebias en *confounding*) en indirectheid.

Er zijn weinig langetermijndata over de ongunstige effecten van belzutifan. Dit is gezien het verwachte langdurige gebruik van belzutifan bij VHL-patiënten wel relevant. De registratiehouder dient de langetermijndata van LS-004 in te dienen om een volledige markttoelating te verkrijgen.

4.1.6 Retinaal Hb

Ondanks dat belzutifan niet specifiek geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, zien de beroepsgroep en de patiëntenvereniging graag dat deze patiënten met belzutifan behandeld kunnen worden. Retinale Hb's kunnen namelijk leiden tot netvliesloslating, macula-oedeem, glaucoom, en verlies van gezichtsvermogen. Het gaat om een zeer klein aantal patiënten dat niet geschikt is voor lokale procedures. Data uit een kleine subgroep patiënten met retinaal Hb uit LS-004 laten zien dat er, net als bij de andere VHL-subtypen, sprake is van een hoge tumorrespons op belzutifan en dat geen van de patiënten nieuwe laesies ontwikkelde. Omdat het werkingsmechanisme van belzutifan tumortype-onafhankelijk is binnen VHL kan deze goede respons pathofysiologisch verklaard worden. Patiënten met retinale Hb's die niet geschikt zijn voor lokale procedures kunnen momenteel alleen behandeld worden met levenslange actieve surveillance en best ondersteunende zorg. Belzutifan kan daarom een oplossing bieden voor deze patiënten met een grote *unmet medical need*. Het is belangrijk om met de beroepsgroep te bespreken welke patiënten precies baat kunnen hebben bij een behandeling voor retinaal Hb.

4.1.7 Overige argumenten

Het EMA heeft ondanks de onvolledigheid van de data toch een conditionele markttoelating goedgekeurd. De voordelen voor de volksgezondheid van het direct beschikbaar zijn van belzutifan wegen op tegen de risico's die horen bij het feit dat er nog aanvullende gegevens nodig zijn. Het EMA meent dat het veiligheidsprofiel beheersbaar is gebleken en dat door de onmiddellijke beschikbaarheid van belzutifan VHL-patiënten behandeld kunnen worden die momenteel geen andere therapeutische optie hebben. De door het EMA verzochte finale analyse van LS-004 is door de registratiehouder in de vorm van een ongepubliceerd CSR aangeleverd bij het Zorginstituut en meegenomen in deze beoordeling.

Hoewel het Zorginstituut de langetermijndata van LS-004 heeft ingezien, blijft er onzekerheid over de precieze grootte van het effect van belzutifan op harde uitkomsten en de vergelijkbaarheid van de studiepopulaties met de Nederlandse klinische praktijk. Hierdoor is het onzeker wat het precieze effect van belzutifan in de praktijk zal zijn bij patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures. Om belzutifan gepast in te kunnen zetten is daarom een belangrijke rol voor de beroepsgroep weggelegd. Er zouden onder andere afspraken gemaakt kunnen worden over:

- Het instellen van een indicatiecommissie die advies geeft over het starten (en stoppen) van behandeling met belzutifan bij een individuele patiënt
- Start- en stopcriteria, zodat alleen patiënten de behandeling krijgen die niet geschikt zijn voor lokale procedures
- Evaluatie en monitoring

4.1.8 Afweging relevante aspecten

VHL is een levenslange, zeldzame, heterogene ziekte met een breed scala aan symptomen en complicaties in verschillende orgaansystemen. Dit resulteert in een aanzienlijke fysieke en mentale belasting. Herhaalde lokale procedures zijn bij veel patiënten niet (langer) mogelijk of ongewenst wegens de risico's op verlies van orgaanfuncties, neurologische problemen, of de noodzaak van levenslange medische interventie. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure is er sprake van een grote *unmet medical need*. Patiënten worden op dit moment behandeld met de beste ondersteunende zorg, tot een rug-tegen-de-muur lokale procedure (met de bijbehorende complicaties) onontkoombaar is.

Voor belzutifan wordt een groot effect gerapporteerd op de ORR ten opzichte van een historische controle. De tumoren bij tweederde van de patiënten met een RCC slonken met $\geq 30\%$ of verdwenen helemaal. Dit gebeurde bij bijna de helft van de CZS Hb-patiënten en bij 90% van de patiënten met een pNET. Slechts 6% van de CZS Hb-tumoren lieten progressie zien. Doordat spontane regressie van de tumor zeer zelden voorkomt, is het duidelijk dat de effecten op ORR toe te schrijven zijn aan de behandeling. Ook houdt het effect van belzutifan lang aan. Directe data over de kwaliteit van leven, een cruciale uitkomstmaat bij deze aandoening, ontbreken en het Zorginstituut vindt het niet onderzoeken hiervan betreurenswaardig bij deze aandoening. Wel is het Zorginstituut voldoende overtuigd dat belzutifan de noodzaak voor een lokale procedure kan uitstellen. Het voorkomen van lokale procedures is een belangrijk doel om de kwaliteit van leven in stand te houden. De exacte omvang van het effect van belzutifan op de ORR en het uitstellen of voorkomen van een lokale procedure is door de indirecte vergelijking met een historisch cohort echter zeer onzeker. Er is onduidelijkheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten omdat de definitie 'niet geschikt voor lokale procedure' subjectief is en niet vooraf als inclusie criterium is gesteld. Nederlandse klinisch experts stellen echter dat de frequentie van lokale procedures zonder behandeling met belzutifan onverminderd had doorgezet.

Hoewel belzutifan niet geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met retinaal Hb, ziet het Zorginstituut ook een plek voor belzutifan voor de behandeling van deze patiënten met een *unmet medical need*. De effectiviteit van belzutifan is alleen in een kleine groep patiënten met

retinaal Hb in LS-004 onderzocht, maar net als bij andere VHL-subtypen is er hier sprake van een hoge tumorrespons op belzutifan. Dit kan ook pathofysiologisch verklaard worden, omdat het werkingsmechanisme van belzutifan tumortype-onafhankelijk is. De wetenschappelijke adviesraad commissie geneesmiddelen (WAR-CG) is het eens met deze overweging van het Zorginstituut.

Het Zorginstituut is voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan op het stoppen van de groei of het verkleinen van de tumoren bij patiënten met VHL. Het Zorginstituut vindt het voldoende aannemelijk dat het verminderen van de groei of het verkleinen van de tumoren samenhangt met het uitstellen van mogelijk functie-verliezende operaties en het voorkomen of verminderen van orgaanschade, symptomen, en metastasen. Het Zorginstituut vindt het, ondanks de onzekerheden, plausibel dat belzutifan het risico op overlijden kan verminderen.

Gebruik van belzutifan leidt bij bijna elke patiënt tot bijwerkingen, maar deze zijn vaak goed te behandelen. Omdat belzutifan de potentie heeft om het verlies van orgaanfuncties en de daarmee samenhangende morbiditeit te voorkomen of te vertragen bij VHL-patiënten die niet geschikt zijn voor lokale procedures, kan belzutifan de *unmet medical need* van deze patiënten verminderen.

4.2 Eindconclusie

Belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, of pNET bij VHL, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat belzutifan een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. De omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten is echter zeer onzeker op basis van de beschikbare gegevens.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Belzutifan heeft een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb) 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. Hierbij wordt retinaal Hb niet uitgesloten. Op basis van de beschikbare gegevens is de omvang van het effect van de behandeling op de cruciale uitkomstmaten echter zeer onzeker.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2026 met de volgende zoektermen:

(belzutifan OR Welireg) AND (VHL OR "Von Hippel Lindau")

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
LS-004 Srinivasan et al. 2025 ⁹	Ongecontroleerde, <i>open-label</i> , multicenter fase II-studie Mediane follow-upduur: 49,9 maanden	N=61	Patiënten van 18 jaar of ouder met VHL-RCC en een ECOG-PS-score van 0-1. Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten werden geëxcludeerd als ze een RCC >3 cm hadden, andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten, of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan	Belzutifan in een eenmalige dagelijkse dosis van 120 mg. Om bijwerkingen te beheersen kon de dosis verlaagd worden naar 80 of 40 mg per dag.	ORR, DOR, TTR, PFS, TTS, LGR, ongunstige effecten
VHL-NH Linehan et al. 2025 ³⁴	Retrospectieve non-interventionele studie Mediane follow-upduur: 122,3 maanden	N=244	Patiënten met ≥1 VHL-RCC (≥ 10 mm) die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het NCI in de Verenigde Staten. Patiënten werden geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste	Best ondersteunende zorg	ORR, LGR, TTS

DOR, duur van respons (*duration of response*); ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; LGR, lineaire groeisnelheid (*linear growth rate*); LS-004, LITESPARK-004; NCI, *National Cancer Institute*; ORR, objectieve responsratio; PFS, progressievrije overleving (*progression-free survival*); TTR, tijd tot respons; TTS, tijd tot chirurgie (*time to surgery*); VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*; VHL-RCC, niercelcarcinoom (*renal cell carcinoma*) bij de ziekte van Von Hippel Lindau

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2025	Samenvatting van de productkenmerken belzutifan
EMA ²	2025	European Public Assessment Report (EPAR) belzutifan
Wolters et al. ¹⁸	2022	Nederlands <i>consensus statement</i> behandelpad VHL
International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Renal Committee ¹⁴	2021	Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease
International VHL Surveillance Guidelines Consortium- Pancreatic Committee ¹⁶	2022	Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease
International VHL Surveillance Guidelines Consortium-Central Nervous System Committee ¹⁵	2022	Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement
International VHL Surveillance Guidelines Consortium- Ophtalmology Committee ¹⁹	2024	Consensus Guidelines for Ocular Surveillance of von Hippel-Lindau Disease

Bijlage 4: Baselinetabel

Variabele	LS-004 (N=61)	VHL-NH (N=244)
Mediane leeftijd, jaar	41 (spreiding 19-66)	41 (IQR 32-51)
Mannelijk geslacht, n (%)	32 (52)	133 (54)
Etniciteit, n (%)		
Wit	55 (90)	
Anders of onbekend	6 (10)	
ECOG-PS, n (%)		
0	50 (82)	
1	10 (16)	
2	1 (2)	
VHL-subtype, n (%)		
1	51 (84)	145 (59)
2	8 (13)	59 (24)
2A	2 (3)	
2B	6 (10)	
2C	0	
Missend	2 (3)	40 (16)
Voorafgaande VHL-gerelateerde chirurgische/ablatieve ingrepen, n (%)		
Totaal aantal deelnemers die ≥ 1 eerdere chirurgische/ablatieve ingreep hebben ondergaan	59 (97)	
Voor RCC	46 (75)	158 (65)
Voor pNET	9 (15)	
Voor CZS Hb	47 (77)	
Aantal deelnemers met een non-RCC, n (%)		
pNET	22 (36)	72 (30)
CZS Hb	50 (82)	
Hersenen		179 (73)
Ruggenmerg		152 (62)
Retinaal Hb	12 (20)	135 (55)
Grootte van doellaesies, mm		

RCC	22 (spreiding 10-61)	21 (IQR 16-27)
CZS Hb	16 (spreiding 10-87)	
pNET	20 (spreiding 10-89)	

CZS, centraal zenuwstelsel; ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; Hb, hemangioblastoom; IQR, interkwartielafstand (*interquartile range*); LS-004, LITESPARK-004; pNET, pancreascarcinoom; RCC, niercelcarcinoom; VHL, Von Hippel-Lindau; VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Joanna Briggs Insititute critrial appraisal tool for case series³⁵

	LS-004 ^{30, 9, 2}	VHL-NH ^{34, 2}
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja , patiënten hadden o.a. minimaal één RCC en een ECOG-PS-score van 0-1. Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze uitgezaaide ziekte hadden, een RCC >3 cm hadden, andere tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten, of eerder een systemische behandeling tegen kanker hadden ondergaan.	Ja , patiënten hadden o.a minimaal één RCC (≥10 mm). Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten werden geëxcludeerd die systemische oncologische therapie hadden ondergaan of metastasen hadden voor de indexdatum, of die binnen 30 dagen na de indexdatum een nieroperatie hadden ondergaan of een aandoening hadden die onmiddellijke chirurgie vereiste.
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en eindpunten werden beoordeeld door een IRC.	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en beoordeeld door een IRC.
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja , patiënten hadden een VHL-diagnose op basis van genetische testen. RCC en andere laesies werden objectief vastgesteld met CT/MRI en specialistische beoordeling.	Ja , radiografische uitkomsten werden gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1 en beoordeeld door een IRC.
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Ja , patiënten werden prospectief geïncludeerd in een afgebakende periode in vaste centra. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.	Ja , patiënten werden retrospectief geïncludeerd in een afgebakende periode in één centrum.
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja , patiënten werden prospectief geïncludeerd in vaste centra met vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.	Ja , patiënten werden retrospectief geïncludeerd in een vast centrum met vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria. Ook is er een screeningflowchart geïncludeerd met expliciete reden voor exclusie.

6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja , leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit, ECOG-PS, en VHL-subtype zijn gerapporteerd.	Nee , belangrijke demografische kenmerken als ras/ethniciteit en ECOG-PS zijn niet gerapporteerd.
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja , uitgebreide baseline- en ziektekenmerken, eerdere chirurgische ingrepen, en tumorgrootte zijn gerapporteerd.	Onduidelijk , klinische voorgeschiedenis, tumorcharacteristieken, chirurgische ingrepen, CKD-status, metastasen en mortaliteit zijn beschreven. Eén van de exclusiecriteria was het ontvangen van systemische oncologische therapie binnen 30 dagen op of vóór de indexdatum. Er werd echter geen specifieke informatie verstrekt over het type therapie.
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Ja , uitkomstmaten zijn duidelijk en gestructureerd gerapporteerd.	Nee , Omdat de metingen van tumorgrootte direct afkomstig zijn uit een register zijn longitudinale metingen niet systematisch beschikbaar. Er kan namelijk variatie zitten in metingen tussen waarnemers. Verder was er sprake van onvolledige documentatie van metastasen, een mogelijkheid tot misclassificatie, en een mogelijkheid tot <i>loss to follow-up</i> van patiënten die het register verlieten. Hier is geen informatie over verstrekt.
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja , studiecentra en landen worden gespecificeerd.	Ja , studiecentrum is gespecificeerd.
10. Was statistical analysis appropriate?	Ja , er is gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek passende bij een <i>case series</i> .	Ja , er is gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek passende bij een <i>case series</i> .

CT, computertomografie; ECOG-PS; *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IRC, onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*); LS-004, LITESPARK-004; MRI, *Magnetic Resonance Imaging*; RCC, niercelcarcinoom; VHL, Von Hippel-Lindau; VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

Indirecte vergelijking belzutifan versus best ondersteunende zorg bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom, hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel, of neuro-endocriene tumoren in de pancreas bij de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is: GRADE-bewijsprofiel.

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	belzutifan (LS-004) N = 61 (95% BI)	Best ondersteunende zorg (VHL-NH) N = 168	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen (bij VHL-RCC, mediane follow-upduur 49,9 maanden [LS-004], 122,3 maanden [VHL-NH]; vastgesteld met ORR en DOR (RECIST 1.1); er is geen grens voor klinische relevantie vastgesteld.

1	Enkelarmige studie; indirecte vergelijking met een historische controle	Ze er ernstig ^a	n.v.t.	ze er ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	ORR 41/61 (67%; 54-79) Mediane DOR NB (41,3-NB)	ORR 3/168 (1,8%; 0,4-5,1) Mediane DOR Onbekend	Door het Zorginstituut berekend RR van de ORR 37,6 (12,1-117,1)*	Δ ORR* 65,2%	⊕○○○ Ze er laag ^{a,b}	CRUCIAAL
---	---	----------------------------------	--------	----------------------------------	--------------	---------------	--	--	--	------------------------	---	----------

Beperken functionele orgaanschade en verminderen VHL-gerelateerde symptomen (bij VHL-RCC, mediane follow-upduur 49,9 maanden [LS-004]; vastgesteld met PFS (RECIST 1.1); klinische relevantiegrens SMD 0,5

1	Enkelarmige studie	n.v.t.					49,9 maanden (49,8-NB)	n.v.t.	n.v.t.			
---	--------------------	--------	--	--	--	--	---	--------	--------	--	--	--

Ernstige ongunstige effecten (mediane follow-upduur 49,9 maanden; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	ze er ernstig ^c	n.v.t.	ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	18/61 (29,5%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Ze er laag ^{c,d}	CRUCIAAL
---	--------------------	----------------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	---------------	---	-------------------	-------------------	---	----------

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	belzutifan (LS-004) N = 61 (95% BI)	Best ondersteunende zorg (VHL-NH) N = 168	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (mediane follow-upduur 49,9 maanden; default grenswaarde: 25%)

1	Enkelarmige studie	zeer ernstig ^c	n.v.t.	ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	4/61 (6,6%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Ze er laag ^{c,d}	CRUCIAAL
---	--------------------	---------------------------	--------	----------------------	--------------	---------------	-------------	---	-------------------	-------------------	---	----------

BI, betrouwbaarheidsinterval; DOR, duur van respons (*duration of response*); LS-004, LITESPARK-004; NB, niet bereikt; ORR, objectieve responsratio; PFS, progressievrije overleving; RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RR, relatief risico; SMD, gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*); VHL-NH, Von Hippel-Lindau *Natural History*
*Door het Zorginstituut berekend gebruikmakend van MedCalc Relative Risk Calculator³⁸ Let op: doordat dit een naïve indirecte vergelijking betreft moeten deze resultaten met zeer grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en kunnen hier geen harde conclusies aan worden verbonden.

