

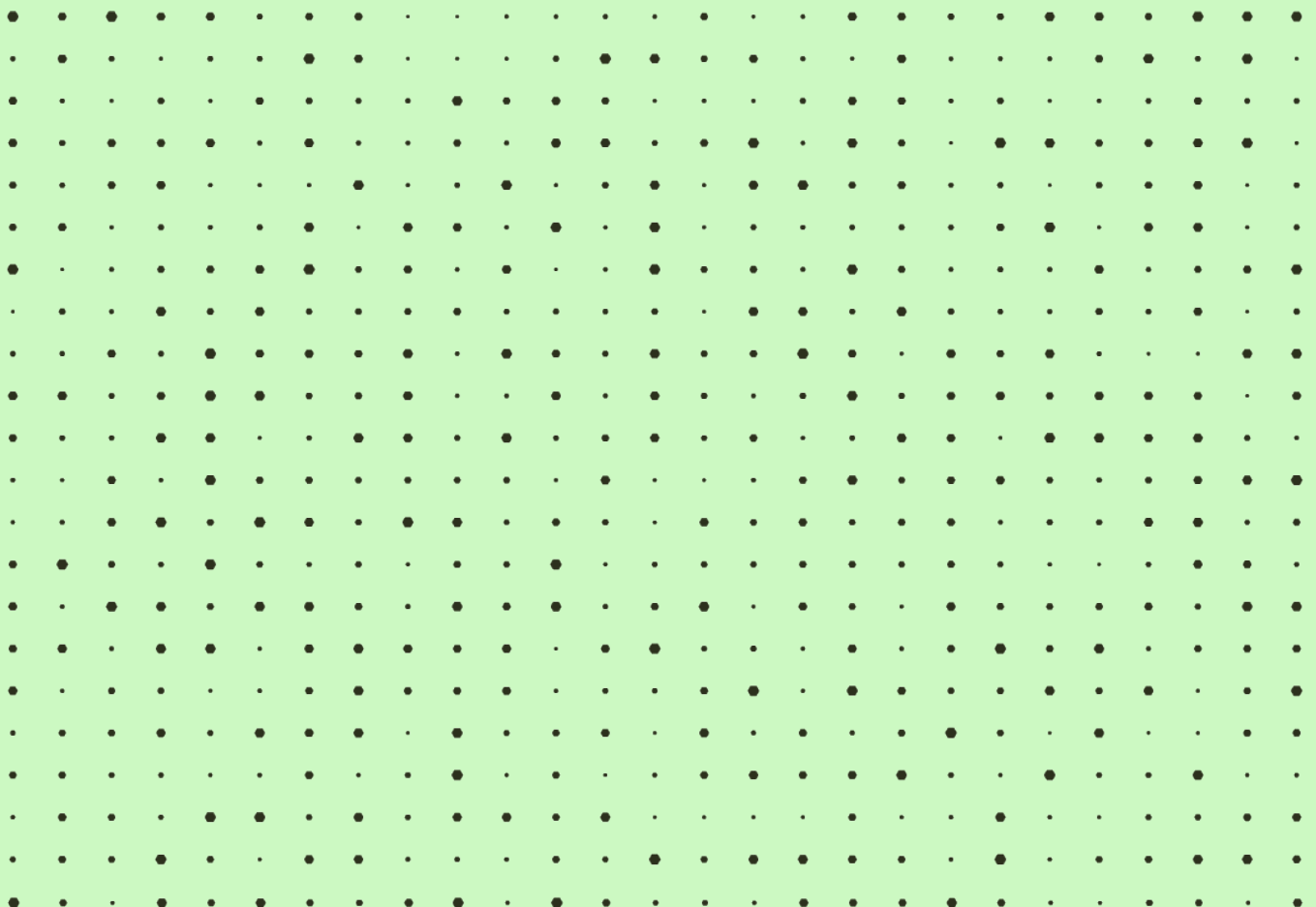
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Belzutifan (Welireg)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindau sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet

ID2025_001

15.07.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Welireg (belzutifan). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at belzutifan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD (Norge) AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt én medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fageksperten har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av belzutifan i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandlingen på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_001: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for belzutifan (Welireg) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Welireg
Virkestoff	Belzutifan
ATC-kode	L01XX74
Aktuell indikasjon	Belzutifan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet. Markedsføringstillatelsen er betinget av at det leveres ytterligere dokumentasjon for legemiddelet til EMA. MSD er forpliktet til å sende inn: • resultatene fra den pågående studien MK-6482-004, en åpen, enarmet fase II-studie som undersøker langtidseffekt og sikkerhet av belzutifan til behandling av pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC • effekt- og sikkerhetsdata fra minst 64 pasienter med minst 24 måneders oppfølging fra kohort B1 i den pågående studien MK-6482-015, en ukontrollert fase II-studie som evaluerer effekt og sikkerhet av belzutifan i pasienter med svulster assosiert med von Hippel-Lindaus sykdom som har minst én målbar RCC-, pNET- eller feokromocytom/paragangliom-tumor
Virkningsmekanisme	Belzutifan er en hemmer av transkripsjonsfaktoren hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2α). Ved normale oksygennivåer degraderes HIF-2α ved hjelp av VHL-protein. Når VHL-proteinet er svekket pga mutasjoner akkumuleres HIF-2α i cellene og translokteres til cellekjernen der den bidrar til oppregulert uttrykk

	av gener assosiert med celleproliferasjon, angiogenese og tumorvekst. Belzutifan binder seg til og svekker aktiviteten til HIF-2 α . Dette fører til redusert uttrykk av målgenene til HIF-2 α .
Dosering	120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter) administrert oralt én gang daglig, til samme tid hver dag. Det anbefales at behandling fortsetter inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY er delvis vurdert og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det er pr. dags dato ingen gyldig AUP (apotekenes maksimale utsalgspris) for Welireg. Det er ingen legemidler med rabatterte priser i analysen.
Kommentar	Det er opprinnelig bestilt en kostnad-nytte analyse av belzutifan til aktuell indikasjon. MSD har levert dokumentasjon til en kostnad-nytte vurdering inkludert en indirekte effektsammenligning (ITC). DMP har konkludert at den innsendte ITCen er mangelfull blant annet ved at det ikke er transparent presentert hvilke utfallsmål fra de kliniske studiene som inngår i ITCen. Det mangler også en tilfredsstillende presentasjon av effektdataene som legges til grunn for å modellere tilleggsnyten av belzutifan sammenlignet med dagens behandling i den helseøkonomiske analysen. Ettersom det sentrale datagrunnlaget knyttet til helsegevinstene i den helseøkonomiske modellen ikke lot seg tilstrekkelig vurdere eller etterprøve, har DMP ikke presentert modellresultater og heller ikke foretatt en helhetlig validering av modellen.

Sykdom

Von Hippel-Lindaus (VHL) sykdom	
Om sykdommen	VHL sykdom disponerer for unormal vekst av godartede og ondartede svulster i flere organsystemer. Sykdommen skyldes mutasjoner i VHL-genet, et tumorsuppressorgen som spiller en viktig rolle i reguleringen av bl.a. angiogenese og celledeling. Mutasjonene nedarves autosomt dominant. Ca. 20 % av sykdomstilfellene skyldes <i>de novo</i>-mutasjoner. Sykdommen har høy penetrans, 85-90 % av mutasjonsbærerne er affisert ved 60 års alder. Det er stor variasjon i når og hvordan sykdommen manifesterer seg. De fleste mutasjonsbærere opplever første manifestasjon av sykdommen i 25-40 årsalderen. De vanligste manifestasjonene inkluderer hemangioblastomer i sentralnervesystemet og i retina, nyrecellekarsinom, feokromocytom, nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen og cyster i nyrene og bukspyttkjertelen. Kliniske symptomer inkluderer smerte, tap av balanse og motoriske ferdigheter, forvirring, synstap, pustevansker, og organsvikt. Estimert gjennomsnittlig forventet levetid for pasienter født i år 2000 er 67 år for menn og 60 år for kvinner. Internasjonalt er prevalensen angitt fra 1 per 36 000 til 1 per 91 000. Prevalensen i Norge er ikke kjent, men det antas at mellom 40-60 pasienter lever med VHL-sykdom i Norge. Pasienter med VHL-sykdom følges regelmessig opp i programmer for å overvåke sykdomsutviklingen. Dersom sykdomsmanifestasjon oppdages, vil de ulike manifestasjonene jevnlig vurderes (aktiv overvåkning). Pasienter som omfattes av denne utredningen har kommet i en fase der sykdommen krever behandling, men der primærbehandling, dvs. lokaliserte prosedyrer (kirurgi) vurderes som uegnet.
Pasientgrunnlag i Norge	Den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen anslår at 8-12 av pasientene i Norge som lever med VHL-sykdom vil kunne være aktuelle for behandling med belzutifan. Fremover forventes det at 1-2 nye pasienter årlig vil være aktuelle for behandling.

Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med diagnosen følges opp i standardiserte programmer for å avdekke nye manifestasjoner så tidlig som mulig. Manifestasjoner overvåkes aktivt over tid til de vurderes som behandlingstrengende. Dagens behandling av VHL-assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og pNET består hovedsakelig av kirurgiske prosedyrer. VHL-assosiert, lokalisert RCC ansees som behandlingstrengende når svulsten er ≥ 3 cm, pNET når størrelsen er ≥ 2 cm og CNS-Hb når de gir symptomer eller det er risiko for at lokalisasjonen gjør at kirurgi ikke vil være mulig på sikt. Behandlingsmål er sykdomskontroll, bevaring av organfunksjon og nevrologiske funksjoner og å redusere risiko for metastatisk sykdom. Mange pasienter gjennomgår flere kirurgiske inngrep i løpet av livsløpet. Gjentatte kirurgiske prosedyrer kan medføre komplikasjoner og økt sykkelighet. Beslutning om behandling er derfor en avveining av forholdet mellom nytte og ulemper for hver pasient individuelt. Der lokaliserte prosedyrer vurderes som uegnet f.eks. fordi svulstene ligger slik til at kirurgi medfører risiko for nevrologisk utfall, redusert eller tap av organfunksjon kan annen tumorhemmende behandling vurderes. Dette kan være strålebehandling, kjemoterapi eller andre medikamentelle behandlinger. Disse behandlingene gis etter de retningslinjene som gjelder for behandling av de enkelte manifestasjonene hos pasienter uten VHL-sykdom. Tumorhemmende behandling er ikke aktuelt for alle, og både effekt og virketid er vanligvis begrenset. Metastatisk sykdom behandles med standardbehandlinger for avanserte kreftsykdommer.
------------------------------------	--

Helseøkonomisk analyse

MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse. Den innsendte analysen er basert på en Markovmodell, der kirurgi (tunnelstadie), stabil sykdom, metastatisk sykdom og død er de sentrale helsestadiene. Denne analysen bygger på kliniske data fra en rekke kilder, hvor LITESPARK-004 og VHL-Natural History (NH)-studiene utgjør de viktigste. DMP har imidlertid ikke lagt denne analysen til grunn i denne metodevurderingen. Dette skyldes at det sentrale datagrunnlaget knyttet til helsegevinstene i den helseøkonomiske modellen ikke lot seg tilstrekkelig vurdere eller etterprøve, og DMP har derfor heller ikke foretatt en helhetlig validering av modellen.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effektdata for belzutifan er hentet fra den pågående, ukontrollerte LITESPARK-004-studien (1) som undersøker effekt og sikkerhet av behandling med belzutifan i 61 pasienter med VHL-assosiert, lokalisert RCC (VHL-RCC kohorten) som kan ha samtidige lokaliserte svulster i andre organer inkludert CNS-Hb (VHL-CNS-Hb kohorten, N=50) og pNET (VHL-pNET kohorten, N=22). Betinget MT for belzutifan til pasienter som trenger behandling for VHL-assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og pNET og der lokaliserte prosedyrer er uegnet ble innvilget av EU kommisjonen i februar 2025 basert på resultater fra denne studien.

LITESPARK-004-studien er uten kontrollgruppe og MSD har derfor presentert en uankret, indirekte sammenligning (ITC) av typen «Matched Adjusted Indirect Comparison» (MAIC) som inkluderer data fra pasientene i LITESPARK-004 studien og en kohort pasienter selektert fra VHL-Natural History (NH)-studien, en ikke-intervensjonell observasjonsstudie basert på data fra amerikanske og kanadiske pasienter med VHL-sykdom som følges opp og behandles (dvs. mottar dagens behandling) ved National Institute of Health (NHI), USA (2). DMP har konkludert at informasjonen om MAIC analysen er utilstrekkelig fordi det mangler en transparent presentasjon av hvilke utfallsmål fra de kliniske studiene som inngår og resultater av utfallsmålene som er lagt til grunn for overgangssannsynlighetene i den helseøkonomiske modellen. DMP har derfor ikke hatt mulighet til å vurdere om overgangssannsynlighetene som anvendes i modellen er egnet til å beskrive tilleggsnyten av belzutifan sammenlignet med dagens behandling (se avsnitt 2.3).

DMP har følgelig ikke gjort noen helhetlig vurdering av innsendt helseøkonomiske modell. Vurderingen av nytte er derfor basert på effektestimaterne fra LITESPARK-004-studien og kontekstualisert mot data fra observasjonsstudien.

Ved datakutt 1. april 2024 (median oppfølgingstid på 61,8 måneder) hadde 43 av totalt 61 pasienter i VHL-RCC kohorten i LITESPARK-004-studien komplett respons eller partiell respons (hhv 7 pasienter og 36 pasienter), dvs. at ORR var 70,5 % (95 % konfidensintervall (KI) 57,4, 81,5). Sykdomskontrollraten (CR+PR+SD) var 98 % (95 % KI 91,2, 100,0). Median varighet av respons ble ikke nådd (intervall: 5,8 til 60,8 måneder). Median tid til respons var 11,1 måneder (intervall: 2,7, 54,7). Resultatene for pasientene i hhv VHL-CNS-Hb kohorten og VHL-pNET kohortene er på linje med resultatene i VHL-RCC kohorten.

På grunn av det enarmede designet og utvalgsstørrelsen i LITESPARK-004-studien er det ikke mulig å trekke endelige konklusjoner om årsakssammenheng mellom behandling med belzutifan og størrelsen på effektestimaterne. I VHL-NH-studien var imidlertid real world ORR ~1,5 % (95 % KI 0,31 %, 4,26 %) i «Trial population subgroup» (TPS) (N=244), dvs. at VHL-RCC svulster ikke regredierer spontant. Resultatene understøtter at ORR i LITESPARK-004-studien kan tilskrives effekt av behandling med belzutifan. Analyser av vekstrate på utvalgte nyresvulster hos pasienter i LITESPARK-004-studien viste også at median lineær vekstrate var redusert fra 3,3 mm pr år (1,4, 5,2 (114 lesjoner)) før start på behandling med belzutifan til -3,0 mm per år (-5,0, -1,2 (109 lesjoner)) etter start på behandling (1). Dette indikerer at belzutifan virker som forventet basert på beskrevet virkningsmekanisme (har anti-tumoreffekt) og støtter at ORR i studien er et resultat av behandling med belzutifan. Analyser av forekomst av kirurgiske inngrep i LITESPARK-004-studien før og etter start på behandling med belzutifan viste en reduksjon i 5-årsrate for kirurgiske inngrep fra 338 inngrep per 1000 pasientår før start på behandling til 77 per 1000 pasientår etter start på behandling (risikoratio 0,234 (95 % KI 0,15, 0,366), risikodifferanse 251,8 (95 % KI 324,1, 179,5) VHL-relaterte prosedyrer per 1000 pasientår). Resultatene indikerer at ORR overføres til reduksjon i kirurgiske inngrep.

Sikkerhetsdataene fra LITESPARK-004-studien viste at én pasient fikk diagnosen metastatisk sykdom i løpet av oppfølgingsperioden og to pasienter døde. Dødsfallene var ikke relatert til behandling med belzutifan eller VHL-assosierte svulster. Ved datakutt 3. april 2023 var de mest frekvente behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelsene anemi (89 %), utmattelse (66 %) og svimmelhet (25 %). Totalt 11 pasienter (18 %) opplevde 13 behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser av grad 3 (anemi (7 pasienter (11%); utmattelse (3 pasienter (5%); urinveisinfeksjon, hypoksi og blister (1 pasient (2 %) hver) (1).

