

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_001
Handelsnavn (virkestoff)	Welireg (belzutifan)
Virkningsmekanisme	Belzutifan er en selektiv hemmer av HIF-2α som hindrer heterodimerisering med HIF-1β og dermed aktivering av transkripsjonsfaktoren HIF som driver transkripsjon av gener involvert i tumorvekst i von Hippel Lindau (VHL) sykdom.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Welireg er innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) i Europa¹ til behandling av pasienter med von Hippel-Lindauer (VHL)-assosierte svulster. Anbefalingen var basert på data fra: Studie MK-6482-004 (Litespark 004)²: en pågående, åpen, enarmet fase II studie som har fullført inklusjon av 61 pasienter Betingelsene for MT er at firmaet sender inn endelige data fra den pågående studien innen Q1 2027 og i tillegg data fra studie MK-6482-015 (Litespark 015)³ kohort B1 for ≥64 pasienter med minst 24 måneder oppfølging innen Q1 2027. Welireg er også innvilget betinget MT som monoterapi til voksne pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som har progrediert etter tidligere behandling med minst to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1 hemmer og minst to VEGF-rettede legemidler. Anbefalingen er basert på data fra den åpne, randomiserte fase III studien MK-6482-005/Litespark 005⁴ som sammenligner behandling med belzutifan vs. Everolimus.
Aktuell indikasjon	Welireg som monoterapi til behandling av voksne med von Hippel-Lindau sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS-HB) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.
Dosering	Tabletter, 120 mg daglig (3 tabletter á 40 mg) til progresjon eller uakseptabel toksisitet

¹ [Welireg | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

[2 Study Details | A Phase 2 Study of Belzutifan \(PT2977, MK-6482\) for the Treatment of Von Hippel Lindau \(VHL\) Disease-Associated Renal Cell Carcinoma \(RCC\) \(MK-6482-004\) | ClinicalTrials.gov](#)

³ [Study Details | Belzutifan/MK-6482 for the Treatment of Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma \(PPGL\), Pancreatic Neuroendocrine Tumor \(pNET\), Von Hippel-Lindau \(VHL\) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor \(wt GIST\), or Solid Tumors With HIF-2α Related Genetic Alterations \(MK-6482-015\) | ClinicalTrials.gov](#)

[4 Study Details | A Study of Belzutifan \(MK-6482\) Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma \(MK-6482-005\) | ClinicalTrials.gov](#)

Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	MSD (Norge) AS
Bakgrunn	VHL-sykdom skyldes mutasjoner i VHL-genet og disponerer for godartede og ondartede svulster i flere organsystemer. VHL-proteinet (pVHL) er involvert i reguleringen av transkripsjonsfaktoren hypoxia inducible factor (HIF). Patogene varianter av pVHL fører til aktivering av HIF-mediert transkripsjon av gener som promoterer vaskularisering, glukoseforbruk og celledeling. Belzutifan er en hemmer av subenheten HIF2α som indirekte reduserer utvikling av VHL-assosierte svulster ved å nedregulere HIF-mediert gentranskripsjon. Pasienter utredes for mulig VHL-sykdom ved hemangiom i retina eller CNS-HB, ved familiært, bilateralt eller tidlig debut (< 40 år) av feokromocytom, ved multippel eller tidlig debut (< 40 år) av ccRCC, eller svulst i endolymfatisk sacculus⁵. Ifølge klinikere som har gitt innspill til metoden er det stor variasjon i penetrasjonen for de kliniske manifestasjonene av sykdommen, men de oppstår hyppig, uforutsigbart og gjennom hele livsløpet. Forventet levetid for pasienter med VHL-sykdom i dag er anslått 67 år for menn 60 år for kvinner (betydelig lavere i historiske data (< 50 år)). Behandling av VHL-sykdom innebærer ofte omfattende livslang overvåking og flere lokale prosedyrer i samme og/eller forskjellige organer (ikke helbredende). Den vanligste behandlingsmetoden er kirurgi: CNS-HB behandles kirurgisk ved symptomer eller ved tegn til vekst som forventes å gi symptomer. pNET behandles primært kirurgisk. Behandling av VHL-relaterte RCC innebærer aktiv overvåkning inntil den største nyretumoren når omtrent 3 cm, på hvilket tidspunkt det anbefales å utføre en nefron-sparende kirurgisk intervensjon (reseksjon). Ifølge klinikere som har gitt innspill til metoden medfører dagens behandling at pasientene risikerer å bli blinde, de får alvorlige nevrologiske komplikasjoner (alle typer av skade i CNS), eller de får spredning av kreft, komplikasjoner etter pankreasoperasjoner (type I diabetes). Det er ingen godkjente og tilgjengelige medikamentelle behandlinger for pasienter med VHL-sykdomsassosierte svulster der lokaliserte prosedyrer er uegnet. VHL er en sjelden sykdom. Internasjonalt er penetrasjonen av sykdommen angitt fra 1 per 36 000 til 1 per 91 000. Medisinske fageksperter anslår at det er ca. 30 pasientene i Norge med VHL-sykdom og at legemiddelet kun kan være aktuelt hos noen få i denne gruppen når andre behandlinger ikke kan brukes eller ikke har effekt, anslagsvis 2-4 pasienter per år. Anmoder foreslår en metodevurdering med helseøkonomisk analyse. EMAs vurdering av MT legger til grunn Litespark 004, en pågående, åpen, enarmet studie. Studien omfatter 61 pasienter som ved inklusjon hadde genetisk diagnostisert VHL sykdom, minst 1 målbar RCC svulst,