Uitleg
a. Het betreft een indirecte vergelijking met een historische controle. De VHL-NH-studie heeft zelf een risico op bias vanwege de beperkte rapportage van studieontwerp, patiëntkarakteristieken, en uitkomsten. Ook lijken de patiëntkarakteristieken van LS-004 en VHL-NH een bias te geven in het voordeel van belzutifan.
b. ORR en DOR zijn surrogaatuitkomstmaten. Niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen inclusiecriteria in LS-004 als VHL-NH. Wel werden alleen patiënten geïncludeerd met ten minste één RCC. Ook kwamen de meeste patiënten uit de Verenigde Staten en waren ze wit. Dit zorgt allemaal voor indirect bewijs.
c. Er is sprake van een observationele studieopzet. Er is daarom sprake van een zeer ernstig risico op bias vanwege risico op selectiebias en confounding. De tool voor case series uit Bijlage 5 gaf verder geen verzwarende risico's op bias.
d. Niet geschikt zijn voor lokale procedures was geen inclusiecriteria in LS-004. Wel werden alleen patiënten geïncludeerd met ten minste één RCC. Ook kwamen de meeste patiënten uit de Verenigde Staten en waren ze wit. Dit zorgt allemaal voor indirect bewijs.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Welireg®. 2025.
2. European Medicines Agency. EPAR Welireg®. 2025.
3. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 17 februari 2025, kenmerk 4061426-1078947 GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op nemolizumab, belzutifan en imetelstat. 2025.
4. Horizonscan geneesmiddelen. Belzutifan in combination with lenvatinib for advanced renal cell carcinoma. 2025.
5. Horizonscan geneesmiddelen. Belzutifan in combination with pembrolizumab as adjuvant treatment of clear cell renal cell carcinoma. 2025.
6. Horizonscan geneesmiddelen. Pembrolizumab plus lenvatinib with or without belzutifan or quavonlimab for advanced renal cell carcinoma. 2025.
7. UMC Utrecht. De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL). from <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/de-ziekte-van-von-hippel-lindau-vhl>.
8. Nederlands Huisartsen Genootschap. Informatie van de huisarts over de ziekte van Von Hippel-Lindau 2011.
9. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2025; 26: 571-82.
10. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet 2017; 54: 11-8.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease. Technology appraisal guidance. 2024.
12. van Leeuwaarde RS, Halperin, R. . Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. The Epidemiology of von Hippel-Lindau Disease. In: (eds). Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. 2024. pagina's.
13. Richtlijnen VKGN - StOET. Von Hippel-Lindau, Ziekte van. 2017.
14. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. World J Urol 2021; 39: 2409-15.
15. Huntoon K, Shepard MJ, Lukas RV, et al. Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. J Neurosurg 2022; 136: 1511-6.
16. Laks S, van Leeuwaarde R, Patel D, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. Cancer 2022; 128: 435-46.
17. Hajjaj A, van Overdam KA, Oldenburg RA, et al. Retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau germline mutation carriers: progression, complications and treatment outcome. Acta Ophthalmol 2020; 98: 464-71.
18. Wolters WPG, Dreijerink KMA, Giles RH, et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. Cancer 2022; 128: 2871-9.
19. Daniels AB, Chang EY, Chew EY, et al. Consensus Guidelines for Ocular Surveillance of von Hippel-Lindau Disease. Ophthalmology 2024; 131: 622-33.
20. Jung NY and Park JB. Von Hippel-Lindau Disease : A Comprehensive Review of Diagnosis, Genetics, Clinical Challenges, and Surveillance. J Korean Neurosurg Soc 2025; 68: 338-49.
21. orphanet. Hemangioblastoom. from <https://www.orpha.net/nl/disease/detail/252054>.
22. Kreatsoulas DC and Lonser RR. Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Neurooncol Adv 2024; 6: iii66-iii72.
23. Nederlandse Vereniging voor medische Oncologie. NRS: belzutifan bij tumoren bij de ziekte van Von Hippel-Lindau. 2026.
24. National Cancer Institute. objective response rate. from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/objective-response-rate>.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.

26. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. Clin Cancer Res 2022; 28: 4843-8.
27. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F, et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019; 14: 235.
28. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (2021). PASKWIL-criteria 2021: niet-gerandomiseerde studies. from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
29. Zorginstituut Nederland. Module - Beoordeling SWP voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht. 2023.
30. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med 2021; 385: 2036-46.
31. Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. Clin Cancer Res 2024; 30: 1750-7.
32. Iliopoulos O, Iversen AB, Narayan V, et al. Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2024; 25: 1325-36.
33. Wiley HE, Srinivasan R, Maranchie JK, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor 2α Inhibitor Belzutifan in Ocular von Hippel-Lindau Disease: Subgroup Analysis of the Single-Arm Phase 2 LITESPARK-004 Study. Ophthalmology 2024; 131: 1324-32.
34. Linehan WM, Pinto CA, Liu Y, et al. Longitudinal Evaluation of Clear-cell Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. Eur Urol 2025; 88: 56-63.
35. Munn Z, Barker TH, Moola S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evidence Synthesis 2020; 18: 2127-33.
36. Orphanet. Ziekte van von Hippel-Lindau. 2023.
37. Narayan V, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Hypoxia-inducible factor-2α (HIF-2α) inhibitor belzutifan in von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 5-year follow-up of the phase 2 LITESPARK-004 study. Journal of Clinical Oncology 2025; 43: 4507-.
38. MedCalc Software Ltd. Relative Risk Calculator (Risk Ratio, 2x2 Table) Version 23.6.2 | MedCalc 2026.



Budgetimpactanalyse van belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

30

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	MSD B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	7
3	Budgetimpact	8
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van belzutifan (Welireg®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.1 Geregistreerde indicatie

Belzutifan is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.^[1] Deze indicatie staat centraal in deze BIA.

Belzutifan is ook geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd helder cellig niercelcarcinoom met progressie na minimaal twee behandelingen, waarvan ten minste één behandeling met een PD-(L)1-remmer en minimaal twee op VEGF gerichte behandelingen. Het is nog onduidelijk of het middel voor deze indicatie op de Nederlandse markt komt en valt buiten beschouwing van deze BIA.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten diverse tumoren kunnen ontwikkelen. De tumoren kunnen door heel het lichaam ontstaan. Meestal gaat het om goedaardige tumoren, zoals angiomen en cysten. Daarnaast kunnen er kwaadaardige tumoren optreden, het vaakst in de nieren (RCC). De klinische symptomen verschillen afhankelijk van het orgaan waar de tumor zich ontwikkelt.^[2]

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de standaardbehandeling van VHL. Wel is er een Nederlands *consensus statement* van Wolters et al. uit 2022 over de screening en het behandelpad van VHL.^[3] Internationaal bestaan er verschillende orgaanspecifieke richtlijnen voor VHL.^[4-6]

De behandeling van VHL bestaat na diagnose uit een combinatie van levenslange actieve surveillance, best ondersteunende zorg voor het behoud van kwaliteit van leven, en gerichte lokale procedures bij progressieve of symptomatische tumoren. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie, radiotherapie, en chirurgie. Het doel van lokale procedures is om de tumor te verkleinen of te verwijderen en verdere groei en eventuele uitzaaiingen te voorkomen om functionele schade in het aangedane orgaan zo veel mogelijk te beperken.

Elke patiënt met VHL wordt besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). In dit MDO wordt, in samenhang met de voorkeur van de patiënt, bepaald welke behandeling passend is. In het MDO wordt ook bepaald voor welke patiënt een lokale procedure niet meer mogelijk is.

Belzutifan is geïndiceerd voor patiënten voor wie een lokale procedure niet geschikt is. Nederlandse VHL-experts geven aan dat er geen actieve behandeling is voor de patiënten die niet geschikt zijn voor een lokale procedure en dat patiënten op dit moment behandeld worden met 'best ondersteunende zorg', tot een lokale procedure onontkoombaar is.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De exacte prevalentie en incidentie van VHL in Nederland is niet bekend. Een recent boek over VHL (2024), waaraan ook artsen van het Universitair Medisch Centrum Utrecht hebben meegewerkt, vermeldt een prevalentie van 1 op 39.000 tot 85.000.^[7] Volgens 5 Nederlandse VHL-experts, die zijn geraadpleegd door de registratiehouder, komt de prevalentie in Nederland neer op ongeveer 400 patiënten. Hiervan heeft 80% een hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel, 60% een gelokaliseerd niercelcarcinoom en 20% een neuro-endocriene tumor in de pancreas. Patiënten kunnen echter meerdere tumoren hebben.

Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met belzutifan. Belzutifan is namelijk alleen geregistreerd voor patiënten waarbij een lokale procedure niet geschikt is.¹ Daarnaast kunnen er contra-indicaties bestaan waardoor een patiënt niet met belzutifan kan starten.

Hoofdanalyse

De registratiehouder heeft input opgehaald van 5 Nederlandse VHL-experts over het verwachte aantal patiënten dat de komende drie jaar met belzutifan behandeld zal gaan worden. Volgens hen komen er 30 patiënten in principe direct in aanmerking voor behandeling (prevalente patiënten). Daarnaast stromen er jaarlijks 6 incidente patiënten in. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk of bij deze schatting ook patiënten met retinaal Hb zijn meegenomen. Mogelijk is dit niet het geval, en zal de totale groep in werkelijkheid iets groter zijn. Naar verwachting zijn er echter weinig patiënten die uitsluitend een retinaal Hb hebben, omdat velen van hen bijvoorbeeld ook een niercelcarcinoom hebben, dat wel onder de geregistreerde indicatie valt.

Het Zorginstituut heeft hieronder in diverse scenario's doorgerekend wat de budgetimpact is wanneer er in de praktijk meer patiënten worden behandeld dan in de hoofdanalyse worden meegenomen.

In jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie van belzutifan komt dit neer op respectievelijk 36, 42 en 48 patiënten, zie tabel 1. Er wordt niet nog apart gecorrigeerd voor marktpenetratie omdat de hierboven genoemde schattingen reeds gaan over het aantal patiënten dat daadwerkelijk zal starten met belzutifan.

In de klinische studie met belzutifan (LS-004)^[8] bleef een patiënt op behandeling totdat onaanvaardbare behandeling-gerelateerde toxiciteit of ziekteprogressie optrad. Na ~ 6 jaar follow up was nog 57,4% van de patiënten onder behandeling. Het lijkt niet zo te zijn dat patiënten met name in het eerste jaar stoppen, en daarna niet meer. Daarom gaat het Zorginstituut uit van een stabiel stoppercentage per jaar. Het Zorginstituut heeft uitgerekend dat het jaarlijkse stoppercentage in de LS-004 studie gemiddeld uitkomt op ~ 9%. Deze correctie wordt steeds toegepast op alle patiënten die in het vorige jaar onder behandeling waren, zie tabel 1.

Scenarioanalyses

Het Zorginstituut werkt voor deze BIA ook enkele scenario's uit. De scenario's verschillen van de hoofdanalyse op de volgende punten:

- 1) Meer incidente patiënten die jaarlijks de behandeling met belzutifan starten;
- 2) Minder stoppers per jaar.

Motivatatie voor deze scenario's:

¹ Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie. In hun ziektebeloop worden zij echter toch kandidaten voor latere (chirurgische) interventies zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden. Zodra de gevolgen van niet-ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf (in sommige gevallen bijv. een dwarslaesie), krijgen zij dus vaak alsnog een lokale ingreep.

Volgens het Zorginstituut bestaat er een risico dat in de praktijk meer patiënten behandeld gaan worden dan nu ingeschat. De reden hiervoor is dat de geregistreerde indicatie ruimte overlaat voor interpretatie. De definitie '*niet geschikt voor operatie*' is namelijk gedeeltelijk subjectief, en zou volgens het Zorginstituut na positieve resultaten van belzutifan in Nederland mogelijk in de toekomst ruimer geïnterpreteerd kunnen worden. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om een scenario door te rekenen waarbij wordt uitgegaan van een verdubbeling van de incidentie patiënten (12 i.p.v. 6 per jaar). Dit aantal komt ook dicht bij de schatting die de beroepsgroep heeft genoemd in gesprekken met het Zorginstituut (elk jaar 10-15 nieuwe patiënten).

Een ander punt waarover onzekerheid bestaat is het stopperpercentage: het is onduidelijk of dit realistisch is voor de Nederlandse praktijksituatie. Om de invloed van deze onzekerheid in kaart te brengen is dit meegenomen in scenarioanalyses. In deze scenario's wordt het stopperpercentage gehalveerd (4,5% i.p.v. 9%).

Samengenomen geeft dit 4 analyses:
 Hoofdanalyse;
 Scenario 1: meer incidente patiënten;
 Scenario 2: minder stoppers;
 Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met belzutifan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Hoofdanalyse	36	39	41
Scenario 1: meer incidente patiënten	42	50	58
Scenario 2: minder stoppers	36	40	44
Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers	42	52	62

* Vanaf jaar 2 wordt er met stoppers gerekend

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat belzutifan ook onderzocht wordt in nieuwe studies. Het betreft studies bij gevorderd niercelcarcinoom, waarbij belzutifan bijvoorbeeld gecombineerd wordt met pembrolizumab en/of lenvatinib. Ook wordt belzutifan in combinatie met fulvestrant onderzocht bij gevorderde borstkanker. Daarnaast vermeldt clinicaltrials.gov dat er nog diverse andere studies worden opgezet om belzutifan bij andere oncologische aandoeningen te onderzoeken.

2.2 Substitutie

Er wordt in deze BIA niet gerekend met substitutie omdat er voor deze patiënten geen alternatieve farmaceutische behandeling bestaat. Het is mogelijk dat er door belzutifan minder chirurgische ingrepen worden uitgevoerd. Het bewijs hiervoor is echter nog onzeker en bovendien zijn dit geen kosten die het Zorginstituut in de BIA meeneemt.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van belzutifan is € 14.500 per verpakking. In een verpakking zitten 90 tabletten van 40 mg. De aanbevolen dosering van belzutifan is 120 mg (3 tabletten van 40 mg) eenmaal per dag. De behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.^[1] De kosten voor de behandeling met belzutifan per dag zijn (€14.500 / 90) x 3 = € 483,33.

In de LS-004 is een relatieve dosisintensiteit van 91,2% vastgesteld. Dit kwam door dosisreducties en tijdelijke onderbrekingen. Dit percentage wordt aangehouden in deze BIA.

Voor prevalentie patiënten wordt direct uitgegaan van een heel jaar behandelen: in principe kunnen zij snel na de vergoeding van belzutifan met dit middel starten. Voor incidentie patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij gemiddeld halverwege het jaar een behandeling nodig hebben en dan starten met de behandeling. Voor hen wordt het eerste jaar, een half jaar aan behandelkosten gerekend.

De totale behandelkosten komen daarmee voor een heel jaar op: $365 \times \text{€ } 483,33 \times 91,2\% = \text{€ } 160.892$. Voor een half jaar is dit de helft: $\text{€ } 80.446$ (zie tabel 3).

Tabel 3: Kosten per patiënt voor de behandeling met belzutifan

<i>belzutifan</i>	
Dagelijkse dosering	3 tabletten van 40 mg
Kosten per verpakking	€14.500
Aantal stuks per verpakking	90
Kosten per dag	€483,33
Relatieve dosisintensiteit (RDI)	91,2%
Kosten per half jaar behandelen, inclusief RDI	€ 80.446
Kosten per heel jaar behandelen, inclusief RDI	€ 160.892

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- In het eerste jaar van de BIA zullen er 30 prevalentie patiënten starten met de behandeling. Daarnaast starten er ieder jaar 6 nieuwe patiënten.
- In scenarioanalyses wordt het aantal nieuwe patiënten opgehoogd van 6 naar 12 per jaar.
- Patiënten die in aanmerking komen voor belzutifan zullen besproken worden tijdens een MDO, waardoor de definitie van 'niet geschikt voor een lokale procedure' goed gehandhaafd wordt.
- Belzutifan wordt alleen ingezet voor de indicaties waarvoor het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.
- Per jaar stopt 9% van de patiënten met de behandeling.
- In scenarioanalyses wordt het stoppercentage gehalveerd naar 4,5% per jaar.
- De relatieve dosisintensiteit is in Nederland 91,2%.
- Er is geen substitutie van andere geneesmiddelen.