Den medisinske fageksperten har spilt inn at sykdomskontroll er det viktigste behandlingsmålet for pasienter som trenger behandling for VHL-assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og pNET og der lokaliserte prosedyrer er uegnet. Basert på dette vurderer DMP at resultatene fra LITESPARK-004-studien indikerer at belzutifan kan gi nytte til denne pasientgruppen som i dag har et udekket medisinsk behov. DMP vurderer at det er sannsynlig at behandling med belzutifan gjør at færre pasienter må gjennomføre potensielt mutilerende og sykeliggjørende kirurgi, at tid til uegnet kirurgi forlenges med behandling med belzutifan og at færre pasienter risikerer å utvikle metastatisk sykdom med dårlig prognose. Selv om det ikke er mulig å kvantifisere nytten basert på det innsendte dokumentasjonsgrunnlaget vurderer DMP at resultatene indikerer at det er en klinisk nytte som sannsynligvis resulterer i overlevelsesgevinst og økt livskvalitet.

Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget vurderer at metoden vil medføre nytte for pasienter dekket av godkjent indikasjon dersom den blir innført i klinisk praksis.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med belzutifan (Welireg) er om lag 162 000 NOK, basert på dansk pris (verdsatt i NOK¹) uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med belzutifan (Welireg) er ca. 13,4 millioner NOK per pasient (diskontert), uten mva. Dette tilsvarer en behandlingsvarighet på om lag 7,4 år. Merkostnaden for belzutifan er 13,4 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med legemiddelkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling (ingen medikamentell behandling).

For denne pasientgruppen kan det imidlertid påløpe andre kostnader av betydning knyttet til helsetjenester knyttet til sykdomsutvikling utover legemiddelkostnader som det er sannsynlig at reduseres eller utsettes ved behandling med belzutifan. Uten tilstrekkelig god dokumentasjon for den relative effekten, er det vanskelig å kvantifisere hvor stor den gjennomsnittlige kostnadsforskjellen vil være mellom dagens tilgjengelige behandling og belzutifan, men det vurderes som sannsynlig at belzutifan vil kunne forsinke eller forhindre eksempelvis kostbar behandling knyttet til sykdomsutvikling i sentralnervesystemet og dialyse ved tap av nyre/nyrefunksjon for en andel av pasientene. MSD har lagt til grunn en gjennomsnittlig kostnadsbesparelse på om lag 400 000 NOK per pasient knyttet til disse forholdene.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke gjort tentative kvantitative beregninger av alvorlighetsgraden.

Behandlingstrengende VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET og der lokaliserte prosedyrer er uegnet, er ifølge den medisinske fageksperten en alvorlig tilstand med få eller ingen tilgjengelige behandlingsalternativer og dårlig prognose. Dette reflekteres i at basert på danske registerdata estimeres det at forventet gjennomsnittlig levetid for pasienter med VHL-sykdom født i år 2000 er 10 og 22 år kortere for hhv menn og kvinner med VHL-sykdom sammenlignet med menn og kvinner i den generelle befolkningen (3). Justert for helserelatert livskvalitet i normalbefolkningen vil dette gjennomsnittlige tapet på 16 leveår tilsvare et tap på om lag 13,8 QALY.

Det er to faktorer som taler for at prognosetapet for pasientgruppen denne metodevurderingen omfatter er over 13,8 QALY. Det ene er at denne pasientgruppen er i et alvorlig sykdomsstadium, der det er rimelig å anta av forventet levetid er lavere enn for gruppen med VHL-sykdom i gjennomsnitt. Det andre er at det er rimelig å anta at pasientgruppen i denne metodevurderingen vil oppleve redusert helserelatert livskvalitet knyttet til sykdommen i deres gjenværende levetid. Det finnes ikke relevante kilder til livskvalitetsdata for denne gruppen med VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET.

DMPs samtlende vurdering er at prognosetapet ligger godt over 13,8 QALY, sannsynligvis også over 20 QALY. Hvorvidt alvorligheten beregnet som APT på gruppenivå ligger gjennomsnittlig over 30 QALY er det mer usikkerhet knyttet til. Det vurderes imidlertid som sannsynlig at det vil være enkeltindivider, der APT er nær eller over 30 QALYs.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Welireg ved behandling av den aktuelle indikasjonen for VHL vil være mellom 18,0 og 30,7 millioner NOK i det femte budsjettåret. Den kliniske eksperten anslår at det p.t. er 8 – 12 pasienter som vil være aktuelle for å bruke belzutifan ved eventuell innføring av offentlig finansiering, samt at det vil tilkomme 1 – 2 nye pasienter aktuelle for behandlingen per år i påfølgende år. Dette innebærer at det vil være mellom 12 - 20 pasienter

¹ Pr. 09.06.26: 100 DKK = 146,30 NOK

som mottar belzutifan i år 5. Det er lagt til grunn at mellom 12 til 20 pasienter vil behandles med Welireg i det femte budsjettåret.

Det vurderes i denne saken relevant å også se hen til andre kostnader (ikke inkludert legemiddelkostnadene) som av MSD er estimert til medføre en budsjettbesparelse for helse- og omsorgstjenesten samlet på om lag 2 millioner ved innføring av belzutifan. Samlet sett vil det derfor være rimelig å anta at budsjettvirkningen for helse- og omsorgstjenesten samlet er i intervallet 16,0 – 28, 7 millioner.

DMPs vurdering av usikkerhet:

- EMA har gitt betinget markedsføringstillatelse for belzutifan til pasienter med VHL-assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og pNET og der lokaliserte prosedyrer er uegnet basert på hele populasjonen i LITESPARK-004-studien. Det er imidlertid uklart fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene og oversikten over pasientkarakteristika ved baseline hva som gjør at pasientene i studien trenger behandling og hvorfor lokaliserte prosedyrer er uegnet. I EPAR står det at firma har innsendt ytterligere informasjon som gjør at EMA vurderer at pasientpopulasjonen har «avansert sykdom»(4). Denne informasjonen er imidlertid ikke presentert i EPAR. Den medisinske fageksperten har gitt innspill om at basert på en vurdering av pasientkarakteristika ved baseline i LITESPARK-004-studien kan norsk klinisk populasjon være sykere enn populasjonen i LITESPARK-004-studien. VHL-sykdom er også en svært heterogen tilstand. Samlet innebærer dette at det er noe usikkerhet knyttet til hvor representative effektdataene fra LITESPARK-004-studien er for klinisk populasjon.
- MSD har ikke presentert resultater fra den indirekte sammenligningen basert på protokolledefinerte utfallsmål og data fra LITESPARK-004-studien og den justerte populasjonen fra VHL-NH-kohorten (f.eks. hasardratio med spredningsmål og tilhørende Kaplan Meier plot med «numbers at risk» og sensureringer). Dette innebærer at relativ effekt av belzutifan vs. dagens behandling fra kliniske endepunkter i de to studiene er ukjent.
- Det ble ikke samlet inn data fra pasientrapporterte utfallsmål i LITESPARK-004-studien, og det finnes ikke tilsvarende data fra pasienter behandlet med belzutifan fra andre tilgjengelige, relevante kilder. Det er derfor ukjent hvordan behandling med belzutifan påvirker pasientenes livskvalitet.
- Det er ukjent hvor lenge behandling med belzutifan vil pågå dersom metoden blir tilgjengelig i klinisk praksis. Belzutifan er ikke en genterapi og reverserer ikke den underliggende mekanismen som driver VHL-sykdom. Behandlingen med belzutifan bør derfor i prinsippet vare ut pasientens levetid. Det er imidlertid ukjent om det kan oppstå resistensmekanismer som svekker effekten av legemiddelet ved lang tids bruk, eller om behandling over lengre tid avdekker sjeldne og/eller alvorlige uønskede medisinske hendelser som fører til at behandlingen må avbrytes. Oppfølgingstiden i studien er for kort til å avklare dette. I LITESPARK-004-studien stod 36 av 61 pasienter (59 %) fortsatt på behandling med belzutifan ved datakutt. Median tid på behandling med belzutifan var 60,22 måneder (intervall 1,9, 70,1). Den vanligste årsaken til at behandling ble avsluttet var «pasientens beslutning» (11 pasienter (18 %)). Det er uklart hva som ligger bak at en stor andel av pasientene selv besluttet å avslutte behandlingen av andre årsaker enn sykdomsprogresjon og uønskede medisinske hendelser.
- Tilstanden er sjelden og det er stor variasjon i når og hvordan sykdommen manifesterer seg. Det innebærer at det er usikkerhet knyttet til hvor representativ vurdering av nytten og alvorligheten på gruppenivå er på individnivå.