⁵ [Beskrivelse av von Hippel-Lindaus syndrom - Frambu](#)

	ingen RCC svulst eller andre VHL svulster som krevde umiddelbar kirurgi, ikke påvist metastatisk sykdom, ingen tidligere behandling med systemiske antitumor legemidler og ECOG 0 eller 1. Litespark 004 er uten komparatorarm, og anmoder oppgir at registerdata vil benyttes for å modellere sykdomsutvikling. Det er ikke oppgitt i anmodningen hvilke register dataene skal hentes fra. Utover den pågående Litespark 015 studien som bl.a. inkluderer pasienter med VHL-assosierte svulster, er det ingen andre studier i samme indikasjon med belzutifan, men virkestoffet er under utprøving i en rekke studier som monoterapi eller kombinasjonsterapi hovedsakelig i RCC. Litespark 015 er også uten kontrollgruppe.
Preliminær PICO⁶	P: I tråd med godkjent indikasjon I: Belzutifan 120 mg daglig (3 tabletter á 40 mg) til progresjon eller uakseptabel toksisitet (i hht dosering i Litespark 004 studien som lå til grunn for CMA). C: Dagens behandling som ifølge medisinske fageksperter som har gitt innspill til metoden i hovedsak består av kirurgi. Alternativ radiofrekvensablasjon av små nyrekreftsvulster og i øye eventuelt laser og injeksjonsbehandling. Nevroendokrine svulster med spredning kan forsøkes behandlet med somatostatinanalog eller cellegift. O: Progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse, helserelatert livskvalitet og ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	DMP har ikke tidligere vurdert noen behandlinger for pasienter med VHL-sykdom. Basert på forventet levetid anslått av norske fageksperter er alvorligheten av sykdommen høy. Det hadde vært ønskelig å gjøre en kost-nytte-analyse av den aktuelle indikasjonen. Informasjonen i anmodningen gjør det imidlertid vanskelig å avgjøre om de kliniske dataene, livskvalitetsdataene og den helseøkonomiske modellen som planlegges for innsendelsen er tilstrekkelig for å etablere en troverdig IKER for belzutifan til bruk i den aktuelle indikasjonen. Dette fordi Litespark 004 er uten komparatorarm, og anmoder oppgir at registerdata vil benyttes for å modellere sykdomsutvikling. DMP antar at dette dreier seg om samme registerdata som ble innsendt for metodevurderingene av belzutifan til behandling av VHL-assosierte svulster utført av NICE⁷ og CADHT⁸, dvs. data fra journaler lagret i et NCI-register over pasienter med VHL-sykdom i USA og Canada (en ikke-intervensjons kohort). I den opprinnelige innsendelsen til NICE og CADHT er livskvalitetsdata hentet fra samme register. I metodevurderingene er det tid til kirurgi (TTS) som er vurdert som utfallsmål, med antagelser fra firmaet om sammenheng mellom forlenget TTS og overlevelse. DMP stiller seg i utgangspunktet noe tvilende til om datagrunnlaget i den planlagte

⁷ [Recommendations | Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease | Guidance | NICE](#)

⁸ [belzutifan | CDA-AMC](#)

	innsendelsen vil være representativt for norske forhold og tilstrekkelig for en metodevurdering med kost-nytte analyse.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å belyse prioriteringskriteriene ved anmodet bruk. Det er ønskelig med en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse, men det er lite trolig at datagrunnlaget vil ha den nødvendige kvaliteten for en slik analyse.

Versjonslogg*

Dato	Hva
04.03.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.