3 Budgetimpact

In tabel 4 staat een overzicht van het macrokostenbeslag (dat gelijk is aan de budgetimpact aangezien substitutie hier geen rol speelt) wanneer belzutifan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassenen met RCC, CZS Hb of pNET bij VHL en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het Zorginstituut toont 4 analyses:

Hoofdanalyse;

Scenario 1: meer incidente patiënten;

Scenario 2: minder stoppers;

Scenario 3: meer incidente patiënten & minder stoppers.

Bij de hoofdanalyse komt het Zorginstituut op een macrokostenbeslag van belzutifan van **€5,3 miljoen** in jaar 1, **€ 5,8 miljoen** in jaar 2 en **€ 6,1 miljoen** in jaar 3.

Dit macrokostenbeslag loopt in scenario 3 op naar: **€ 5,8 miljoen** in jaar 1, **€ 7,4 miljoen** in jaar 2 en **€ 9,0 miljoen** in jaar 3. De resultaten van de overige scenario's staan in tabel 4.

Tabel 4: Macrokostenbeslag van belzutifan (tevens budgetimpact).

	Patiënten die heel jaar worden behandeld		Patiënten die half jaar worden behandeld		Totaal	
	Aantal	Kosten per patient	Aantal	Kosten per patient	Aantal patiënten	Kosten
Hoofdanalyse						
Jaar 1	30	€ 160.892	6	€ 80.446	36	€ 5.309.436
Jaar 2	33	€ 160.892	6	€ 80.446	39	€ 5.792.112
Jaar 3	35	€ 160.892	6	€ 80.446	41	€ 6.113.896
Scenario 1: meer incidente patiënten						
Jaar 1	30	€ 160.892	12	€ 80.446	42	€ 5.792.112
Jaar 2	38	€ 160.892	12	€ 80.446	50	€ 7.079.248
Jaar 3	46	€ 160.892	12	€ 80.446	58	€ 8.366.384
Scenario 2: minder stoppers						
Jaar 1	30	€ 160.892	6	€ 80.446	36	€ 5.309.436

Jaar 2	34	€ 160.892	6	€ 80.446	40	€ 5.953.004
Jaar 3	38	€ 160.892	6	€ 80.446	44	€ 6.596.572
Scenario 3: meer incidente patiënten en minder stoppers						
Jaar 1	30	€ 160.892	12	€ 80.446	42	€ 5.792.112
Jaar 2	40	€ 160.892	12	€ 80.446	52	€ 7.401.032
Jaar 3	50	€ 160.892	12	€ 80.446	62	€ 9.009.952

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 41 patiënten met de ziekte van VHL gebruik gaan maken van belzutifan. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 160.892. Er vindt geen substitutie plaats. De geschatte budgetimpact bedraagt in het derde jaar na marktintroductie €6,1 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat behandeld zal worden met belzutifan. De geregistreerde indicatie laat ruimte voor interpretatie waardoor het lastig is om strikte startcriteria op te stellen. Wel zullen de patiënten in een MDO besproken worden waardoor gepast gebruik voor een groot deel gewaarborgd lijkt.

Het Zorginstituut heeft enkele scenarioanalyses uitgevoerd waarbij meer patiënten gebruik gaan maken van belzutifan. Dit zouden bijvoorbeeld patiënten met retinaal Hb kunnen zijn wanneer deze niet in de schatting van de experts zijn meegenomen – dit is op dit moment onduidelijk voor het Zorginstituut. Daarnaast laat de geregistreerde indicatie ruimte voor interpretatie, waardoor het aantal patiënten dat behandeld gaat worden in de praktijk mogelijk hoger uitvalt. In het hoogste scenario gaat het Zorginstituut uit van 58 patiënten in het derde jaar, met bijbehorende macrokosten van €9,0 miljoen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 6 juli 2026.

5 Referenties

1. Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). SmPC belzutifan (Welireg). 2024. Via
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. Informatie van de huisarts over de ziekte van Von Hippel-Lindau 2011 via https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/huisartsenbrochure_von_hippel_lindau.pdf
3. Wolters WPG, Dreijerink KMA, Giles RH, et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. *Cancer* 2022; 128: 2871-9. via 10.1002/cncr.34265.
4. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. *World J Urol* 2021; 39: 2409-15. via 10.1007/s00345-020-03441-3.
5. Laks S, van Leeuwaarde R, Patel D, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Cancer* 2022; 128: 435-46. via 10.1002/cncr.33978.
6. Huntoon K, Shepard MJ, Lukas RV, et al. Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. *J Neurosurg* 2022; 136: 1511-6. via 10.3171/2021.3.Jns204203.
7. van Leeuwaarde RS, Halperin, R. . Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management. The Epidemiology of von Hippel-Lindau Disease. In: (eds). *Von Hippel-Lindau Disease A Comprehensive Guide to Diagnosis, Treatment, and Management*. 2024. pagina's.
8. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2025 via 10.1016/S1470-2045(25)00099-3.



Farmaco-economisch rapport voor belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL) voor wie een lokale procedure niet geschikt is

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 21 juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2024043886
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	MSD B.V.
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon 1

Farmaco-economisch rapport	3
Inleiding	3
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	3
Referentiewaarde	4
Vergelijkende behandeling	4
Kosteneffectiviteitsanalyse	4
Discussie	6
Weging en oordeel van het Zorginstituut	8
Eindconclusie	9

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder 10

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder 23

Referenties 29

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van belzutifan (Welireg®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut de kosten en de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel daarvan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschaffkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality-adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Belzutifan (Welireg®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom, hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel, of neuro-endocriene tumoren in de pancreas bij de ziekte van von Hippel-Lindau (VHL), en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor deze indicatie, en heeft in dit kader drie verschillende analyses aangeleverd. Daarbij wordt onderscheid gemaakt naar tumorlocatie: 1) patiënten met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), 2) patiënten met centraal zenuwstelsel hemangioblastoom (CZS Hb) en 3) patiënten met pancreas neuro-endocriene tumoren (pNET).

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met belzutifan (Welireg®) een meerwaarde biedt bij patiënten met bovengenoemde indicatie (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2). Aanvullend is er ook voor patiënten met retinaal Hb een positief advies opgesteld – deze groep wordt niet meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat dit geen onderdeel uitmaakte van de vergoedingsaanvraag van de registratiehouder. De conclusie die het Zorginstituut in dit rapport trekt, zal echter gelden voor de totale groep waarvoor belzutifan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De registratiestudie includeerde patiënten met RCC als primaire tumor, waarbij zij daarnaast ook CZS Hb en pNET tumoren konden hebben. Omdat patiënten met VHL tegelijkertijd meerdere

tumoren op verschillende plekken in het lichaam kunnen ontwikkelen, worden in de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk patiënten met gelokaliseerd RCC, CZS Hb, pNET of retinaal Hb bij VHL als één populatie gezien. Volgens het Zorginstituut kunnen de resultaten van de registratiestudie geëxtrapoleerd worden naar Nederlandse patiënten waarbij een CZS Hb, pNET of retinaal Hb de primaire tumor is. Zie voor verdere onderbouwing het farmacotherapeutisch rapport paragraaf 1.2.5 en 3.3.5.

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met RCC, CZS Hb of pNET bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is, is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor de 3 subgroepen bedraagt de proportional shortfall 0,78; 0,78 en 0,84 voor respectievelijk RCC, CZS Hb en pNET. De absolute shortfall komt uit op 21,06; 20,98 en 22,77 QALY's voor respectievelijk RCC, CZS Hb en pNET.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is belzutifan toegevoegd aan best ondersteunende zorg vergeleken met best ondersteunende zorg. Deze bestaat uit actieve surveillance en gerichte lokale procedures. Onder lokale procedures vallen ablatietherapie (zoals bijv. bevriezing), radiotherapie, en chirurgie.

Vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling ontstaat er in sommige gevallen een rug-tegen-de-muursituatie en worden deze patiënten echter soms toch geopereerd wanneer de baten van een operatie opwegen tegen de risico's. Dit maakt dat een patiënt die niet geschikt is voor een lokale procedure deze op een gegeven moment vaak toch krijgt. Dit valt onder de best ondersteunende zorg in beide groepen. Daarin is de definitie van 'ongeschikt voor een lokale procedure' geen absoluut maar een relatief begrip. Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov modelstructuur. De belangrijkste studies die gelden als input voor het model zijn:

- 1) LS-004 is een enkelarmige, open-label fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werd onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder. Alle patiënten hadden een RCC en daarnaast eventueel een andere tumor. Patiënten hadden geen bewijs van uitgezaaide ziekte en geen RCC > 3 cm. De geplande finale analyse van deze studie is reeds uitgevoerd. Het model is gebaseerd op gegevens met een langere follow up (mediaan = 61,8 maanden – niet gepubliceerd). Het primaire eindpunt van de LS-004 was de objectieve responsratio (ORR): het percentage patiënten dat een partiële of complete respons heeft op de behandeling.
- 2) VHL-NH is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van patiënten met in ieder geval één RCC die tussen 2004 en 2020 werden behandeld in het *National Cancer Institute* (NCI) in de Verenigde Staten²⁶. VHL-NH was opgezet om de klinische uitkomsten van belzutifan te vergelijken met de ervaringen in de behandelpraktijk in de Verenigde Staten. De primaire uitkomstmaat in de studie was de lineaire groeisnelheid van de RCC. De registratiehouder heeft een indirecte vergelijking uitgevoerd (MAIC, ongepubliceerd) waarbij een deel van de patiënten uit de VHL-NH studie zijn geïncorporeerd. Dit zijn de patiënten die het beste aansluiten bij de patiënten in de LS-004 studie. Patiënten hadden allemaal een RCC, en daarnaast mogelijk nog tumoren op andere locaties.

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. De resultaten worden per subgroep gepresenteerd.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Belzutifan	Best ondersteunende zorg	Incrementeel
RCC-subgroep			
LYs	16,33 (11,61 - 22,59)	11,71 (7,97 - 17,46)	4,62 (3,64 - 5,13)
QALYs	9,06 (7,2 - 11,01)	5,96 (4,18 - 7,8)	3,1 (3,02 - 3,21)
Totale kosten (€)	1.253.950 (1.006.169 - 1.594.864)	306.474 (267.261 - 350.443)	947.476 (738.908 - 1.244.421)
ICER (kosten per QALY)	€ 305.903		
NMB	-€ 529.404	€ 170.287	-€ 699.691
CZS Hb-subgroep			
LYs	18,37 (13,97 - 23,73)	13,5 (9,09 - 18,79)	4,87 (4,88 - 4,94)
QALYs	9,77 (8,19 - 11,56)	6,04 (4,58 - 7,58)	3,73 (3,61 - 3,98)
Totale kosten (€)	1.483.461 (1.196.107 - 1.884.569)	373.427 (315.377 - 438.886)	1.110.034 (880.730 - 1.445.683)
ICER (kosten per QALY)	€ 297.523		
NMB	-€ 701.833	€ 109.727	-€ 811.560
pNET-subgroep			
LYs	15,05 (11,77 - 19,5)	9,36 (6,77 - 13,55)	5,69 (5 - 5,95)
QALYs	8,34 (6,64 - 10,12)	4,25 (2,44 - 6,15)	4,09 (3,27 - 5,00)
Totale kosten (€)	1.256.900 (1.008.507 - 1.592.176)	291.051 (250.071 - 341.833)	965.849 (758.436 - 1.250.343)
ICER (kosten per QALY)	€ 232.402		
NMB	-€ 574.543	€ 48.750	-€623.293

Afkortingen: RCC = niercelcarcinoom, CZS Hb = centraal zenuwstelsel hemangioblastoom; pNET = pancreas neuro-endocriene tumor; LYs = Life Years; QALYs = Quality Adjusted Life Years; ICER = incremental cost effectiveness ratio; NMB = Net Monetary Benefit.

Belzutifan lijkt met name de tijd tot een eerste operatie uit te stellen. Deze periode duurt gemiddeld 5 à 7 jaar langer dan bij patiënten die alleen best ondersteunende zorg krijgen. Dit zorgt voor veel winst in levensjaren en QALY's. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van het geneesmiddel belzutifan.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven. In bijlage B geeft het Zorginstituut meer uitleg over deze discussiepunten.

- De registratiehouder heeft op verschillende momenten input opgehaald bij experts. Er is met experts nagedacht over de modelstructuur en er zijn verschillende sessies georganiseerd om de kennis van VHL-experts te integreren in het model. Het Zorginstituut vindt de modelstructuur dan ook acceptabel, met een centrale rol voor het voorkomen van operaties, metastases en vroegtijdig overlijden.
- De registratiehouder heeft geprobeerd om de gegevens uit de VHL-NH-studie zo goed mogelijk aan te laten sluiten bij de gegevens uit de LS-004 enkelarmige studie. Er is een statistische methode (MAIC) gebruikt om de patiëntgroepen (d.w.z. patiënten behandeld met belzutifan versus patiënten behandeld met best ondersteunende zorg) meer aan elkaar gelijk te stellen. Daarnaast zijn op basis van expert opinie nog aanvullende correcties uitgevoerd. Het Zorginstituut begrijpt dat de registratiehouder met deze aanpassingen probeert de groepen beter vergelijkbaar te maken. De beschikbare gegevens zijn echter ontoereikend om de groepen op alle punten gelijk te stellen. Daarnaast zorgt de opeenstapeling van meerdere aanpassingen en aannames ervoor dat de transparantie van het model verder afneemt.
- Het model laat zien dat de effecten van belzutifan vooral zichtbaar zijn aan het begin: het stelt de tijd tot een eerste operatie uit. Wanneer een patiënt eenmaal een eerste operatie heeft gehad, is het ziekteverloop meer vergelijkbaar met patiënten die geen belzutifan hebben gehad. Volgens het Zorginstituut is dit klinisch gezien ook het meest plausibel. Volgens het Zorginstituut bestaat er onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de patiënten in de geïnccludeerde studies ten opzichte van de patiënten die in Nederland met belzutifan behandeld gaan worden. Dit leidt waarschijnlijk tot bias, maar de richting en omvang van de invloed op de resultaten zijn onzeker. De definitie van 'niet geschikt voor een lokale procedure' is namelijk geen harde definitie en dit besluit wordt per patiënt genomen. Volgens het Zorginstituut is niet met zekerheid te stellen of er in zowel LS-004 als VHL-NH echt sprake is van een rug-tegen-de-muursituatie zoals de geregistreerde indicatie schetst. Deze onzekerheid is voor de LS-004 studie echter kleiner dan de VHL-NH studie, zie Bijlage B voor meer uitleg. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden.
- Het Zorginstituut heeft meer vertrouwen in de RCC-subgroep analyse dan de subgroep analyses van patiënten met CZS Hb of pNET. Voor de RCC-patiënten uit LS-004 kan namelijk met meer zekerheid gesteld worden dat zij ongeschikt waren voor een lokale procedure – voor patiënten met CZS Hb of pNET is dit meer onzeker. Het Zorginstituut baseert dit op een analyse die in de EPAR staat beschreven (meer hierover in bijlage B). Daarmee sluiten met name de RCC-patiënten goed aan bij de geregistreerde indicatie. Deze extra analyse lijkt niet gedaan voor de CZS Hb en pNET tumoren. Het tweede punt betreft het feit dat de data uit de VHL-NH studie voor de CZS Hb en pNET subgroepen meer beperkingen kent. Zo was er niet bekend op precies welk(e) moment(en) in de tijd patiënten een CZS Hb of pNET hadden. Er kon alleen vastgesteld worden dat patiënten ooit een tumor van dat type hadden gehad. Dientengevolge kan er ook niet worden vastgesteld wanneer patiënten ongeschikt waren voor een lokale procedure voor deze tumoren. Dit geeft veel onzekerheid in de economische analyse waar 'tijd tot operatie' zo centraal staat. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden. Het Zorginstituut stelt voor om alleen te kijken naar de analyse van de RCC-subgroep en de andere subgroepen achterwege te laten (zie bijlage B voor meer uitleg).
- Op basis van gegevens uit de LS-004 en de VHL-NH studie wordt het ziekteverloop van een patiënt gesimuleerd in het model. De patiënt krijgt mogelijk een operatie, ontwikkelt

misschien metastases en overlijdt. Dit zijn allemaal verschuivingen in het model: van de ene gezondheidstoestand naar een andere. Het Zorginstituut is onzeker over vrijwel al deze verschuivingen.