DMPs vurdering av kriteriene for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om metoden kan kvalifisere til ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

- Prevalensen til VHL-sykdom er angitt til mellom 1 til 39 000 og 1 til 90 000 individer i forskjellige regionale populasjoner internasjonalt (5). Prevalensen i Norge er ikke dokumentert, men medisinsk fagekspert anslår at det er mellom 40-60 pasienter som lever med VHL-sykdom i Norge i dag. Det antas at om lag 1-2 nye pasienter vil være aktuelle for metoden årlig dersom den blir innført. Dersom belzutifan blir innført vil 8 – 12 pasienter være aktuelle for oppstart med behandling. I tillegg vil det tilkomme 1 -2 nye pasienter årlig i påfølgende år. Basert på dette, er det estimert at det fem år etter innføring vil være 12- 20 pasienter som behandles med belzutifan for den aktuelle indikasjonen (innen VHL-sykdom).

Belzutifan har også godkjent indikasjon til behandling av avansert klarcellet nyrecellekasinom². MSD har i sin anmodning om metodevurdering av denne indikasjonen angitt at dette bruksområdet vil innebære at 20 – 30 pasienter vil være aktuelle for behandling med belzutifan. Medicinrådet i Danmark har lagt til grunn at den nevnte indikasjonen for RCC vil innebære at 40 pasienter behandles med belzutifan i Danmark. Samlet innebærer disse to indikasjonene et bruksområde som ligger i overkant av 50 pasienter årlig (opp mot 60 pasienter årlig). Belzutifan er også til vurdering hos EMA for flere andre indikasjoner.

- DMPs samtlende vurdering er at prognosetapet for den aktuelle pasientgruppen sannsynligvis ligger over 20 QALY. Hvorvidt alvorlighetsgraden beregnet som APT på gruppenivå ligger gjennomsnittlig over 30 QALY er det mer usikkerhet knyttet til. Det vurderes imidlertid som sannsynlig at det vil være enkeltindivider, der APT er nær eller over 30 QALYs.
- Det er også stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av belzutifan. DMP vurderer at en nytte av legemiddelet tilsvarende minimum cirka 2 gode vunnete leveår (QALY) sammenlignet med standard behandling sannsynligvis er oppfylt for en andel av pasientene i aktuell pasientpopulasjon.

DMP har undersøkt andre lands vurderinger og funnet at National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland har beregnet inkrementell nytte til 5.05 QALY og at Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health har beregnet inkrementell nytte til 2,7 QALY (beregningen er begrenset til VHL-RCC populasjonen).

² ID2025_049 Belzutifan (Welireg)

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som har progrediert etter to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-målrrettede behandlinger

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	11
Liste over tabeller	13
Liste over figurer.....	14
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	19
1.1 Oversikt over oppdraget.....	19
1.1.1 Intervensjon	19
1.1.2 Oppdragsramme	20
1.1.3 Endring av oppdragsrammen.....	20
1.2 VHL-sykdom.....	21
1.3 Behandling av pasienter med VHL-sykdom i norsk klinisk praksis.....	23
1.4 Forventet plassering av belzutifan i behandlingsalgoritmen	23
2. Klinisk evidensgrunnlag	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier.....	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	24
2.3 Evidenssyntese	28
2.3.1 Formål og rasjonale	28
2.3.2 Sammenligning av studiedesign og pasientpopulasjoner i studier inkludert i evidenssyntesen.	28
2.3.3 «Matched adjusted indirect comparison» (MAIC) - prognostiske og effektmodifiserende faktorer, statistisk håndtering	33
2.3.4 Utfallsmål	34
2.3.5 Resultater.....	34
3. Dokumentasjon av effekt, sikkerhet og livskvalitet med belzutifan og ved dagens behandling.....	38
3.1 Dokumentasjon av effekt, sikkerhet og livskvalitet med belzutifan	38
3.1.1 Pasientpopulasjon.....	38
3.1.2 Intervensjon	39

3.1.3 Kliniske utfallsmål	40
3.1.4 Uønskede medisinske hendelser.....	48
3.1.5 Livskvalitet.....	49
3.2 Dokumentasjon av dagens behandling (Aktiv overvåking etterfulgt av lokaliserte prosedyrer (kirurgi)	49
3.2.1 Pasientpopulasjon.....	50
3.2.2 Dagens behandling	51
3.2.3 Kliniske utfallsmål	51
3.3 Annen innsendt klinisk dokumentasjon av betydning for metodevurderingen	55
3.3.1 Livskvalitet.....	55
3.4 Ressursbruk og kostnader	56
3.4.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	56
3.4.2 Administrasjonskostnader	58
4. Alvorlighetsgrad og prognosetap	58
4.1 Alvorlighetsgrad og prognosetap	58
4.2 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.....	58
5. Budsjettberegninger	60
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Welireg ved behandling av den aktuelle indikasjonen i Norge.....	60
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	60
5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	61
5.2.2 Budsjettkonsekvenser for helsetjenesten	61
Referanser	65
Appendiks 1: Litteratursøk effekt og sikkerhet.....	66
Appendiks 2: Relevante pågående studier for belzutifan.....	70
Appendiks 3: Evidenssyntese.....	71
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	75
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	76

Liste over tabeller

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	19
Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen	20
Tabell 3 Årlig oppfølgingsprogram for pasienter med VHL-sykdom basert på alder	22
Tabell 4 Oversikt over innsendt intervensjonsstudie for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (4))	24
Tabell 5 Oversikt over innsendt støttestudie for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (4)).	25
Tabell 6 Kriterier for seleksjon av en kohort med pasienter fra VHL-NH-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)	28
Tabell 7 Sammenligning av studiedesign og pasientpopulasjonene i hhv LITESPARK-004 studien (N=61) og VHL-NH-kohorten (N=260) som inngår i evidenssyntesen (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR(4)).	29
Tabell 8 VHL-RCC kohorter	34
Tabell 9 VHL-CNS-Hb kohorter	35
Tabell 10 VHL-pNET kohorter	35
Tabell 11 Resultater av evidenssyntesen	36
Tabell 12 Pasientkarakteristika ved baseline fra LITESPARK-004-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (4)).	38
Tabell 13 Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (4), preparatomtale (9)).	39
Tabell 14 Summary of Best Overall Tumor Response (RECIST 1.1) – IRC	40
Tabell 15 DOR for pasienter med objektiv eller partiell respons på behandling med belzutifan	41
Tabell 16 TTR for pasienter med komplett eller delvis respons på behandling med belzutifan	43
Tabell 17 Progresjonsfri overlevelse basert på vurdering av IRC.	44
Tabell 18 Rate at specific time points for Progression-free survival (IRC)	44
Tabell 19 TTS for pasientene i LITESPARK-004 studien	45
Tabell 20 Andel pasienter uten en kirurgisk hendelse på ulike tidspunkter i hhv VHL-RCC og CNS-Hb kohortene	46
Tabell 21 Pasientkarakteristika på indeksdato for pasientene i TPS i VHL-NH-studien (kilde: innsendt dokumentasjon, Final study report VHL-NH-studien)	50
Tabell 22 ORR i TPS	51
Tabell 23 Progresjonsfri overlevelse (TPS)	52
Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon. Prisen for produktet i Danmark er benyttet (138 310, 35 DKK per pakke) , konvertert fra DKK til NOK ved hjelp av valutakursen hos Norges bank 09.06.26.	57
Tabell 25. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	60
Tabell 26. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Welireg og SoC. Prisnivå basert på dansk pris per pakke konvertert til NOK, inkl. mva. Udiskonterte tall.	60
Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Welireg til behandling av den aktuelle indikasjonen knyttet til VHL (NOK, basert på dansk pris per pakke, konvertert til NOK, inkludert mva.). Angis i millioner NOK	61
Tabell 28 Kostnader knyttet til kirurgi benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)	62
Tabell 29 Kostnader knyttet til komplikasjoner knyttet til RCC benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)	62
Tabell 30 Kostnader knyttet til komplikasjoner pNET benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier) .	63
Tabell 31 Kostnader knyttet til komplikasjoner (CNS) benyttet i MSD sin analyser (kilde: MSDs dossier) ..	63