- Ten eerste omdat er geen RCT is uitgevoerd met daarin belzutifan en best ondersteunende zorg. Daardoor kan er alleen een indirecte vergelijking gemaakt worden. Dit geeft veel onzekerheid omdat de patiënten in de studies mogelijk niet vergelijkbaar zijn en ook de studies zelf heel verschillend zijn qua opzet (zie ook farmacotherapeutisch rapport p. 19-22). Ook wanneer er eventueel wél een RCT was uitgevoerd, zou de heterogeniteit van deze patiënten de vergelijkbaarheid tussen verschillende groepen lastig maken. Ten tweede bestaat er onzekerheid omdat er in de studies niet specifiek op basis van een gestandaardiseerde definitie patiënten zijn geselecteerd die 'ongeschikt waren voor een lokale procedure'. Hoewel deze onzekerheid door de EMA en de beroepsgroep (zie hierboven) deels is weggenomen, met name voor de LS-004 studie, blijft het Zorginstituut toch twijfel behouden op dit punt omdat de tijd tot eerste operatie zo'n cruciaal punt is in het model. Ten derde is er vanuit de LS-004 studie slechts informatie over de tijd tot eerste operatie en moeten er in het model veel aannames gedaan worden over de overige verschuivingen tussen gezondheidstoestanden. Deze zijn veelal gebaseerd op expert opinie en aannames. Dat geeft veel onzekerheid. Deze kritiekpunten over de verschuivingen in het model zijn niet eenvoudig te verbeteren.
- Het Zorginstituut is van oordeel dat het model van de registratiehouder op onderdelen onvoldoende transparant is. Aannames stapelen zich op, waardoor het individuele effect van deze aannames niet goed beoordeeld kan worden. 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. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een simpelere modelstructuur te gebruiken. Dit zou volgens de registratiehouder onvoldoende recht doen aan de waarde van belzutifan. Het Zorginstituut stelt vast dat niet met zekerheid kan worden vastgesteld dat behandeling met belzutifan de kwaliteit van leven verbetert. Hoewel kwaliteit van leven een belangrijke uitkomstmaat is voor VHL-patiënten, heeft de registratiehouder deze gegevens niet verzameld in de LS-004 studie. Het model baseert de gegevens over kwaliteit van leven nu op verschillende andere studies (dus niet op LS-004 of VHL-NH). Het is onduidelijk of de patiënten in die studies vergelijkbaar zijn met de patiënten waarvoor een vergoedingsaanvraag is ingediend. In geen van deze bronnen zijn selectief VHL-patiënten meegenomen die 'ongeschikt waren voor een lokale procedure'. Het Zorginstituut erkent dat de registratiehouder dit bezwaar niet geheel kan wegnemen maar ziet dit wel als een grote tekortkoming van de analyse.
- Het model maakt gebruik van expert opinie en declaratiedata in de Verenigde Staten om de Nederlandse setting zo goed mogelijk te benaderen. Deze aanpassingen hebben grote impact op de ICER: deze daalt zo'n €125.000. Het Zorginstituut heeft echter grote twijfels of al deze aanpassingen wel realistisch zijn en daarmee de Nederlandse behandelpraktijk goed reflecteren.
- Zoals reeds benoemd is volgens het model sprake van een grote overlevingswinst van gemiddeld ~5 jaar. Er is echter nog geen wetenschappelijk bewijs voor enige overlevingswinst door belzutifan. Volgens de beroepsgroep is overlevingswinst wel aannemelijk. Belzutifan zou namelijk metastases van RCC kunnen voorkomen, en via die route zorgen voor een langere overleving. Volgens het Zorginstituut is de geschatte overlevingswinst in de base-case te optimistisch ingeschat. In scenarioanalyses wordt uitgegaan van minder overlevingswinst (voor de RCC-subgroep ruim 3,5 jaar t.o.v. ruim 4,5 in de base-case), de ICER stijgt hierbij met ongeveer €25.000. Het Zorginstituut betreurt het dat de registratiehouder geen gehoor heeft gegeven aan het expliciete verzoek om ook een scenario aan te leveren zonder overlevingswinst. De impact van overlevingswinst op de ICER kan hierdoor niet goed inzichtelijk gemaakt worden, maar is naar verwachting groot.
- Er bestaat onzekerheid over de geldende referentiewaarde omdat deze gebaseerd is op het model van de registratiehouder. Ondanks de grote onzekerheden bij het model zoals genoemd, resulteert het model pas bij zeer extreme aanpassingen in een ziektelast onder de 0,71 (grens voor keuze referentiewaarde €50.000 of 80.000/QALY). Bij deze aanpassing zouden de patiënten in de controle-arm gemiddeld nog 20 jaar leven in plaats van ongeveer 12 jaar zoals blijkt uit het model van de registratiehouder. Op basis van expert input lijkt dit

niet realistisch gezien zij aangeven dat patiënten met VHL (RCC-groep) ongeschikt voor lokale procedures naar verwachting gemiddeld nog ongeveer 10 jaar leven. Dit is ook de reden dat de absolute shortfall zo hoog uitvalt: patiënten met VHL – ongeschikt voor een lokale procedure – leven volgens experts gemiddeld nog ruim 10 jaar, in tegenstelling tot de gemiddelde Nederlander die op zijn 40^e nog een levensverwachting van ongeveer 40 jaar heeft. Al met al acht het Zorginstituut het waarschijnlijk dat de ziektelast in de hoogste categorie valt, passend bij de klinische ernst en de *unmet medical need*, zoals ook beschreven in het farmacotherapeutisch rapport.

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder grote mate van onzekerheid bevat. Een conservatief scenario biedt echter voldoende basis voor advisering over de prijs van belzutifan.

Het Zorginstituut stelt allereerst vast dat de modelstructuur in de basis adequaat is, met voldoende aandacht voor patiënt-relevante uitkomsten bij dit ziektebeeld. Er is echter onvoldoende bewijs om de benodigde parameters in het model te kunnen inschatten. Daarnaast is er een gebrek aan transparantie van de werking van het model.

Met betrekking tot het ontbreken van bewijs signaleert het Zorginstituut met name de volgende knelpunten:

- 1) Onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de toekomstige Nederlandse patiënten en de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studies. Hoewel de primaire uitkomsten van de LS-004 studie en de aanvullende MAIC waarin wordt vergeleken met de VHL-NH-studie voldoende overtuigend zijn voor een aangetoond effect van belzutifan op het uitstellen van lokale ingrepen, is de grootte van dit effect door de onduidelijkheid van de vergelijkbaarheid van de patiëntenpopulaties niet goed te kwantificeren.
- 2) Geen empirische data over het effect van belzutifan op het voorkomen van metastasen en vroegtijdig overlijden. Het model vertaalt het uitstellen van operaties naar een overlevingsvoordeel van ongeveer vijf jaar. De omvang van het gemodelleerde overlevingsvoordeel is gebaseerd op veel verschillende aannames en is naar het oordeel van het Zorginstituut onvoldoende onderbouwd. Tegelijkertijd acht het Zorginstituut het op basis van de beschikbare studiegegevens en expert opinion wel aannemelijk dat belzutifan tumorgroei remt, operaties uitstelt, orgaanschade en symptomen vermindert en daarmee ook het risico op overlijden kan verlagen. Omdat direct bewijs voor de omvang van dit overlevingsvoordeel ontbreekt, acht het Zorginstituut een conservatievere aanname op basis van de huidige data aangewezen.
- 3) Kwaliteit van leven gegevens. Deze gegevens zijn niet gemeten in de LS-004 studie waardoor het onduidelijk is of de gegevens van VHL-patiënten uit een andere studie voldoende representatief zijn voor de relevante patiëntgroep in deze beoordeling.

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. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht een simpeler model aan te leveren. Met een eenvoudiger model zou het Zorginstituut mogelijk beter kunnen begrijpen hoe de modeluitkomsten tot stand komen en zelf scenario's kunnen doorrekenen die het Zorginstituut als passender beoordeelt. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut.

Omdat het benodigde bewijs ontbreekt, en de beperkte transparantie van het model het beoordelen van alternatieve aannames bemoeilijkt, kan er op dit moment geen betrouwbare ICER berekend worden op basis van het model van de registratiehouder.

Er is hier sprake van 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.

Bruikbaarheid voor besluitvorming

Het Zorginstituut stelt vast dat op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat de behandeling niet kosteneffectief is. Het Zorginstituut gaat daarbij uit van de referentiewaarde van €80.000/QALY. Het Zorginstituut merkt echter op dat er onzekerheid bestaat over de geldende referentiewaarde omdat deze gebaseerd is op het model van de registratiehouder.

Het Zorginstituut acht de door de registratiehouder berekende ICER waarschijnlijk te optimistisch, omdat hierin een overlevingswinst van circa vijf jaar wordt gemodelleerd waarvoor momenteel onvoldoende onderbouwing beschikbaar is. Het model van de registratiehouder wordt, ondanks de genoemde tekortkomingen in deze specifieke situatie wel bruikbaar geacht om een zeer conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit te maken. Hiervoor kan het scenario met een kortere tijdshorizon (ongeveer 6 jaar) worden gebruikt. Het Zorginstituut beschouwt dit scenario als relevant en bruikbaar, omdat hierin minder afhankelijkheid bestaat van onzekere aannames en deze analyse meer transparant is. De effecten van belzutifan zijn in dit scenario grotendeels gebaseerd op gegevens uit de klinische studie van belzutifan. Daarbij spelen aannames over het effect op metastasen en overleving een beperktere rol, omdat deze effecten vooral op langere termijn relevant zijn.

Het Zorginstituut presenteert daarom, naast de door de registratiehouder berekende base-case ICER van € 305.903/QALY, ook de ICER uit het conservatieve scenario met een kortere tijdshorizon: € 1.001.747/QALY. In dit scenario wordt vrijwel geen overlevingswinst gemodelleerd. Het Zorginstituut ziet dit niet als een realistisch scenario maar wel als een bovengrens.

Het Zorginstituut richt in haar conclusie uitsluitend op de analyse van de RCC-subgroep. Deze analyse wordt door het Zorginstituut als het meest betrouwbaar beschouwd in vergelijking met de analyses van de andere subgroepen. Deze andere subgroepen betreffen namelijk veel minder patiënten en goede data zijn daarvan mogelijk niet haalbaar. Op dit moment lijkt het ook niet mogelijk om de analyses van de overige subgroepen te verbeteren omdat het beschikbare bewijs daarvoor ontbreekt. Het Zorginstituut acht het daarom voor deze indicatie aanvaardbaar om de resultaten van de RCC-subgroep analyse toe te passen op de totale populatie met het conservatieve scenario in ogenschouw. Hiermee wordt meegelift op de analyse van de RCC-subgroep. Hoewel het Zorginstituut het therapeutische effect van belzutifan op alle genoemde tumortypen als voldoende onderbouwd beschouwd, is gezien de heterogeniteit niet te zeggen of de effecten in de andere subgroepen beter of slechter zal zijn.

Eindconclusie

Bij een referentiewaarde van €80.000/QALY is belzutifan niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. Een nauwkeurige schatting van de ICER kan op dit moment niet gemaakt worden. Het Zorginstituut verwacht dat de ICER ergens tussen de € 305.903 en € 1.001.747 per QALY zal liggen. Een prijskorting van 73% tot 82% is nodig om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 6 juli 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

In deze bijlage staat een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In tabel 1 staat de PICOTS beschreven. VHL is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij patiënten diverse tumoren kunnen ontwikkelen. Het gaat om een heterogene groep patiënten die om diverse redenen niet geschikt kunnen zijn voor een lokale procedure. Het kan bijvoorbeeld gaan om leeftijd, locatie van laesies, of voorgaande behandelingen. Een lokale procedure kan bij deze patiënten in veel gevallen leiden tot blijvende schade, zoals een dwarslaesie. Patiënten die niet meer geschikt zijn voor een lokale procedure hebben over het algemeen een slechtere prognose dan patiënten die daarvoor nog wel geschikt zijn. Let wel, ook al is een patiënt gedefinieerd als 'voor wie een lokale procedure niet meer geschikt is' kan een lokale procedure in het geval van een rug-tegen-de-muur situatie alsnog worden uitgevoerd als best ondersteunende zorg. Dit kan in zowel de interventiearm als de vergelijkende behandeling voorkomen en is conform de Nederlandse behandelpraktijk.

De registratiehouder gaat uit van drie subgroepen. Deze worden aangeduid met: RCC; CZS Hb, en pNET. Voor elke subgroep is een aparte kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Omdat het model gebruikt maakt van de studiedata van LS-004 en VHL-NH, en alle patiënten in die studies een RCC hadden, includeert de subgroep analyse voor RCC dan ook data van alle patiënten in deze studies. Daarnaast zijn er subgroepen gemaakt op basis van de aanwezigheid van (ook) een CZS Hb dan wel pNET bij deze patiënten.

Tabel 1: PICOTS van de kosteneffectiviteitsanalyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van von Hippel-Lindau, en voor wie een lokale procedure niet geschikt is.
Interventie	Belzutifan, orale toediening van 120 mg per dag (drie tabletten van 40 mg), toegevoegd aan best ondersteunende zorg. ^[1]
Vergelijkende behandeling	De beste ondersteunende zorg, bestaande uit: 1. Actieve surveillance 2. Gelokaliseerde procedures
Uitkomsten	Objectief responspercentage (ORR) Kwaliteit van leven (QoL) Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE) Tijd tot operatie Tijd tot metastase Algehele overleving
Tijd	De tijdshorizon is levenslang.

Setting	Het geneesmiddel wordt door de ziekenhuisapothek verstrekt. Het geneesmiddel is in tabletvorm beschikbaar en kan dus oraal door patiënt zelf in de thuissituatie worden ingenomen.
---------	--

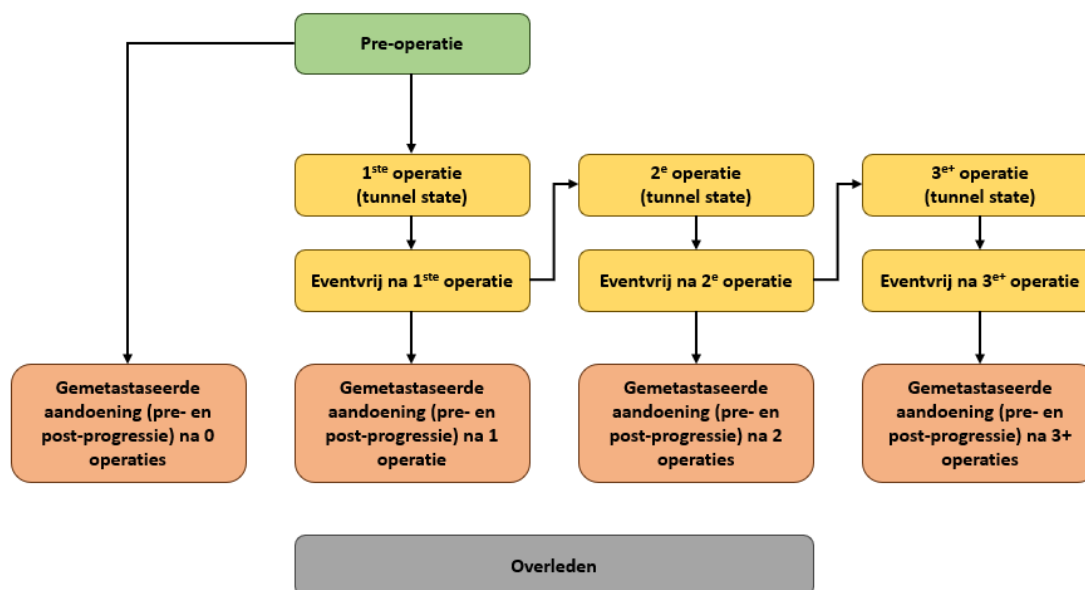
2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een Markov model met 12 gezondheidstoestanden (zie Figuur 1). In dit model staat 'tijd tot (eerste) operatie' met name centraal. De ORR heeft geen grote rol in het economische model. In het farmacotherapeutische rapport wordt de ORR wel uitvoerig besproken (zie p.22 en verder). De registratiehouder heeft geen onderbouwing aangeleverd over waarom het model bv. niet meer is ingestoken vanuit de ORR.

Zoals eerder aangegeven, komen patiënten volgens de geregistreerde indicatie en de plaatsbepaling van de beroepsgroep alleen in aanmerking voor behandeling met belzutifan wanneer een lokale procedure niet geschikt wordt geacht. Patiënten worden niet geschikt verklaard vanwege de hoge morbiditeit van herhaalde operaties of ongunstige tumorlocatie. In hun ziektebeloop worden zij echter toch kandidaten voor latere (chirurgische) interventies zodra tumoren doorgroeien of symptomatisch worden. Zodra de gevolgen van niet-ingrijpen zwaarder wegen dan de risico's van de operatie zelf (in sommige gevallen bv. een dwarslaesie), krijgen zij dus vaak alsnog een (lokale) ingreep.

In principe stoppen patiënten met belzutifan bij ziekteprogressie, gemeten aan de hand van RECIST versie 1.1. Er kan op individuele basis echter besloten worden om dan toch door te behandelen wanneer de patiënt hier klinisch voordeel van ondervindt. Een operatie is niet direct een reden om te stoppen met de behandeling.

Figuur 1: Modelstructuur



3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

De belangrijkste verschuivingen in het model gaan over de eerste operatie (gebaseerd op studiedata LS-004 en VHL-NH, daarna op expert opinie) en overlijden (gebaseerd op expert-opinie). Hieronder wordt meer toelichting gegeven.

De verschuivingen van patiënten in het model zijn met name gebaseerd op twee studies:

- 1) LS-004 is een enkelarmige, open-label fase II-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van belzutifan werden onderzocht bij 61 patiënten van 18 jaar of ouder.^[2] Patiënten moesten minimaal één RCC hebben, geen bewijs van uitgezaaide ziekte, en geen RCC > 3 cm.

Daarnaast konden patiënten ook VHL-geassocieerde tumoren hebben in andere orgaansystemen. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor deelname als ze tumoren hadden die onmiddellijke operatie vereisten. Van de patiënten in deze studie zijn ook gegevens verzameld in de periode vóór hun behandeling met belzutifan (pre-belzutifan behandelperiode). Deze gegevens worden gebruikt voor de 'best ondersteunende zorg-arm' van het model. Hierdoor kunnen de gegevens van (dezelfde) patiënten met en zonder belzutifan met elkaar vergeleken worden.

- 2) De VHL Natural History-studie (VHL-NH) is een retrospectieve non-interventionele studie naar het natuurlijk ziektebeloop van VHL-patiënten in de Verenigde Staten en Canada.^[3] Data zijn verzameld in de periode 2004-2020. Patiënten werden geïnccludeerd vanaf het eerste moment dat zij zich in deze periode presenteerden met een RCC (de 'indexdatum'). Dit hoeft dus niet het allereerste ziekenhuisbezoek te zijn van deze patiënt voor deze RCC, maar wel het eerste bezoek dat valt in de studieperiode. Er zijn ook patiënten geëxcludeerd die kort na de indexdatum een lokale procedure kregen – de precieze definitie daarvan is bij het Zorginstituut onduidelijk (zie bijlage B). Vervolgens zijn er 3 subgroepen gedefinieerd. De RCC-groep bevat alle patiënten (n = 260). Voor de CZS Hb en pNET groepen zijn er patiënten geselecteerd die op of voor de indexdatum een tumor van dat type hebben (gehad). Dit resulteert in een CZS Hb-subgroep van 228 patiënten en een pNET subgroep van 94 patiënten. Het farmacotherapeutische rapport gebruikt alleen data van de RCC-subgroep (welke net een iets andere subgroep lijkt te zijn). Data over tijd tot eerste, of latere operatie, ontwikkeling van metastases en overlijden worden gebruikt voor het model.

De registratiehouder heeft de VHL-NH studie gecorrigeerd om meer aan te sluiten bij de patiënten in de LS-004 studie danwel de geregistreerde indicatie. Dit gebeurt door:

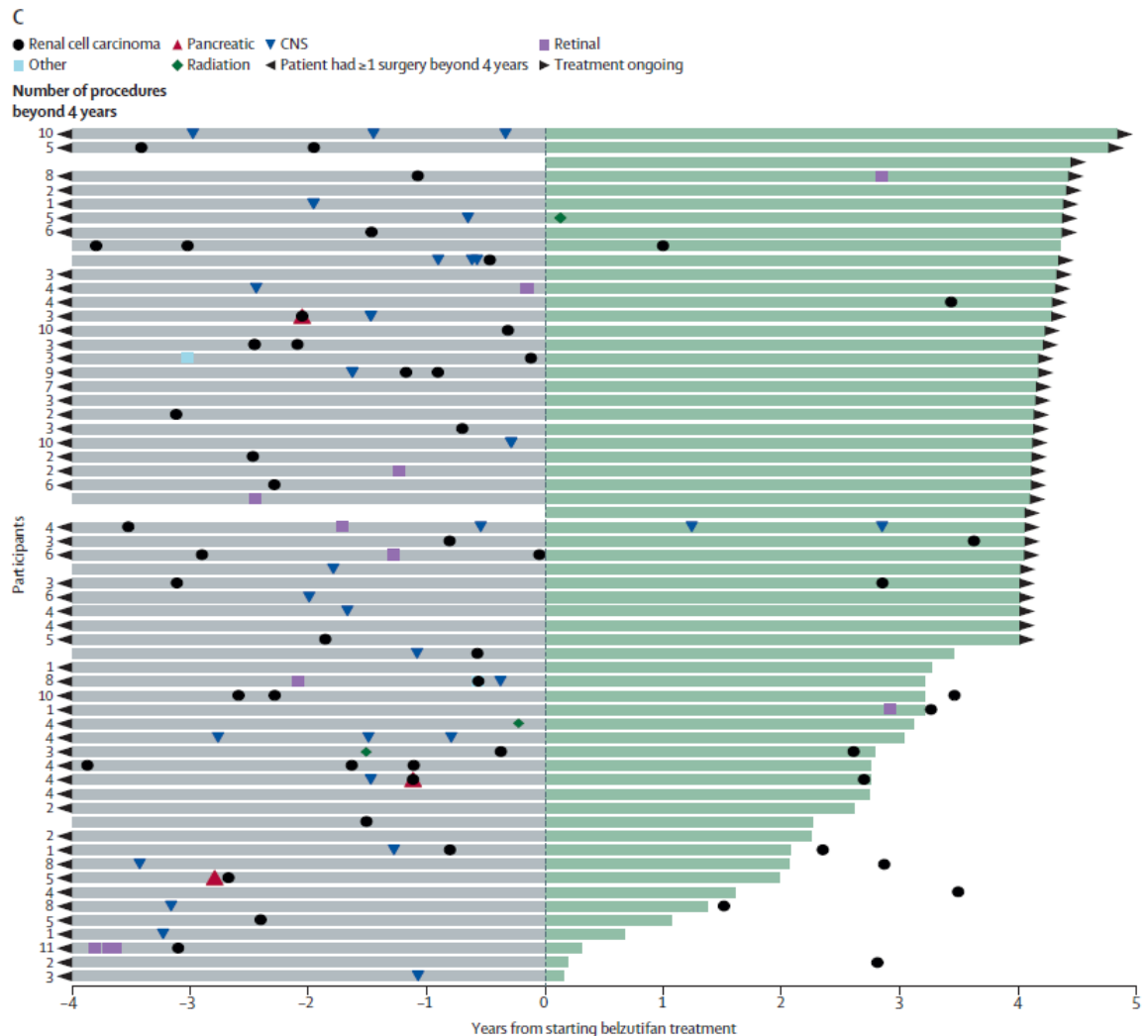
- 1) het matchen van de patiëntkenmerken (matching-adjusted-indirect-comparison, MAIC). Daarbij werden de kenmerken van de patiënten in de VHL-NH studie gewogen om meer overeen te komen met de patiëntkenmerken in de LS-004 studie. Het gaat om de volgende patiëntkenmerken: leeftijd, geslacht en het aantal lokale procedures in hetzelfde gebied als de huidige tumor (RCC, CZS Hb en pNET). Voor de RCC-subgroep is ook de tumorgrootte van de grootste RCC-tumor meegewogen. Vooral deze laatste twee factoren (aantal eerdere operaties en tumorgrootte) lijken van belang om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de geregistreerde indicatie rond 'ongeschikt voor een lokale procedure'.
- 2) correcties (op basis van expert opinie) door te voeren op de data van de VHL-NH studie, welke gebruikt worden voor de 'best ondersteunende zorg' arm van het model. Deze correcties zijn gedaan omdat er in de VHL-NH studie geen patiënten specifiek geselecteerd konden worden die niet geschikt waren voor een lokale procedure. Mogelijk zijn een deel van deze patiënten nog wel geschikt hiervoor. Een voorbeeld van een correctie is dat de kans op een operatie (zoals berekend op basis van de VHL-NH data) verlaagd wordt met 50%.

Tot slot heeft de registratiehouder aanpassingen doorgevoerd om te corrigeren voor het mogelijke verschil in geleverde zorg tussen de klinische studies en de Nederlandse behandelpraktijk ('RWE verfijning'). De registratiehouder stelt dat patiënten in de VHL-NH en LS004-studie waarschijnlijk een verhoogde standaard van zorg kregen – hoger dan in de Nederlandse behandelpraktijk. Doordat patiënten in de studies beter worden gemonitord, zouden er daarom ook eerder operaties volgen. De registratiehouder gebruikt de Optum-claims studie^[5-7] voor deze correcties. In deze studie zijn declaratiedata van VHL patiënten in de Verenigde Staten in de periode 2007-2020 onderzocht. Het is onbekend of deze data aansluiten bij het zorggebruik van Nederlandse VHL patiënten. De aanpassingen worden doorgevoerd in beide behandelarmen en zorgen ervoor dat de kans op een operatie lager wordt, en de kans op metastases juist hoger. Dit heeft invloed op zowel de kosten, maar ook met name de QALY's in het model. Deze aanpassingen zijn niet gevalideerd met Nederlandse VHL experts.

Voor wat betreft de verschuivingen van patiënten in de belzutifan-arm van het model, kon alleen de verschuiving van pre-operatie naar operatie op de klinische studie (LS-004)^[2] gebaseerd worden. In deze studie werden er in de RCC-subgroep (n=61) 17 operaties in 16 verschillende patiënten uitgevoerd; 3 operaties in 2 patiënten in de CZS Hb subgroep (n=50); en 0 operaties

in de pNET-subgroep (n=22), zie figuur 2. Latere operaties (tweede/derde) of metastases zijn in de studie niet geobserveerd. Dit betekent dat alle overige verschuivingen – naast pre-operatie naar operatie - gebaseerd zijn op aannames door de registratiehouder. Zo staat de kans op een eerste operatie vanuit de pre-operatie gezondheidstoestand model voor veel andere verschuivingen in het model. Dit geldt ook voor de kans op overlijden. Deze kans wordt voor alle drie de subgroepen (RCC, CZS Hb en pNET) gebaseerd op het effect van belzutifan op het uitstellen van operaties van CZS Hb. Het idee hierachter is dat CZS Hb een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit is vanwege het massa-effect op nabijgelegen gebieden.

Figuur 2. Verdeling van lokale procedures gerelateerd aan VHL (voor en na start met belzutifan)



Voor de 'best ondersteunende zorg-arm' in het model worden de verschuivingen grotendeels gebaseerd op de VHL-NH studie. Dit zijn de resultaten van de indirecte vergelijking, en waar relevant gecorrigeerd op basis van expert opinie. Daarnaast worden er voor de CZS Hb en pNET subgroep ook data van de pre-belzutifan-behandelperiode van de LS-004 studie gebruikt om de kans op operaties voor deze groepen te bepalen. Voor deze subgroepen konden deze data namelijk niet uit de VHL-NH studie gehaald worden (het was niet bekend wanneer patiënten in de VHL-NH studie precies een CZS Hb of pNET hadden). De kans op overlijden wordt wel voor alle groepen bepaald op basis van de VHL-NH studie. Voor de CZS Hb en pNET groep geldt echter dat het onduidelijk is of patiënten ten tijde van overlijden nog een tumor van dat type hadden.

4. Utiliteiten

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet verzameld in de LS-004 of de VHL-NH studie. De registratiehouder maakt daarom gebruik van de *QoL disease burden* studie (data niet gepubliceerd). Dit is een non-interventie, internationale, cross-sectionele studie met 220 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die gediagnosticeerd zijn met de ziekte van VHL en tumormanifestaties hebben in ten minste één van de volgende gebieden: nieren, hersenen, ruggenmerg, en/of pancreas. In deze studie zijn de kwaliteit van leven gegevens verzameld met de EQ-5D.

Er werd aangenomen dat de utiliteiten van de pre-operatie, operatie, en eventvrij-na-operatie gezondheidstoestanden gelijk zijn. De utiliteit van gemetastaseerde patiënten werd ook gebaseerd op de QoL disease burden studie, zie tabel 3.

Tabel 2: Overzicht van de utiliteiten op basis van respons.

Responsstatus	Utiliteiten (standaardfout)	Bronnen
Complete respons	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Partiële respons	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Stabiele ziekte	0,711 (0,021)	QoL disease burden studie
Progressieve ziekte (RCC & pNET)	0,684 (0,037)	QoL disease burden studie
Progressieve ziekte (CZS Hb)	0,684 (0,037)	QoL disease burden studie

Tabel 3: Overzicht (gewogen) utiliteitwaarden geïmplementeerd in het model (exclusief correcties voor disutiliteiten).

	Belzutifan			Best ondersteunende zorg		
	RCC	CZS Hb	pNET	RCC	CZS Hb	pNET
Niet-gemetastaseerde gezondheidstoestanden (pre-operatie, operatie, event-vrij na operatie)						
	0,711	0,709	0,711	0,703	0,703	0,703
Gemetastaseerde gezondheidstoestand						
	0,570	0,570	0,570	0,570	0,570	0,570

In het model worden ook disutiliteiten toegepast. Het gaat om disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen en als gevolg van korte-termijn en lange-termijn complicaties na operaties. Het risico op complicaties is gebaseerd op de Optum-claims studie^[5-7] en de input van VHL-experts.

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.^[8] De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief. Dat betekent dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen. Er is door 5 Nederlandse artsen (VHL-experts) input gegeven omtrent het zorggebruik en de bijbehorende kosten voor Nederlandse patiënten met VHL.

6. Validatie

Belzutifan is het eerste geneesmiddel dat specifiek voor patiënten met VHL geregistreerd is. Er is daarom niet eerder een model ontwikkeld voor dit ziektegebied waarmee vergeleken kan

worden. De registratiehouder heeft op verschillende momenten input opgehaald bij experts. Dit zijn zowel gezondheidseconomen in het buitenland als 5 VHL-experts in Nederland (twee endocrinologen, een oftalmoloog, een neuroloog, en een uroloog). Het ging daarbij om input voor de modelstructuur, de inputgegevens omtrent bv. zorggebruik, de vergelijkbaarheid van Nederlandse patiënten ten opzichte van de studies en een deel van de modelvoorspellingen. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en *value of information (VOI)* analyses uitgevoerd die verplicht zijn volgens de richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses van de registratiehouder het meest relevant:

- Scenario met kortere tijdshorizon, namelijk zo lang als de follow up van de LS-004 studie (5,84 jaar);
- Patiënten in de VHL-NH studie zijn mogelijk gezonder dan patiënten in Nederland die in aanmerking komen voor behandeling met belzutifan. Er konden in de VHL-NH studie namelijk niet specifiek patiënten geselecteerd worden die ongeschikt waren voor een lokale procedure. In de base-case worden hiervoor 7 correcties doorgevoerd op basis van input van 5 Nederlandse VHL-experts. In scenario's wordt de impact van deze correcties onderzocht.
- Scenario waarbij de transities tussen de gezondheidstoestanden niet verder zijn aangepast op basis van de Optum-database (met declaratie-data van patiënten in de Verenigde Staten). Deze aanpassing wordt 'RWE-verfijning' genoemd.
- Scenario waarbij het overlevingsvoordeel van belzutifan naar beneden wordt bijgesteld.
- Scenario's waarbij lagere doseringen van belzutifan worden gebruikt (80 of 40 mg ipv. 120 mg). Hierbij is alleen de prijs van belzutifan steeds aangepast, de effecten blijven gelijk.

Resultaten

1 Base case analyse

De registratiehouder rapporteert de resultaten apart per subgroep. De totale effecten staan weergegeven in tabel 4, de kosten in tabel 5, en de ICER en NMB in tabel 6.