Liste over figurer

Figur 1 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for RCC Tumors (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set	41
Figur 2 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for CNS Hemangioblastoma (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set	42
Figur 3 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set	42
Figur 4 PFS for RCC by IRC	44
Figur 5 PFS for CNS-hb by IRC	45
Figur 6 PFS for pNET by IRC	45
Figur 7 TTS for RCC	46
Figur 8 Fordeling av lokaliserte prosedyrer før og etter start på behandling med belzutifan	47
Figur 9 Uønskede medisinske hendelser rapporter med en forekomst ≥ 20 % i LITESPARK-004-studien. .	49
Figur 10 Seleksjon av pasienter fra NCI database til VHL-NH-studien	50
Figur 11 PFS i TPS	52
Figur 12 Tid til første nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt	53
Figur 13 Tid til metastaser	53
Figur 14 Tid til død	54

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT	12-02-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-03-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	23-10-2025
Medisinsk fagekspert rekruttert til saken	17-09-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	08-10-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	10-10-2025
Rapport ferdigstilt	15-07-2026
Total tid hos DMP ³	265 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	122 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	143 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Espen Thiis-Evensen	Helse Sør-Øst
Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ingunn Hagen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Camilla Hjelm	Saksutreder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Statistiker	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikrer	Enhetsleder
Håvard Haugnes	Har godkjent endelig rapport	Seniorrådgiver

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
BOR	Best overall response
CNS	Sentralnervesystemet
CNS-Hb	Hemangioblastomer i sentralnervesystemet
DOR	Varighet av respons
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HF	Helseforetak
HIF-2 α	Hypoksi-induserbar faktor 2 alfa
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte sammenligning
KI	Konfidens intervall
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
MVA	Merverdiavgift
MR	Magnetresonans
MT	Markedsføringstillatelse
NCI	National Cancer Institute
NHI	National Institute of Health
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
pNET	Nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen
PICO	Population-Intervention_Comparator-Outcome
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCC	Nyrecellekarsinom

RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1
SLR	Systematisk litteratursøk
TPS	Trial population Subgroup
TTR	Tid til respons
TTS	Tid til kirurgi
UL	Ultralyd
VHL	Von Hippel-Lindau
VHL-NH	Von Hippel-Lindau.Natural history

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at belzutifan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. Markedsføringstillatelsen er betinget av at det leveres oppdaterte data på effekt og sikkerhet når disse foreligger, se informasjon i Tabell 1. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge AS (MSD).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Belzutifan (Welireg)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Belzutifan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet. Markedsføringstillatelsen er en såkalt betinget godkjenning i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemiddelet. MSD er forpliktet til å sende inn: • endelige resultatene fra den pågående studien MK-6482-004, en åpen, enarmet fase II-studie, som undersøker langtidseffekt og sikkerhet av belzutifan til behandling av pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC • effekt- og sikkerhetsdata fra minst 64 pasienter med minst 24 måneders oppfølging fra kohort B1 i den pågående studien MK-6482-015, en ukontrollert fase II-studie som evaluerer effekt og sikkerhet av belzutifan i pasienter med svulster assosiert med von Hippel-Lindaus sykdom som har minst én målbar RCC-, pNET- eller feokromocytom/paragangliom-tumor.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Belzutifan har betinget markedsføringstillatelse som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som har progrediert etter to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-målrettede behandlinger. Status i Nye metoder: Oppdrag om metodevurdering med helseøkonomisk analyse ble avbestilt 15.06.2026. Leverandør hadde ikke levert dokumentasjon innenfor 12 måneder etter anmodningstidspunktet juni. Oppdraget ble derfor avbestilt av Bestillerforum (ID2025_049).
Virkningsmekanisme	Belzutifan er en hemmer av transkripsjonsfaktoren hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2α). Ved normale oksygennivåer degraderes HIF-2α ved hjelp av VHL-protein. Når VHL-proteinet er svekket pga. mutasjoner i VHL-genet akkumuleres HIF-2α i cellene og translokteres til cellekjernen der den bidrar til oppregulert uttrykk av gener assosiert med celleproliferasjon, angiogenese og tumorvekst. Belzutifan binder seg til og svekker aktiviteten til HIF-2α. Dette fører til redusert uttrykk av målgenene til HIF-2α.
Dosering ved relevant indikasjon	120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter) administrert oralt én gang daglig, til samme tid hver dag. Det anbefales at behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 12-02-2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen			
Bestilling	ID2025_001: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for belzutifan (Welireg) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.		
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, og budsjettkonsekvensanalyse		
PICO			
	Beskrivelse		Kapittel for utredning
	Innsendt PICO	DMPs PICO	
Populasjon	VHL-associated RCC, CNS-Hb, pNET	Populasjonen i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.	3.1.1
Intervensjon	Belzutifan	Belzutifan i hht godkjent preparatomtale	3.1.2
Komparator	Aktiv overvåking	Aktiv overvåking og behandling med lokaliserte prosedyrer (kirurgiske prosedyrer) dvs. dagens behandling	3.2.2
Utfallsmål	Helseøkonomiske utfallsmål: Inkrementelle kostnader, inkrementell QALY, og inkrementelle leveår	Kliniske utfallsmål: Responsrater (BOR, ORR), varighet av respons (DOR), tid til respons (TTR), tid til kirurgi (TTS), progresjonsfri overlevelse (PFS), sikkerhet, Helseøkonomiske utfallsmål: Kostnader og ressursbruk	3.1.3

Den kliniske dokumentasjonen som metodevurderingen er basert på er beskrevet i avsnitt 2.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Det er opprinnelig bestilt en kostnad-nytte analyse av belzutifan til aktuell indikasjon. MSD har levert dokumentasjon til en kostnad-nytte vurdering inkludert en ITC. DMP har konkludert at den innsendte ITCen er mangelfull blant annet ved at det ikke er transparent presentert hvilke utfallsmål fra de kliniske studiene som inngår i ITCen. Det mangler også en tilfredsstillende presentasjon av effektdataene som legges til grunn for å modellere i tilleggsgnyten av belzutifan sammenlignet med dagens behandling i den helseøkonomiske analysen. Ettersom det sentrale datagrunnlaget knyttet til helsegevinstene i den helseøkonomiske modellen ikke lot seg tilstrekkelig vurdere eller etterprøve, har DMP ikke presentert modellresultater og heller ikke foretatt en helhetlig validering av modellen.

1.2 VHL-sykdom

VHL-sykdom disponerer for unormal vekst av godartede og ondartede svulster i flere organsystemer. Sykdommen skyldes mutasjoner og/eller delesjoner i VHL-genet, et tumorsuppressorgen som normalt bidrar til å bryte ned hypoksiinduserbar faktor (HIF) -2 α . Når VHL-genet er mutert og funksjonen til VHL-proteinet er svekket, akkumuleres HIF-2 α i cellene. HIF -2 α translokeres til cellekjernen og bidrar der til oppregulert uttrykk av en rekke gener assosiert med bl.a. celledeling, angiogenese og tumorvekst. Mutasjonene i VHL-genet nedarves autosomt dominant, og sykdommen oppstår når mutasjoner også inntreffer i den andre genkopien. Ca. 20% av sykdomstilfellene er et resultat av novo-mutasjoner (6). Det er stor variasjon i når sykdommen manifesterer seg, hvilke organer som blir påvirket, og hvor alvorlig den enkelte pasient rammes. Første manifestasjon av sykdommen oppstår hos de fleste i 25- 40 års alderen, men tumorer assosiert med VHL-sykdom kan også oppstå i barn. Sykdommen har høy penetrans, 85-90 % av mutasjonsbærerne er affisert ved 60 års alder (7). De vanligste manifestasjonene inkluderer hemangioblastomer i sentralnervesystemet og i retina, nyrecellekarsinom, feokromocytom, nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen og cyster i nyrene og bukspyttkjertelen. RCC er første manifestasjon i omtrent 10 % av tilfellene. Klinisk presenterer sykdommen seg via et bredt spekter av symptomer knyttet til svulstenes plassering og størrelse og inkluderer, men er ikke begrenset til konstant smerte, tap av balanse og motoriske ferdigheter, synstap, tungpustethet, hoste, hodepine, forvirring, alvorlig kvalme og tretthet. De fleste pasientene utvikler multiorgansykdom over tid, men ca. 20% av pasientene opplever kun én manifestasjon av sykdommen innen 60 års alder (7). Svulster assosiert med VHL-sykdom kan metastasere, og RCC er den hyppigst metastaserende svulsttypen. Hemangioblastomer i CNS metastaserer ikke, men de er likevel en viktig årsak til sykdom og dødelighet ved VHL-sykdom. Dette fordi hyppige og multiple tilbakevendende og/eller progressive svulster i CNS kan påvirke vitale strukturer gjennom kompresjon eller som følge av kirurgiske komplikasjoner.