De winst in QALY's is met name te zien in de pre-operatie gezondheidstoestand. Het uitstellen van de allereerste operatie is erg belangrijk voor de resultaten van het model. De incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van belzutifan. Dit is per patiënt voor de gehele behandelduur rond de €1 miljoen.

De probabilistische ICER van belzutifan in vergelijking met best ondersteunende zorg bedraagt (per gewonnen QALY) in de drie subgroepen: RCC: € 305.903; CZS Hb: € 297.523; pNET € 232.402. De deterministische ICER's bedragen: RCC: €301.562/QALY; CZS Hb: €294.588/QALY en pNET: €232.729/QALY.

De kans dat belzutifan kosteneffectief is in vergelijking met best ondersteunende zorg tegen een referentiewaarde van €80.000 is voor alle subgroepen nagenoeg 0%.

Tabel 4: Totale en incrementele gediscoteerde effecten, uitgedrukt in LY en QALY en gespecificeerd naar gezondheidstoestand.

	RCC-cohort			CZS Hb-cohort			pNET-cohort		
Levensjaren	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Pre-operatie	9,3 (7,16 - 12,04)	4,17 (3,05 - 5,95)	5,13 (4,11 - 6,09)	13,18 (10,98 - 15,89)	6,62 (5,02 - 8,65)	6,56 (5,96 - 7,24)	10,27 (8,19 - 13,03)	3,34 (2,03 - 5,56)	6,93 (6,16 - 7,47)
Operatie	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0,01 - 0,02)	0 (-0,01 - -0,01)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Eventvrij-na-operatie	2,74 (1,23 - 5,12)	2,53 (1,12 - 5,36)	0,21 (0,11 - -0,24)	2,49 (1,31 - 4,13)	3,22 (1,65 - 5,36)	-0,73 (-0,34 - -1,23)	0,09 (0,01 - 0,25)	0,09 (0,01 - 0,26)	0 (0 - -0,01)
Gemetastaseerde ziekte	4,28 (3,22 - 5,42)	5 (3,8 - 6,14)	-0,72 (-0,58 - -0,72)	2,69 (1,68 - 3,7)	3,65 (2,41 - 4,76)	-0,96 (-0,73 - -1,06)	4,69 (3,57 - 6,22)	5,93 (4,73 - 7,73)	-1,24 (-1,16 - -1,51)
Totaal	16,33 (11,61 - 22,59)	11,71 (7,97 - 17,46)	4,62 (3,64 - 5,13)	18,37 (13,97 - 23,73)	13,5 (9,09 - 18,79)	4,87 (4,88 - 4,94)	15,05 (11,77 - 19,5)	9,36 (6,77 - 13,55)	5,69 (5 - 5,95)
QALYs	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Pre-operatie	6,6 (5,07 - 8,51)	2,93 (2,12 - 4,17)	3,67 (2,95 - 4,34)	9,32 (7,74 - 11,25)	4,65 (3,5 - 6,1)	4,67 (4,24 - 5,15)	7,29 (5,75 - 9,33)	2,35 (1,43 - 3,93)	4,94 (4,32 - 5,4)
Operatie	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0,01 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Eventvrij-na-operatie	1,93 (0,87 - 3,63)	1,78 (0,76 - 3,8)	0,15 (0,11 - -0,17)	1,75 (0,91 - 2,89)	2,27 (1,16 - 3,74)	-0,52 (-0,25 - -0,85)	0,06 (0,01 - 0,17)	0,06 (0,01 - 0,18)	0 (0 - -0,01)
Gemetastaseerde ziekte	2,46 (1,15 - 3,83)	2,87 (1,37 - 4,46)	-0,41 (-0,22 - -0,63)	1,55 (0,67 - 2,6)	2,1 (0,95 - 3,41)	-0,55 (-0,28 - -0,81)	2,69 (1,25 - 4,36)	3,41 (1,66 - 5,35)	-0,72 (-0,41 - -0,99)
Disutiliteit complicatie primaire tumor	-0,65 (-1,11 - -0,32)	-0,67 (-1,2 - -0,34)	0,02 (0,09 - 0,02)	-1,29 (-2,2 - -0,63)	-1,75 (-2,92 - -0,84)	0,46 (0,72 - 0,21)	-0,03 (-0,06 - 0)	-0,03 (-0,08 - 0)	0 (0,02 - 0)
Disutiliteit complicatie andere tumor	-0,63 (-1,06 - -0,32)	-0,59 (-0,97 - -0,33)	-0,04 (-0,09 - 0,01)	-0,68 (-1,06 - -0,41)	-0,73 (-1,15 - -0,45)	0,05 (0,09 - 0,04)	-1,13 (-1,78 - -0,65)	-1,31 (-2,02 - -0,78)	0,18 (0,24 - 0,13)
Disutiliteit bijwerkingen	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Disutiliteit mantelzorger	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Disutiliteit leeftijd	-0,67 (-1,08 - -0,37)	-0,37 (-0,62 - -0,2)	-0,3 (-0,46 - -0,17)	-0,88 (-1,37 - -0,51)	-0,51 (-0,85 - -0,28)	-0,37 (-0,52 - -0,23)	-0,55 (-0,86 - -0,31)	-0,23 (-0,4 - -0,12)	-0,32 (-0,46 - -0,19)
Totaal	9,06 (7,2 - 11,01)	5,96 (4,18 - 7,8)	3,1 (3,02 - 3,21)	9,77 (8,19 - 11,56)	6,04 (4,58 - 7,58)	3,73 (3,61 - 3,98)	8,34 (6,64 - 10,12)	4,25 (2,44 - 6,15)	4,09 (4,2 - 3,97)

Tabel 5: Gedisconteerde totale en incrementele kosten per kostencategorie

	RCC-cohort			CZS Hb-cohort			pNET-cohort		
	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ	Belzutifan	SoC	Δ
Totale kosten	1.253.950 (1.006.169 – 1.594.864)	306.474 (267.261 – 350.443)	947.476 (738.908 – 1.244.421)	1.483.461 (1.196.107 – 1.884.569)	373.427 (315.377 – 438.886)	1.110.034 (880.730 – 1.445.683)	1.256.900 (1.008.507 – 1.592.176)	291.051 (250.071 – 341.833)	965.849 (758.436 – 1.250.343)
Kosten binnen gezondheidszorg	1.181.851 (874.096 – 1.592.595)	223.481 (162.610 – 299.956)	958.370 (711.486 – 1.292.639)	1.288.609 (952.224 – 1.739.579)	227.140 (155.714 – 315.307)	1.061.469 (796.510 – 1.424.272)	1.180.687 (882.234 – 1.589.044)	223.232 (167.853 – 293.225)	957.455 (714.381 – 1.295.819)
Initiële behandelkosten	958.430 (713.280 – 1.295.870)	0 (0 - 0)	958.430 (713.280 – 1.295.870)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	0 (0 - 0)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	974.887 (729.105 – 1.319.705)	0 (0 - 0)	974.887 (729.105 – 1.319.705)
Geneesmiddelkosten	958.430 (713.280 – 1.295.870)	0 (0 - 0)	958.430 (713.280 – 1.295.870)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	0 (0 - 0)	1.062.447 (792.486 – 1.430.764)	974.887 (729.105 – 1.319.705)	0 (0 - 0)	974.887 (729.105 – 1.319.705)
Toedieningskosten	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Kosten vervolgbehandelingen	83.642 (59.504 – 108.170)	105.771 (79.549 – 132.602)	-22.129 (-20.045 – -24.432)	43.227 (26.916 – 59.900)	65.285 (42.631 – 87.700)	-22.058 (-15.715 – -27.800)	73.769 (55.151 – 91.057)	103.964 (85.771 – 123.652)	-30.195 (-30.620 – -32.595)
Geneesmiddelkosten	81.531 (58.246 – 104.986)	103.102 (77.896 – 128.635)	-21.571 (-19.650 – -23.649)	41.919 (26.205 – 57.811)	63.310 (41.511 – 84.625)	-21.391 (-15.306 – -26.814)	71.242 (53.591 – 87.088)	100.403 (83.489 – 118.228)	-29.161 (-29.898 – -31.140)
Toedieningskosten	2.111 (1.258 – 3.184)	2.669 (1.653 – 3.967)	-558 (-395 – -783)	1.308 (711 – 2.089)	1.975 (1.120 – 3.075)	-667 (-409 – -986)	2.527 (1.560 – 3.969)	3.561 (2.282 – 5.424)	-1.034 (-722 – -1.455)
Kosten van bijwerkingen	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)	37 (24 - 52)	0 (0 - 0)	37 (24 - 52)
Kosten voor operatie en complicaties van primaire tumor	22.064 (11.471 – 35.934)	25.651 (13.622 – 44.400)	-3.587 (-2.151 – -8.466)	13.599 (7.095 – 22.720)	20.499 (10.673 – 33.965)	-6.900 (-3.578 – -11.245)	776 (88 – 1.818)	1.052 (118 – 2.495)	-276 (-30 – -677)
Kosten voor operatie en complicaties van andere tumoren	11.701 (6.794 – 17.564)	12.671 (8.271 – 18.649)	-970 (-1.477 – -1.085)	31.876 (19.216 – 50.124)	40.184 (24.083 – 61.600)	-8.308 (-4.867 – -11.476)	362.71 (21.722 – 56.146)	52.666 (31.198 – 80.603)	-16.395 (-9.476 – -24.457)
Kosten zorggebruik	32.882 (25.151 – 42.054)	28.750 (21.709 – 36.924)	4.132 (3.442 – 5.130)	49.825 (35.815 – 67.977)	37.672 (28.578 – 50.101)	12.153 (7.237 – 17.876)	29.129 (22.005 – 38.081)	26.002 (19.646 – 34.753)	3.127 (2.359 – 3.328)
Kosten terminale levensfase	1.366 (1.179 – 1.517)	1.412 (1.277 – 1.538)	-46 (-98 – -21)	4.028 (3.261 – 4.667)	4.930 (4.205 – 5.546)	-902 (-944 – -879)	1.062 (922 – 1.188)	1.178 (1.074 – 1.288)	-116 (-152 – -100)
Kosten indirecte medische zorg	71.729 (56.693 – 91.434)	49.226 (38.182 – 65.843)	22.503 (18.511 – 25.591)	83.570 (67.411 – 103.375)	58.570 (45.544 – 76.395)	25.000 (21.867 – 26.980)	64.756 (53.217 – 80.997)	38.370 (30.046 – 50.434)	26.386 (23.171 – 30.563)
Patiënt- en familiekosten	56.352 (38.494 – 79.070)	62.693 (41.292 – 89.804)	-6.341 (-2.798 – -10.734)	180.101 (119.813 – 247.658)	125.521 (90.467 – 166.548)	54.580 (29.346 – 81.110)	45.468 (30.614 – 66.204)	52.682 (33.893 – 79.488)	-7.214 (-3.279 – -13.284)
Mantelzorgkosten	53.200 (36.185 – 74.957)	59.791 (39.246 – 85.932)	-6.591 (-3.061 – -10.975)	177.541 (118.145 – 244.023)	123.930 (89.460 – 164.245)	53.611 (28.685 – 79.778)	42.593 (28.553 – 62.304)	49.752 (31.884 – 75.315)	-7.159 (-3.331 – -13.011)
Reiskosten	3.152 (2.309 – 4.113)	2.902 (2.046 – 3.872)	250 (263 - 241)	2.560 (1.668 – 3.635)	1.591 (1.007 – 2.303)	969 (661 – 1.332)	2.875 (2.061 – 3.900)	2.930 (2.009 – 4.173)	-55 (52 – -273)
Kosten in andere sectoren	15.748 (11.875 – 20.426)	20299 (15728 - 25686)	-4.551 (-3.853 - -5.260)	14.753 (10.914 – 18.824)	20.766 (16.469 – 25.763)	-6.013 (-5.555 – -6.939)	15.373 (11.047 – 20.198)	15.138 (10.187 – 21.122)	235 (860 - -924)
Productiviteitsverliezen	15.748 (11.875 – 20.426)	20.299 (15.728 – 25.686)	-4.551 (-3.853 - -5.260)	14.753 (10.914 – 18.824)	20.766 (16.469 – 25.763)	-6.013 (-5.555 – -6.939)	15.373 (11.047 – 20.198)	15.138 (10.187 – 21.122)	235 (860 - -924)

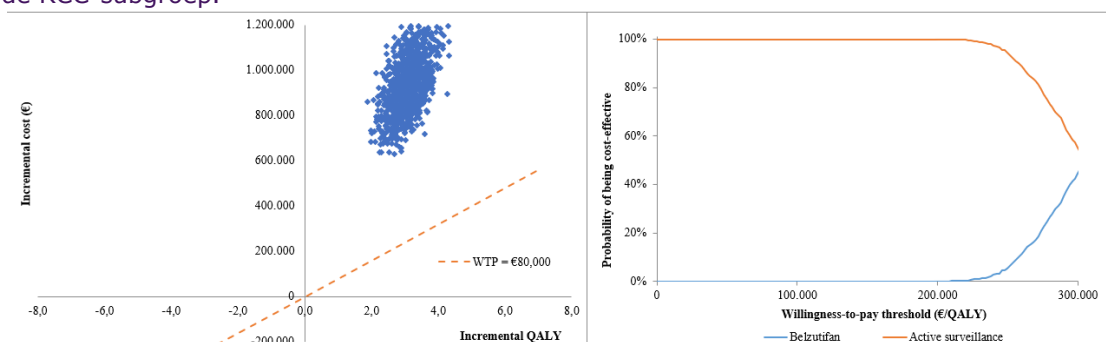
DEFINITIEFCONCEPT | Farmaco-economisch rapport voor belzutifan (Welireg®) bij de behandeling van volwassenen met gelokaliseerd niercelcarcinoom (RCC), hemangioblastomen in het centrale zenuwstelsel (CZS Hb), of neuro-endocriene tumoren in de pancreas (pNET) bij de ziekte van 2024043886

Tabel 6: De ICER en NMB (met discontering).

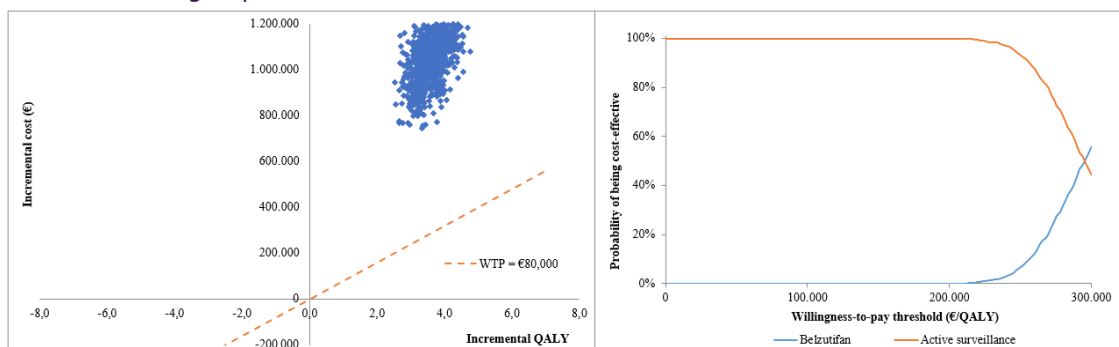
	RCC	CZS Hb	pNET
ICER deterministisch	€ 301.562	€ 294.588	€ 232.729
ICER probabilistisch	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.402
Net monetary benefit belzutifan	-€ 529.404	-€ 701.833	-€ 574.543
Net monetary benefit best ondersteunende zorg	€ 170.287	€ 109.727	€ 48.750

In figuur 3, 4 en 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven per subgroep.

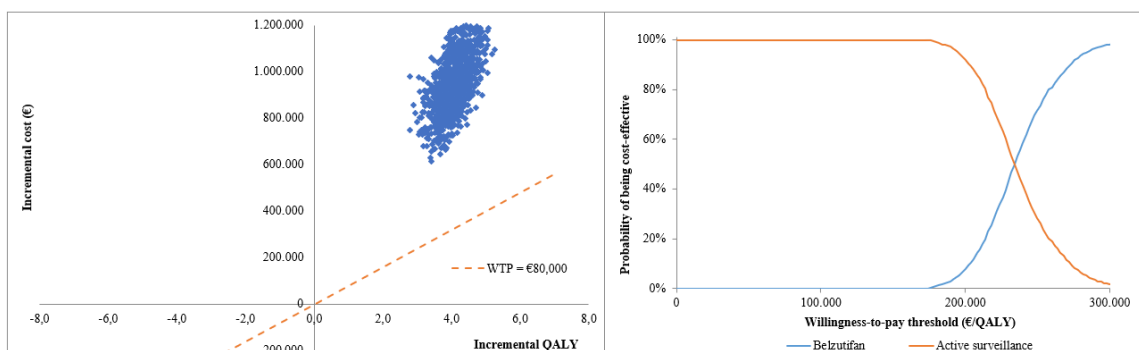
Figuur 3: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de RCC-subgroep.



Figuur 4: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de CZS Hb-subgroep



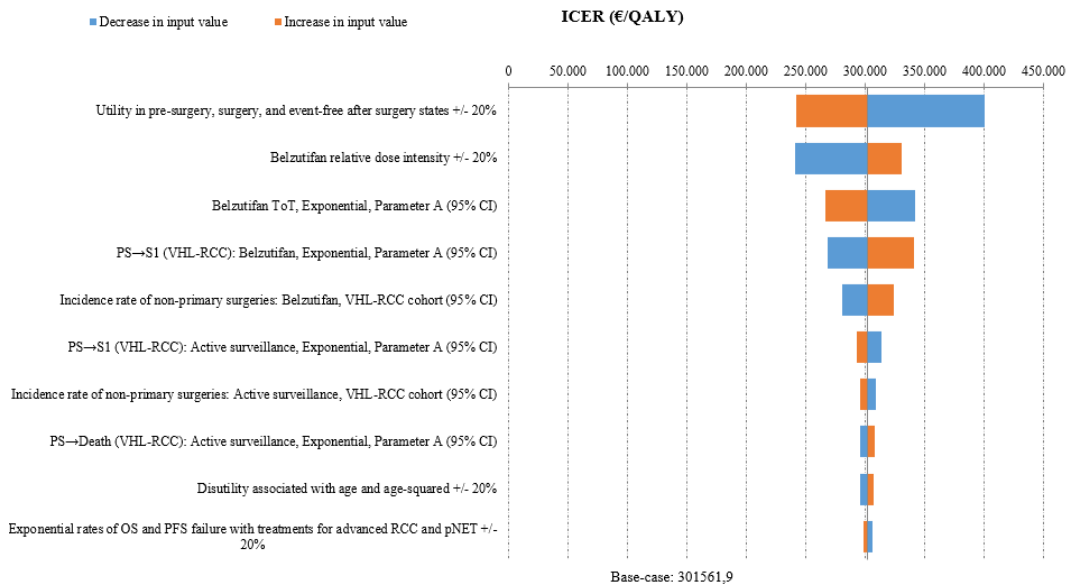
Figuur 5: CE-plane en cost-effectiveness acceptability curve van de probabilistische analyse voor de pNET-subgroep.



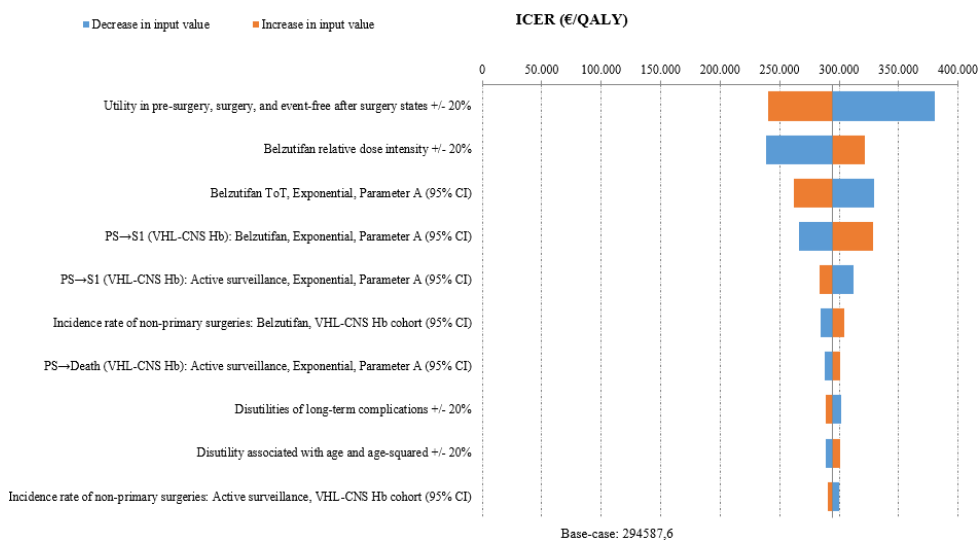
2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In figuur 6, 7 en 8 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De utiliteiten in de gezondheidstoestanden pre-operatie, operatie en eventvrij na operatie (voor al deze gezondheidstoestanden geldt dezelfde waarde), de relatieve dosisintensiteit en tot slot de behandelduur hebben de grootste invloed op de ICER.

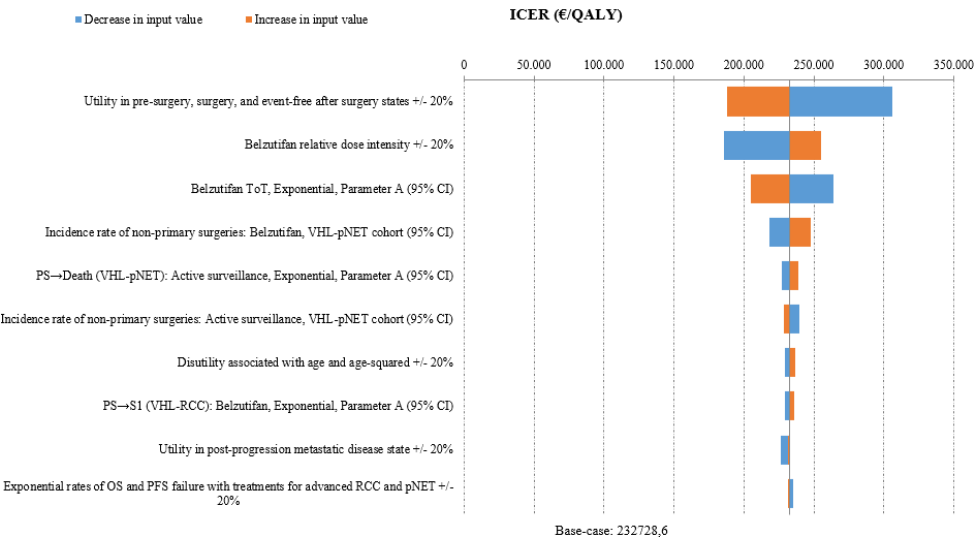
Figuur 6: Tornado diagram, RCC-subgroep



Figuur 7: Tornado diagram, CZS Hb-subgroep



Figuur 8: Tornado diagram, pNET-subgroep.



3. Scenarioanalyses

Zie tabel 7 voor de scenarioanalyses die het Zorginstituut relevant acht.

Tabel 7: Meest relevante scenarioanalyses volgens het Zorginstituut.

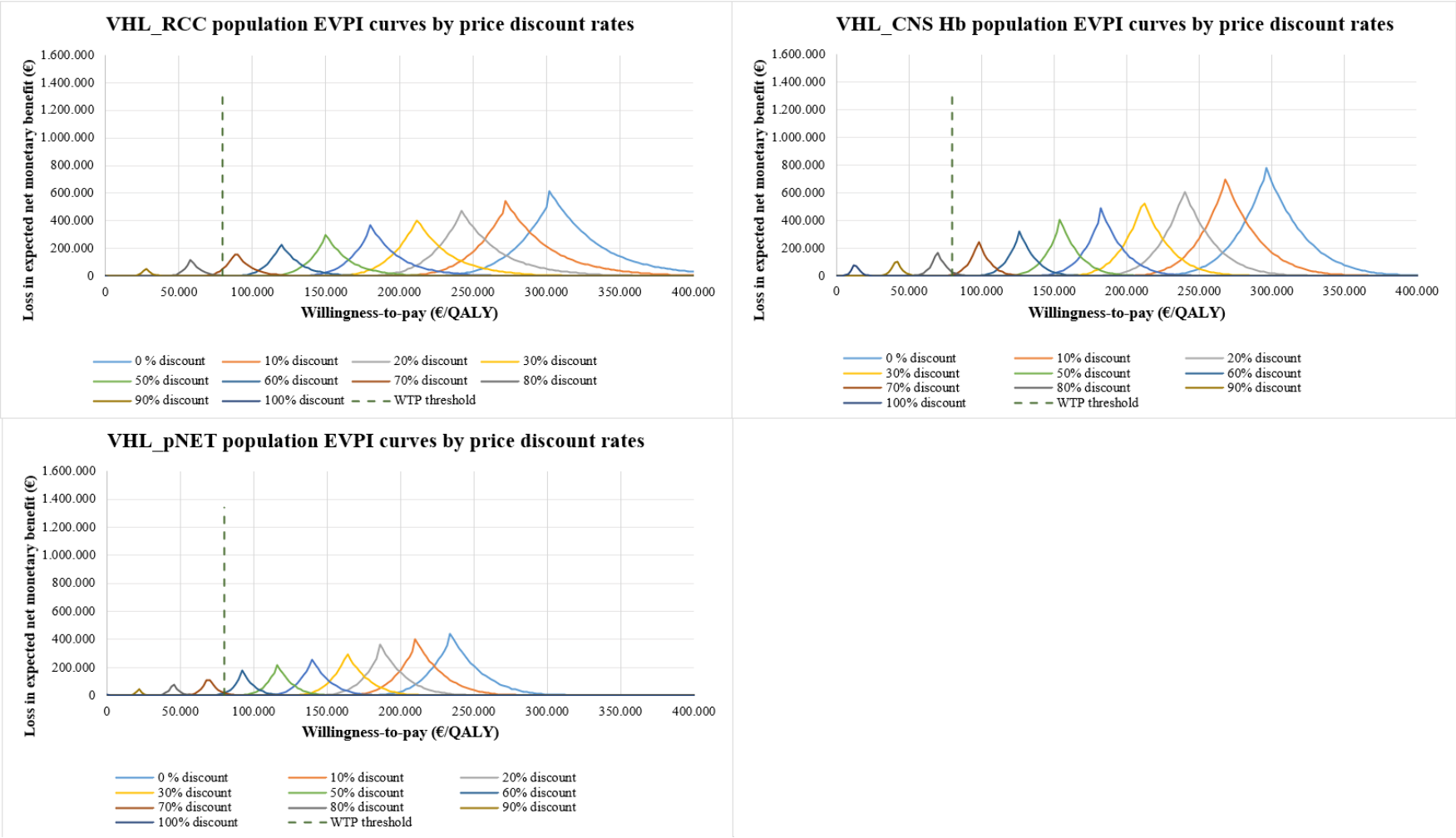
Scenario	ICER		
	RCC	CZS Hb	pNET
Base case	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.402
Kortere tijdshorizon (follow-up LS004 (5,84 jaar)	€ 1.001.747	€ 961.473	€ 491.534
Geen enkele aanpassing van de VHL-NH studie op basis van expert opinie	€ 340.229	€ 284.251	€ 244.148
In de scenario's hieronder wordt steeds één aanpassing van de VHL-NH studie op basis van expert opinie genoemd die in dat scenario verwijderd wordt uit het model:			
1 Lager risico op gelokaliseerde procedure in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 306.837	€ 279.243	€ 232.103
2 Maximaal 1 pNET-operatie in het model	€ 305.338	€ 297.931	€ 228.822
3 Groter risico op ontwikkelen metastases in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 341.368	€ 297.523	€ 253.674
4 Groter risico op overlijden als gevolg van operatie in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 302.938	€ 289.624	€ 228.320
5 - Patiënten ontwikkelen diabetes type I na pNET-operatie	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.470
6 - Patiënten zijn immuun-gecompromitteerd na	€ 305.903	€ 297.523	€ 232.506

pNET-operatie			
7 - Groter risico op perioperatief overlijden in label-populatie vs. VHL-NH-studie	€ 306.706	€ 297.849	€ 232.420
Geen aanpassingen basis van de Optum-database (geen 'RWE verfijning').	€ 406.665	€ 341.024	€ 346.939
Gebruik van 80 mg dosering	€ 222.712	€ 220.950	€ 168.309
Gebruik van de 40 mg dosering	€ 109.682	€ 116.912	€ 81.226
Scenario waarbij het overlevingsvoordeel van belzutifan naar beneden wordt bijgesteld (ongeveer 20% vermindert).	€ 330.728	€ 344.359	€ 242.774

4. Value Of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt en ook de populatie EVPI bedragen in alle subgroepen €0. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER zeer beperkt is. Het is namelijk erg duidelijk dat de behandeling met belzutifan niet in de buurt komt van een kosteneffectieve behandeling. In figuur 9 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van prijskortingen van 0%-100%.

Figuur 9: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting, voor de 3 subgroepen apart



Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Deze bijlage bevat een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën: PICOTS, modelstructuur, verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden, utiliteiten, kosten, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten. Per discussiepunt wordt aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

1. PICOTS

Major

- Het Zorginstituut maakt zich zorgen over de representativiteit van de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studies voor de Nederlandse praktijk. Er is namelijk onzekerheid over of patiënten in LS-004 en VHL-NH daadwerkelijk ongeschikt waren voor een lokale procedure. 'Ongeschikt zijn voor een lokale procedure' was namelijk geen specifiek inclusie criterium in deze studies. Het Zorginstituut acht dat deze onzekerheid voor LS-004 minder groot is dan voor de VHL-NH. Door de EMA is hier in een extra analyse naar gekeken. In de EPAR van belzutifan staat aangegeven dat lokale therapie voor de patiënten in LS-004 niet meer wenselijk of mogelijk was vanwege het hoge risico op morbiditeit. Deze analyse lijkt op basis van de RCC gedaan te zijn. De beroepsgroep in Nederland heeft ook aangegeven dat zij van mening is dat patiënten in de LS-004 sterk representatief zijn voor patiënten die in Nederland behandeld (zullen gaan) worden – en die dus niet geschikt zijn voor een lokale procedure. Daarbij speelt met name de voorgeschiedenis van de patiënt een rol, zoals het aantal eerdere operaties op de tumorlocatie. Patiënten in LS-004 hebben daarnaast tumoren op verschillende locaties, wat volgens de beroepsgroep duidt op patiënten met vergevorderde ziekte. De LS-004 studie wordt door het Zorginstituut als voldoende representatief gezien voor de patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld gaan worden. Voor wat betreft VHL-NH is de situatie onduidelijker. Middels een MAIC zijn de patiënten in VHL-NH gematcht aan patiënten in de LS-004. Daarbij is onder andere gematcht op het aantal eerdere operaties op dezelfde tumorlocatie. Doordat patiënten (gemiddeld genomen) al verschillende operaties hebben gehad op dezelfde tumorlocatie, lijken ze daardoor minder geschikt voor een nieuwe lokale procedure. Voor de VHL-NH zijn echter geen aanvullende analyses uitgevoerd door de EMA, zoals bij LS-004. Concluderend: er kan niet met zekerheid gesteld worden dat er in zowel LS-004 als VHL-NH echt sprake is van een rug-tegen-de-muursituatie zoals de geregistreerde indicatie schetst. Deze onzekerheid is voor de LS-004 studie echter kleiner dan de VHL-NH studie. De impact van deze onzekerheid op de ICER kan door het Zorginstituut niet gekwantificeerd worden.
- Het is voor het Zorginstituut onduidelijk welke patiënten er precies zijn geselecteerd uit de VHL-NH studie voor gebruik in het model. Het gaat specifiek om patiënten met een tumor van > 3 cm bij inclusie. Daarvan is het onduidelijk of zij zijn geëxcludeerd indien zij een operatie hadden na ofwel 60 dagen ofwel na 6 maanden. De registratiehouder geeft hierover tegenstrijdige informatie in een technisch rapport vs. het ingediende FE rapport. Volgens het Zorginstituut is dit een belangrijk punt omdat juist de tijd tot eerste operatie zo'n cruciaal onderdeel is van het model – en dit sterk beïnvloed wordt door de in- en exclusiecriteria.

Minor

N.v.t.

2. Modelstructuur

Major

- Het Zorginstituut oordeelt dat het model van de registratiehouder onvoldoende transparant is. Aannames stapelen zich op, waardoor het individuele effect van deze aannames niet goed beoordeeld kan worden. Het model is niet zo gemaakt dat het Zorginstituut hier eenvoudig zelf aanpassingen aan kan doen, waarbij het niet duidelijk is in welke richting en mate de effecten van aanpassingen zich zullen voordoen.