Klinikk og diagnose:

VHL-sykdom diagnostiseres vanligvis basert på kliniske kriterier, ofte etter påvisning av karakteristiske svulster, og/eller ved genetisk testing for mutasjoner i VHL-genet. Ifølge Nasjonal veileder i endokrinologi (6) inngår følgende manifestasjoner i de kliniske diagnosekriteriene for VHL-sykdom: Hemangioma i retina, hemangioblastom i cerebellum, medulla oblongata eller medulla spinalis, svulst i endolymfatisk sacculus, nyrecellekarsinom, feokromocytom, paragangliom eller glomustumor (hode/hals paragangliom) og nevroendokrine svulster eller cyster i bukspyttkjertelen.

Veilederen anbefaler at pasienter med hemangioma i retina eller hemangioblastom i cerebellum, medulla oblongata eller medulla spinalis (ofte multiple), familiært, bilateralt eller tidlig debut (< 40 år) av feokromocytom, multipel eller tidlig debut (< 40 år) av klarcellet nyrecellekarsinom, eller svulst i endolymfatisk sacculus utredes med tanke på VHL-sykdom. Utredningsprogrammet omfatter:

- Anamnese og klinisk undersøkelse
- Undersøkelse hos øyelege
- Plasma metanefrin/normetanefrin og kromogranin A
- Billeddiagnostikk av hele CNS, nyrer, pankreas, binyrer og lever. Vanligvis MR
- Hørselsundersøkelse med tone/tale og impedanseaudiometri

Pasientene skal henvises til klinisk genetisk avdeling dersom utredningen taler for at VHL-sykdom er mest sannsynlige diagnose. VHL-sykdom kan defineres av ett av følgende kriterier:

- Minst to VHL-manifestasjoner
- En VHL manifestasjon og påvist mutasjon i VHL-genet.
- En person med minst en VHL-manifestasjon og en førstegradsslektning med:
 - En VHL-manifestasjon.
 - Eller mutasjon i VHL-genet som er kjent å gi sykdom.

Oppfølging:

Ifølge Nasjonal veileder i endokrinologi (6) skal affiserte individer, risikopersoner eller friske mutasjonsbærere følges opp av spesialister som har erfaring med VHL-sykdom. Det anbefales at pasientene følges opp i årlige programmer basert på alder (se Tabell 3). Målet med oppfølgingen er å oppdage nye manifestasjoner så tidlig som mulig.

Tabell 3 Årlig oppfølgingsprogram for pasienter med VHL-sykdom basert på alder

Fra 0 til 4 år	Fra 5 til 18 år	Fra 18 år
Somatisk undersøkelse hos pediater	Somatisk undersøkelse hos pediater	Somatisk undersøkelse, palpasjon av testis.
Øyelegeundersøkelse	Øyelegeundersøkelse	Øyelegeundersøkelse
Henvvisning til klinisk genetiker for veiledning. Gentest av barna kan utføres allerede ved fødsel, men i samråd med foreldre kan testing avventes til barnet er et par år gammelt.	P-metanefrin og p-normetanefrin	P-metanefrin, p-normetanefrin og kromogranin-A
	Audiometri	MR eller UL av abdomen
	MR undersøkelse av CNS og MR eller UL av abdomen fra rundt 10 års alder	Audiometri
	Fra fylte 15 år oppfølging som for voksne, men hos pediater til 18 års alder	MR av CNS og det indre øre (hvert annet år)
		Tilbud om genetisk veiledning ved klinisk genetiker når pasientene blir voksne og ellers ved behov.

Dersom det avdekkes manifestasjoner skal oppfølgingen av disse tilpasses og symptomer som oppstår utenfor rutinekontrollene skal utredes.

Det er ikke ventet at eventuell innføring av belzutifan som behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis vil endre praksis for oppfølging av pasienter med VHL-sykdom.

Prevalens:

Prevalensen til VHL-sykdom er angitt til mellom 1 til 39 000 og 1 til 90 000 individer i forskjellige regionale populasjoner internasjonalt (5;7). Prevalensen i Norge er ikke dokumentert. Medisinsk fagekspert anslår at det er mellom 40-60 pasienter som lever med VHL-sykdom i Norge.

Prognose:

Prognosen for pasienter med VHL-sykdom er påvirket av alder (eldre pasienter har dårligere prognose sammenlignet med yngre), kjønn (kvinner har dårligere prognose sammenlignet med menn), og genotype (pasienter med trunkerende mutasjoner har dårligere prognose sammenlignet med de som har missens mutasjoner) (3).

Forventet gjennomsnittlig levetid for pasienter med VHL-sykdom har økt de senere tiårene i hovedsak pga. forbedrede diagnostiske metoder og utbredt profylaktisk oppfølging. Ifølge danske registerdata er gjennomsnittlig forventet levetid for pasienter med VHL-sykdom født i år 2000 hhv 67 år for menn og 60 år for kvinner (3).

1.3 Behandling av pasienter med VHL-sykdom i norsk klinisk praksis

VHL-sykdom har ingen kur og det er ingen godkjente medikamentelle behandlinger for VHL-sykdom. Standard tilnærming er at manifestasjoner som avdekkes i oppfølgingsprogrammet overvåkes aktivt over tid da svulster i pasienter med VHL sykdom ofte vokser svært langsomt. Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget angir at behandling vurderes når veksthastigheten til svulstene øker og de gir helseplager eller de vurderes å kunne bli livstruende over tid. Behandling består av forskjellige typer kirurgi og tumorhemmende behandlinger i form av strålebehandling, injeksjoner, medikamenter og cellegift. VHL-assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og pNET behandles hovedsakelig med lokaliserte prosedyrer i form av ulike kirurgiske prosedyrer. Som hovedregel overvåkes VHL-assosiert, lokalisert RCC til de måler rundt 3 cm og lokalisert pNET til ≥ 2 cm, hvorefter de fjernes kirurgisk. CNS-Hb fjernes kirurgisk når det er fare for at de vil gi symptomer eller lokaliseringen gjør at det kan bli krevende å fjerne dem på sikt.

Målet med behandlingen er sykdomskontroll, bevaring av organfunksjon, forhindre permanent nevrologisk skade og å redusere risiko for metastatisk sykdom. Kirurgiske inngrep og prosedyrer kan imidlertid medføre komplikasjoner og sykelighet, inkludert nedsatt nyrefunksjon (som kan kreve dialyse), nedsatt bukspyttkjertelfunksjon (som kan kreve insulin og enzymtilskudd) samt nevrologiske utfall eller funksjonstap. Fordi pasienter vanligvis gjennomgår flere kirurgiske inngrep i løpet av livet, blir beslutning om iverksettelse av behandling basert på en avveining av forholdet mellom nytte og ulemper med behandlingen for hver pasient individuelt.

Der lokaliserte prosedyrer vurderes som uegnet f.eks. fordi svulstene ligger slik til at kirurgi medfører risiko for nevrologisk utfall, redusert eller tap av organfunksjon kan annen tumorhemmende behandling vurderes. Dette kan være strålebehandling, kjemoterapi eller andre medikamentelle behandlinger. Disse behandlingene gis etter de retningslinjene som gjelder for behandling av de enkelte manifestasjonene hos pasienter uten VHL-sykdom. Tumorhemmende behandling er ikke aktuelt for alle, og både effekt og virketid er vanligvis begrenset.

Når svulstene har metastasert, benyttes standardbehandlinger for avanserte kreftsykdommer.