Minor

- De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een simpelere modelstructuur op te stellen. De registratiehouder oordeelt dat een simpeler model onvoldoende recht zou doen aan de waarde van belzutifan. De huidige modelstructuur bevat relatief veel gezondheidstoestanden met bijbehorende transitiekansen, die vervolgens bepaald moeten worden. Voor veel van deze transitiekansen zijn geen data voorhanden om deze te informeren. 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.
- Omdat de registratiehouder geen aangepaste modelstructuur heeft ingediend, beoordeelt het Zorginstituut de originele modelstructuur op methodologische validiteit.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- Het Zorginstituut acht de onzekerheid rondom de transitiekansen in het model zeer groot. Deze onzekerheid wordt veroorzaakt door zowel de beperkte beschikbaarheid van gegevens als de moeilijk interpreteerbare omvang van het behandeldeffect. Het Zorginstituut is wel voldoende overtuigd van de effectiviteit van belzutifan bij het stoppen van tumorgroei of het verkleinen van tumoren bij patiënten met VHL. Ook acht het Zorginstituut het aannemelijk dat dit leidt tot uitstel van mogelijk functie verliezende operaties, op basis van de beschikbare studiegegevens en expertopinions. De omvang van dit effect blijft echter moeilijk vast te stellen. De registratiehouder heeft hiervoor een indirecte vergelijking uitgevoerd tussen de LS-004 en VHL-NH studie en gebruikt hiervoor een MAIC. Daarbij kon echter niet op alle relevante patiëntkenmerken (zoals gedefinieerd door klinische experts geraadpleegd door de registratiehouder) gematcht worden, zoals bijvoorbeeld VHL type. Dit kwam met name doordat individuele patiëntgegevens uit de VHL-NH studie ontbraken (die wel beschikbaar waren voor LS-004). De beroepsgroep heeft ook bij het Zorginstituut aangegeven dat de aanwezigheid van tumoren op verschillende locaties (binnen één patiënt) een belangrijke factor is als het gaat om de ernst van de ziekte. Dit punt is ook niet meegenomen in de MAIC. Het blijft daarom onzeker of de populaties voldoende vergelijkbaar zijn en of het waargenomen effect het gevolg is van de behandeling of van verschillen tussen de populaties. Naast de MAIC, zijn er op basis van expert input nog verdere aanpassingen gedaan, zoals het toepassen van HR's op de kans op een operatie of overlijden. Deze aanpassingen zijn opgesteld door een enkele klinische expert in het Verenigd Koninkrijk, en ter validatie voorgelegd aan 5 Nederlandse VHL experts. Dit geeft veel onzekerheid: expert opinie geldt als een lage vorm van bewijs in een economische evaluatie. Uit aangeleverde scenarioanalyses waarbij deze aanpassingen bv. geheel worden verwijderd uit de analyse blijkt dat de ICER in de ene subgroep (RCC) stijgt met ruim €30.000, terwijl hij in de andere subgroep juist daalt (CZS Hb). Een volgende onzekerheid betreft de beperkte hoeveelheid data die beschikbaar is als input voor het model. Zo is er vanuit de LS-004 studie alleen data beschikbaar over de tijd tot eerste operatie voor de belzutifan-arm. De overige transitiekansen, bijvoorbeeld rond het ontwikkelen van metastases, de kans op een volgende operatie, en de kans op overlijden zijn allemaal gebaseerd op aannames omdat deze niet zijn geobserveerd in de klinische studies. Dit zorgt voor zeer veel onzekerheid.
- De resultaten van het model tonen gemiddeld ongeveer een winst in 5 extra levensjaren (afhankelijk van de subgroep) door inzet van belzutifan. Er is echter niet aangetoond dat

belzutifan het leven kan verlengen. De overlevingswinst is gebaseerd op een indirecte vergelijking, aangevuld met veel aannames over een verwachte overlevingswinst door belzutifan. Het Zorginstituut is daarom uitermate onzeker over deze overlevingswinst en heeft grote twijfels over de hoogte van de ICER die hieruit voortvloeit. De beroepsgroep acht het waarschijnlijk dat belzutifan kan zorgen voor een verbetering van de overleving in patiënten met ver gevorderde VHL. Belzutifan kan volgens hen RCC metastases voorkomen, wat een belangrijke factor is in de overleving van de patiënt. Het Zorginstituut erkent dat het klinisch plausibel lijkt dat het risico op metastasen wordt verlaagd wanneer de hoeveelheid tumoren en het tumoroppervlakte slinkt door toepassing van belzutifan. Omdat metastases van het RCC en tumorgerelateerde complicaties van CZS Hb de belangrijkste doodsoorzaken van VHL zijn, vindt het Zorginstituut het, ondanks de onzekerheden, aannemelijk dat belzutifan ook het risico op overlijden kan verminderen. Hoewel overlevingswinst dus aannemelijk lijkt, blijft dit een erg onzeker punt. De registratiehouder heeft geen gehoor gegeven aan het verzoek van het Zorginstituut om een scenarioanalyse aan te leveren zonder overlevingsvoordeel door belzutifan. Wel zijn er scenarioanalyses aangeleverd waarbij het overlevingsvoordeel gedeeltelijk verminderd wordt. Het scenario met het minste overlevingsvoordeel (3,72 jaar in de RCC-subgroep – t.o.v. 4,62 in de base-case) levert een ICER op van € 330.728 (t.o.v. €305.903 in de base-case). Het Zorginstituut vindt deze overlevingswinst nog steeds te optimistisch op basis van de op dit moment beschikbare gegevens. Bovendien heeft de registratiehouder geen gehoor gegeven aan het nadrukkelijke verzoek van het Zorginstituut om een analyse zonder overlevingswinst door belzutifan aan te leveren. De grote geschatte overlevingswinst zorgt mogelijk voor een te gunstige ICER.

- Voor de CZS Hb en pNET subgroepen kon voor de transitiekans van 'tijd tot operatie' voor de best ondersteunende zorg-arm geen data uit de VHL-NH studie gebruikt worden. Daarom is de pre-behandelperiode van LS-004 hiervoor gebruikt. Het is echter niet duidelijk of de patiënten in de pre-behandelperiode van LS-004 ook geclassificeerd konden worden als 'niet geschikt voor een lokale procedure'. VHL-patiënten worden over het algemeen goed gemonitord waardoor tumoren, indien nodig én mogelijk, direct verwijderd kunnen worden. Het is daardoor niet goed vast te stellen of deze pre-belzutifan periode echt gelijk staat aan de post-belzutifan periode waarin patiënten dus een tumor hadden, geen lokale procedure gepland hadden, maar naar mening van de EMA wel een behandeling nodig hadden. Het Zorginstituut verwacht dat deze onzekerheid mogelijk voor een te lage ICER zorgt: patiënten waren in de pre-belzutifan periode mogelijk meer geschikt voor operaties, met een (te) hoge transitiekans naar operatie (veel hoger dan bij belzutifan) als gevolg. Met andere woorden: het is onduidelijk of er in de pre-behandelperiode wel sprake was van een rug-tegen-de-muursituatie. Deze onzekerheid kan door een gebrek aan data op dit moment niet weggenomen worden.
- Gerelateerd aan het punt hierboven geldt dat het Zorginstituut ook twijfelt aan de belzutifan data in deze twee subgroepen. Uit de LS-004 studie zijn patiënten geselecteerd met naast een RCC ook een CZS Hb of pNET. Op basis hiervan zijn de CZS Hb en pNET subgroepen gevormd. Het is echter onduidelijk of patiënten voor deze tumoren (CZS Hb en pNET) ook als 'ongeschikt voor een lokale procedure' konden worden geclassificeerd. Mogelijk waren zij alleen voor een nieuwe RCC procedure ongeschikt. Volgens het Zorginstituut geldt daarom dat de RCC-subgroep meer robuuste resultaten laat zien. Deze onzekerheid omtrent de CZS Hb en pNET subgroepen kan niet weggenomen worden, en ook niet goed onderzocht worden met de beschikbare data.
- De registratiehouder beschrijft in zijn rapport in paragraaf 3.2.1.1.4 dat de frequenties van routinematige beeldvormingsprocedures en chirurgische ingrepen van de patiënten in de LS-004 en VHL-NH studie waarschijnlijk niet representatief zijn voor de zorg in de (Nederlandse) praktijk. In de praktijk is de monitoring van patiënten (en dus het ziekteverloop) volgens de registratiehouder waarschijnlijk minder frequent, wat de registratiehouder onderbouwt met declaratiegegevens van patiënten in de Verenigde Staten (VS). Het model is vervolgens hierop aangepast ('RWE verfijning'). Deze RWE verfijning heeft de registratiehouder niet gevalideerd met Nederlandse experts. Het Zorginstituut heeft juist van de beroepsgroep vernomen dat de actieve surveillancede van VHL-patiënten in Nederland erg goed is, en suggereerde zelfs dat deze beter zou zijn dan in de VS – een aanpassing zoals de registratiehouder heeft doorgevoerd is daarom mogelijk helemaal niet

op zijn plaats. De registratiehouder heeft verschillende scenarioanalyses uitgevoerd waarbij deze RWE verfijning is aangepast. Het helemaal weglaten van deze RWE verfijning zorg in de RCC-subgroep voor een stijging van meer dan €100.000 van de ICER. Dit is het gevolg van een verlaging van de incrementele QALY's en een verhoging van de incrementele kosten. Het Zorginstituut vindt deze RWE verfijning zeer twijfelachtig, helemaal nu de enorme impact van deze aanpassing inzichtelijk is gemaakt door de registratiehouder. Volgens het Zorginstituut dient deze RWE verfijning uit de base-case analyse gehaald te worden.

Minor

- In de gemetastaseerde gezondheidstoestand gebruikt de registratiehouder data over de effectiviteit en duur (welke van invloed is op de kosten) van behandelingen die gegeven worden aan patiënten zonder VHL. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om patiënten met RCC, maar zonder VHL. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk in hoeverre de gegevens van deze patiënten representatief zijn voor wat bij VHL patiënten verwacht kan worden. De registratiehouder geeft aan dat er voor de subgroep met pNET meer onzekerheid geldt dan bij de subgroep met RCC. Dit heeft te maken met het onderliggende oncologische mechanisme. Op dit moment zijn er geen alternatieve gegevens beschikbaar om het model op dit punt te kunnen verbeteren.

4. Utiliteiten

Major

- In de LS-004 is geen kwaliteit van leven informatie verzameld. Hiervoor ontbreekt volgens het Zorginstituut een deugdelijke uitleg. Kwaliteit van leven is volgens Nederlandse VHL-experts juist een belangrijke uitkomst bij deze patiënten. Het is volgens het Zorginstituut betreurenswaardig dat deze informatie niet is verzameld. In het model wordt de kwaliteit van leven gebaseerd op de QoL disease burden studie. Dit zorgt voor onzekerheid in de resultaten omdat de patiënten in de QoL disease burden studie niet goed overeenkomen met de patiënten in LS-004. Het belangrijkste punt daarbij is dat patiënten in de QoL studie niet allen voldeden aan het criterium van 'ongeschikt voor een lokale procedure' terwijl je zou kunnen beredeneren dat wanneer een patiënt het punt heeft bereikt niet meer in aanmerking te komen voor een locale procedure, dit invloed heeft op de kwaliteit van leven. Het is onzeker of en hoe groot deze invloed is. Het tornado-diagram laat zien dat de utiliteiten de grootste bron van onzekerheid zijn in het model. Volgens het Zorginstituut is het ontbreken van goede gegevens op dit punt dan ook een ernstige tekortkoming van de analyse, met mogelijk grote impact op de resultaten.

Minor

N.v.t.

5. Kosten

N.v.t.

6. Validatie

Major

N.v.t.

Minor

- Het Zorginstituut vermoedt dat er een dubbeltelling plaatsvindt op het gebied van de utiliteiten. Zo worden er bijvoorbeeld disutiliteiten gerekend vanwege chronische complicaties na een operatie. Deze worden toegepast op de utiliteiten van patiënten met gemetastaseerde ziekte (zoals gemeten in de QoL disease burden studie). Het is echter denkbaar dat de patiënten met metastases in deze studie reeds soortgelijke chronische complicaties hadden. Omdat de patiënten die behandeld zullen worden met belzutifan geclassificeerd worden als inoperabel is het aan de andere kant wel denkbaar dat zij meer

complicaties ervaren dan 'de gemiddelde VHL patiënt.' Er zijn geen gegevens voorhanden om duidelijkheid te geven op dit punt. Omdat de invloed van disutiliteiten een vergelijkbaar effect in beide behandelarmen lijkt te hebben – in ieder geval voor de RCC-subgroep – is de impact op de ICER in deze groep klein.

7. Onzekerheidsanalyses

Major

N.v.t.

Minor

- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht een scenarioanalyse aan te leveren waarbij alle patiënten na 6 maanden de behandeling met belzutifan staken. Deze analyse is niet aangeleverd. Volgens het Zorginstituut was het interessant geweest om inzicht in deze resultaten te verkrijgen maar ziet dit nu niet als een belangrijke tekortkoming.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

Major

N.v.t.

Minor

- De geschatte incrementele *life years* voor de CZS Hb-subgroep lijkt niet in het genoemde betrouwbaarheidsinterval te liggen. Het Zorginstituut begrijpt niet hoe dit kan. Omdat het Zorginstituut de nadruk legt op de analyse voor de RCC-subgroep, wordt dit nu niet als een belangrijke tekortkoming gezien.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

Hieronder staan major discussiepunten die het Zorginstituut eerder had geïdentificeerd, maar die inmiddels door de registratiehouder voldoende zijn geadresseerd en daardoor geen onzekerheid meer vormen in de kosteneffectiviteitsanalyse.

- Het Zorginstituut was benieuwd of er nog langetermijndata komen van de LS-004 studie. De registratiehouder geeft aan dat er een real-world evidence (RWE) studie loopt, de LITESPARK-026, waarvoor in meerdere landen additionele data wordt verzameld.
- Het Zorginstituut was kritisch op de aanpak rond het gebruik van kwaliteit van leven gegevens in het model. De registratiehouder gebruikte data van een studie bij patiënten met RCC die na een nefrectomie ziektevrij zijn om de utiliteit voor 'complete response' te bepalen. Dit vond het Zorginstituut niet passend. Ook leek de manier voor het bepalen van de utiliteit in de gemetastaseerde toestand niet valide. Het model is op deze punten nu aangepast. Daarbij wordt enkel en alleen gebruik gemaakt van de QoL disease burden studie en worden de juiste gegevens daaruit geselecteerd.
- De registratiehouder had de kosten van vervolghandelingen in het rapport onjuist overgenomen uit het model, dit is nu aangepast.
- Het Zorginstituut twijfelde aan de operationele validiteit van het model, namelijk of het model wel evenveel lokale procedures voorspelde als dat er in de klinische studie werden geobserveerd. De registratiehouder heeft dit nu toegelicht en het Zorginstituut heeft er vertrouwen in dat dit klopt. De verwarring ontstond door de verschillende correcties die de registratiehouder uitvoert op de studiedata om deze meer in lijn te brengen met de Nederlandse behandelpraktijk.
- Het Zorginstituut constateerde dat de visuele weergave van de 'tijd tot operatie curve' geen exponentieel verloop liet zien. De registratiehouder heeft nu toegelicht waarom dit zo is: er wordt namelijk een correctie doorgevoerd op het gebied van *treatment waning*. Het Zorginstituut accepteert deze uitleg maar stelt wel vast dat het model op dit punt weinig transparant is, en het lastig is om het model op dit punt goed te doorgronden.

- Het Zorginstituut had de registratiehouder verzocht de gevoeligheidsanalyses na te kijken en enkele scenarioanalyses toe te voegen. Naast de opmerkingen die hierboven in het discussiegedeelte reeds genoemd staan, zijn overige punten allemaal opgepakt door de registratiehouder. Dit betreft bijvoorbeeld het toevoegen van enkele parameters aan de gevoeligheidsanalyses en de scenario's rond de aangepaste dosering en 'RWE verfijning'.

Referenties

1. Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). SmPC belzutifan (Welireg). 2024. Via
2. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2025 via 10.1016/S1470-2045(25)00099-3.
3. Linehan WM, Pinto CA, Liu Y, et al. Longitudinal Evaluation of Clear-cell Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *Eur Urol* 2025 via 10.1016/j.eururo.2025.03.002.
4. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1133-44. via 10.1016/S1470-2045(22)00487-9.
5. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and economic burden of Von Hippel-Lindau Disease-associated central nervous system hemangioblastomas and pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2024; 19: 73. via 10.1186/s13023-024-03060-w.
6. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Epidemiology and Economic Burden of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21: 238-47. via 10.1016/j.clgc.2022.12.008.
7. Jonasch E, Song Y, Freimark J, et al. Disease Monitoring and Treatment Patterns of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2025: 102349. via 10.1016/j.clgc.2025.102349.
8. Zorginstituut Nederland (ZIN). Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (versie 2024). 2024. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
9. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2014; 120: 1055-62. via 10.3171/2014.1.JNS131431.