1.4 Forventet plassering av belzutifan i behandlingsalgoritmen

Den medisinske fageksperten vurderer at dersom belzutifan innføres i norsk klinisk praksis vil det erstatte lokaliserte prosedyrer (kirurgi) for pasienter som trenger behandling for VHL-sykdom med assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb og/eller pNET i tilfeller der kirurgi er vurdert som uegnet, og der det ikke finnes andre egnende tumorhemmende behandlinger som kjemoterapi, stråling og molekylært rettet behandling.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener relevant komparator for denne metoden er aktiv overvåking og behandling med lokaliserte prosedyrer (kirurgiske prosedyrer), dvs. dagens behandling.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

MSD har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR) i relevante databaser for å samle evidens fra publiserte kliniske studier og observasjonsstudier om effekt/effektivitet og sikkerhet av ulike strategier for behandling av VHL-assosiert RCC, CNS-hemangioblastom, eller pNET som ikke har metastasert.

En utfyllende beskrivelse av litteratursøket samt DMPs vurdering av dette er presentert i Appendiks 1. DMP har kun vurdert litteratursøket datert 29. juli 2025.

Litteratursøket identifiserte totalt 48 unike studier hvorav ingen er randomiserte kliniske studier som direkte sammenlignet alternative behandlingsstrategier for populasjonen. Av de 48 identifiserte studiene er 11 er enarmede studier og de resterende er prospektive og retrospektive observasjonsstudier. To studier identifisert i litteratursøket ble vurdert av MSD som relevante for metodevurderingen, dvs. LITESPARK-004-studien (1) og VHL-NH-studien (2). Studiene er presentert i kapittel 2.2.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert ihht retningslinjene (se Appendiks 1). Litteratursøket identifiserte to studier som MSD vurderte som relevante for metodevurderingen, dvs. LITESPARK-004-studien (1) og VHL-NH-studien (2). Studiene er presentert i avsnitt 2.2.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4 gir en oversikt over intervensjonsstudien som MSD har sendt inn som grunnlag for metodevurderingen. Studien ble identifisert i det systematiske litteratursøket (1).

Tabell 4 Oversikt over innsendt intervensjonsstudie for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (4)).

An Open Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977* for the Treatment of von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma (LITESPARK-004)	
Studie ID	NCT03401788
Design	Enarmet fase 2 studie
Studielokasjon	Internasjonal, totalt 11 studiesentre i USA, Storbritannia, Danmark og Frankrike
Populasjon	Viktigste inklusjonskriterier: • Voksne pasienter (≥18 år) diagnostisert med VHL-sykdom basert på kimbane mutasjon i VHL genet • Minst en målbar, solid RCC svulst i hht RECIST 1.1 og ingen RCC svulst større enn 3 cm som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon. Pasientene kan ha svulster assosiert med VHL-sykdom i andre organsystemer • ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 - 1 • Adekvate organfunksjoner Viktigste eksklusjonskriterier: • Tidligere behandling med PT2977* eller annen HIF-2α hemmer • Tidligere systemisk kreftbehandling (inkluderer anti-VEGF behandling og utprøvende kreftbehandling) • Umiddelbart behov for kreftbehandling med kirurgi • Metastatisk sykdom N=61 I effektanalysene ble pasientene distribuert til tre delvis overlappende kohorter: VHL-RCC kohort (N=61): Alle pasientene inkludert i studien, dvs. pasienter med ≥ 1 assosiert, lokalisert, målbar RCC ≤ 3 cm VHL-CNS Hb kohort (N=50) (Sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥1 CNS Hb bekreftet og målbar ved inklusjon VHL-pNET kohort (N=22) (Sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥1 pNET bekreftet og målbar ved inklusjon i studien
Intervensjon	PT2977* tabletter, 120 mg (tre 40 mg tabletter) administrert oralt én gang daglig inntil progresjon av sykdom eller uakseptabel toksisitet.

Komparator	NA (enarmet studie)
Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR) blant pasienter med VHL-assosiert RCC vurdert av en uavhengig vurderingskomite (IRC) basert på RECIST versjon 1.1
Viktige sekundære endepunkter	For VHL-RCC kohorten: DOR, TTR, PFS, og TTS. I tillegg: ORR, DOR, TTR, PFS, og TTS for non-RCC svulster assosiert med VHL-sykdom i individuelle organsystemer For alle pasienter: Uønskede medisinske hendelser (AEs)
Observasjonstid	Fra start av behandling med belzutifan til siste kliniske oppfølging eller død. Median oppfølgingstid: 61.8 måneder (4,2 til 70,1 måneder)
Datakutt	Gjeldende datakutt: 1. april 2024 Første datakutt (primæranalyse): 1. desember 2020 Første intermediært datakutt: 1. april 2022 Andre intermediære datakutt: 3. april 2023 (1;4)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

* PT2977 = belzutifan

Støttestudie

VHL-Natural history (NH)-studien er innsendt av MSD som støttestudie til metodevurderingen. Studien ble identifisert i litteratursøket (2). Fordi det var lite informasjonen om studien i innsendelsen har MSD på forespørsel ettersendt final studierapport og DMP har lagt denne til grunn for presentasjonen av studien i Tabell 5. Ifølge studierapporten var rasjonale for studien å få en forståelse av det naturlige sykdomsforløpet og progresjon av VHL-assosiert RCC som grunnlag for valg av behandlingsstrategier og for å tolke resultater fra kliniske studier inkludert LITESPARK-004-studien.

Tabell 5 Oversikt over innsendt støttestudie for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (4)).

Von Hippel-Lindau Natural History (NH) Study (2021)	
Studie ID	NA
Sponsor	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.
Design	Retrospektiv, ikke-intervensjonell, observasjonsstudie
Studielokasjon	USA
Populasjon	Studien består av data fra pasienter selektert fra et pasientregister opprettet og vedlikeholdt av US National Cancer Institute (NCI) over amerikanske og kanadiske pasienter med VHL-syndrom som blir fulgt opp og behandlet ved National Institute of Health (NIH) Clinical Center i Bethesda, Maryland. NCI databasen inneholder informasjon fra pasientjournaler og bildediagnostiske undersøkelser utført som del av rutinemessig klinisk oppfølging og er i tillegg koblet opp til andre interne og eksterne databaser, bl.a. US National Death Index. Databasen ble opprettet i 1987. Følgende kriterier ble benyttet for å selektare pasienter fra registeret til VHL-NH-studien: <i>Inklusjonskriterier:</i> • Pasienter med VHL syndrom bosatt i USA eller Canada • Pasienter med ≥ 1 solid nyretumor identifisert i løpet av studieperioden (dvs. fra 31. juli 2004 til 30. juni 2020) • Pasienter med målbar RCC på pasientens indekssdato (dvs. dato for den tidligst dokumenterte, målbare RCC tumoren i løpet av studieperioden basert på RECIST 1.1 og bekreftet av en uavhengig vurderingskomité (IRC)) <i>Eksklusjonskriterier:</i> • Pasienter som hadde gjennomgått en nyreprosedyre innen 30 dager på eller før pasientens indekssdato

	- Pasienter som hadde mottatt systemisk onkologisk eller eksperimentell behandling i løpet av 30 dager på eller før pasientens indekssdato - Pasienter hvis siste oppfølgingsdato var på eller før pasientens indekssdato N=294 (Primary Study Population) N=244 (Trial population subgroup)
Intervensjon	Ikke aktuelt (observasjonsstudie). Aktiv overvåking og behandling med lokaliserte prosedyrer (kirurgi) ved behandlingsbehov (dvs. dagens behandling)
Komparator	Ikke aktuelt
Primært utfallsmål*:	Lineær vekstrate i solide nyresvulster kalkulert basert på målinger av tumorstørrelse
Sekundære utfallsmål*:	Sekundære utfallsmål inkluderte bl.a.: 1) RECIST-baserte utfall: objektiv responsrate (ORR), tid-til progresjon (TTP), tid til komplett respons*, progresjonsfri overlevelse (PFS, dvs. tid til første progresjon eller død) 2) Tid til kirurgi (TTS) (dvs. kirurgi med terapeutisk hensikt) 3) Tid til metastaser 4) Tid til død
Studieperiode	31. juli 2004 til 30. juni 2020.
Observasjonstid	Fra pasientenes indekssdato til død eller siste dato for oppfølging
Datakutt	30. juni 2020. Final analyse 11 mai 2023.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja. Resultater fra «trial population subgroup» (TPS) (N=244) i VHL-NH-studien er benyttet til å sette resultatene på primærendepunktet ORR i LITESPARK-004 studien i kontekst av spontan regresjonsrate hos pasienter med VHL sykdom. På tidspunktet for EMAs vurdering var ORR pr. RECIST v1.1 basert på IRC 1,8 % for pasienter med opp til 5-års oppfølging i denne subpopulasjonen (2;4)

*Alle tid-til-hendelse endepunkter kalkuleres fra pasientens indekssdato

Relevante pågående studier

Det pågår flere studier av belzutifan, både for kreftformer assosiert med VHL sykdom og andre kreftformer. Den pågående, enarmede fase II studien MK-6482-015 er relevant å nevne i sammenheng med denne metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen for belzutifan er betinget av at MSD leverer resultater fra minst 64 pasienter med minst 24 måneders oppfølging fra kohort B1 i denne studien (dvs. fra pasienter med svulster assosiert med VHL-sykdom som har minst én målbar RCC-, pNET- eller feokromocytom/paragangliom-tumor). Foreløpig er det bare publisert resultater fra 23 kinesiske pasienter inkludert i B1 kohorten med median oppfølgingstid 14.9 måneder fra denne studien. Studien og de foreløpige resultatene er presentert i Appendiks 2.

DMPs vurdering av det kliniske evidensgrunnlaget:

LITESPARK-004-studien (presentert i Tabell 4) en enarmet fase 2 studie som omfatter 61 pasienter, ligger til grunn for den betingede markedsføringstillatelsen til belzutifan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med VHL- sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert RCC, CNS-Hb eller pNET, og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet. VHL-sykdom er sjelden og et enarmet studiedesign og et lite utvalg ble derfor ansett som tilstrekkelig fra et regulatorisk perspektiv for å vurdere effekt og sikkerhet av belzutifan. Fraværet av en kontrollgruppe er imidlertid en viktig begrensning ved studien og medfører at det er usikkerhet knyttet til om det er en årsakssammenheng mellom behandling med belzutifan og resultatene på effekt og sikkerhet fra studien. For metodevurderingen er det særlig problematisk at fravær av relevant kontrollarm gjør det vanskelig å benytte studieresultatene til å kvantifisere den relative effekten av behandling med belzutifan sammenlignet med dagens behandling. Primærendepunktet i studien er ORR som den medisinske fageksperten vurderer som et klinisk relevant endepunkt fordi det er et direkte mål på antitumoraktivitet. Andre endepunkter som TTR, DOR, PFS og TTS er også relevante endepunkter for å vurdere mulig nytte av behandlingen da utsettelse av uegnede lokale terapier er et behandlingsmål. Metastatisk sykdom og totaloverlevelse var ikke inkludert som pre-definerte endepunkt i studien, noe som har implikasjoner bl. a for vurdering av den langsiktige nytten av behandlingen. Alle deltakerne i

LITESPARK-004-studien måtte ha minst en RCC ved tidspunkt for inklusjon i studien. Studien gjenspeiler derfor ikke resultater for pasienter i klinisk populasjon som kun har et hemangioblastom i CNS og/eller pNET. Imidlertid er den underliggende mekanismen som driver svulstdannelsen den samme for alle svulsttypene som oppstår hos pasienter med VHL-sykdom. Den medisinske fageksperten har gitt innspill om at resultatene fra studien kan ekstrapoleres til VHL-pasienter med CNS-hemangioblastom og/eller pNET. Basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene i studien er det uklart på hvilken måte pasientene i studien hadde behov for behandling for sin sykdom og hvorfor behandling med lokaliserte prosedyrer var uegnet for de inkluderte pasientene. Dette medfører usikkerhet om pasientpopulasjonen i studien er representativ for populasjonen dekket av godkjent indikasjon. EMA har imidlertid innvilget MT basert på hele studiepopulasjonen i LITESPARK-004-studien, og DMP legger dette til grunn i metodevurderingen. Median oppfølgningstid i studien er 61,8 måneder, dvs. tilstrekkelig til å observere respons, men kanskje utilstrekkelig for å forstå effekten av belzutifan på endepunkter av typen tid-til-hendelse. Dette fordi tumorene hos pasientene ofte vokser langsomt, at levetiden til pasienter med VHL-sykdom kan være lang (nylige data indikerer at gjennomsnittlig levetid nå er over 60 år), og at anbefalingen er at behandling skal pågå til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det er også ukjent om effekten av belzutifan er vedvarende, eller avtagende over lang tids bruk.

VHL-NH-studien (presentert i Tabell 5) er en retrospektiv, ikke-intervensjonell studie der Merck Sharp Dohme LLC (et datterselskap av Merck & Co., Inc.) er Sponsor. Studien omfatter amerikanske og kanadiske pasienter med VHL-sykdom og ≥ 1 målbar, solid nyretumor identifisert i løpet av perioden fra 31. juli 2004 til 30. juni 2020. Rasjonale for studien (ifølge studierapporten) var å belyse den naturlige sykdomsutviklingen hos pasienter med VHL-assosiert RCC og hos pasienter som også kunne ha andre VHL-assosierte svulster. Formålet var også å kunne tolke og forstå resultater av kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet av legemidler mot VHL-sykdom inkludert LITESPARK-004-studien. Pasientene ble inkludert i studien på dato for første påviste, målbare RCC i løpet av studieperioden og ble værende i studien til dato for død eller dato for siste oppfølging. Behandlingen pasientene mottok i studien bestod av aktiv overvåking og behandling med kirurgi (dvs. dagens behandling) ved beslutning om behandlingsbehov. Etter DMPs vurdering kan behandlingen som pasientene fikk i studien, dvs. aktiv overvåking og behandling med kirurgi representere relevant komparator i metodevurderingen. I innsendelsen har MSD benyttet data fra en kohort av pasientene i VHL-NH-studien til å informere den helseøkonomiske modellen (N=260). Kriteriene for å selektene pasienter fra pasientregisteret ved National Cancer Institute til VHL-NH-kohorten ligner seleksjonskriteriene benyttet for LITESPARK-004-studien og er presentert i Tabell 6. I innsendelsen er følgende presentert som primærendepunkt for analysen av data fra VHL-NH-kohorten: «Time to first surgery, incidence of non-RCC VHL-related surgeries, metastases, and death» og sekundærendepunkter inkluderer: «Distribution of metastatic events by primary tumour, incidence/distribution of non-primary VHL-related surgeries». MSD skriver i innsendelsen at forskjellen mellom Trial population subgroup og VHL-NH-kohorten er at RECIST 1.1 kriteriene er lagt til grunn for tumorevaluering for pasientene i VHL-NH-kohorten, men det er litt uklart hva dette innebærer. I innsendelsen er det ikke presentert resultater av analysene av de kliniske endepunktene hverken basert på «Trial population subgroup» eller VHL-NH-kohorten.

DMPs konklusjon om dokumentasjonsgrunnlaget: Overordnet vurderer DMP at data fra LITESPARK-004-studien kan være egnet som en del av dokumentasjonsgrunnlaget i en helseøkonomisk analyse. Det enarmede designet på studien medfører imidlertid at nytten av belzutifan sammenliknet med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis må belyses gjennom en evidenssyntese. Videre vurderer DMP at behandlingen pasientene mottok i VHL-NH-studien kan representere relevant behandling for pasientgruppen i klinisk praksis (dagens behandling). LITESPARK-004-studien og VHL-NH-studien inngår i en evidenssyntese (en uankret indirekte sammenlikning basert på ikke-randomisert evidens). Resultater fra denne benyttes i den helseøkonomiske modellen til MSD. I avsnitt 2.3 belyser og vurderer DMP den innsendte evidenssyntesen. LITESPARK-004-studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

2.3 Evidenssyntese

2.3.1 Formål og rasjonale

Det foreligger ikke studier der effekt og sikkerhet av belzutifan er sammenlignet direkte med relevant komparator. MSD har levert en evidenssyntese (indirekte sammenligning) der formålet er å sammenligne resultater basert på data fra LITESPARK-004-studien med utfall observert i en «real world» klinisk setting.

I innsendelsen har MSD presentert følgende PICO for evidenssyntesen:

- Populasjon: Pasienter med VHL-syndrom som hadde ≥ 1 målbar solid nyresvulst, med undergrupper for VHL-RCC (N=260), VHL-CNS-hb (N=228) og VHL-pNET (N=94)
- Intervensjon: Behandling med belzutifan (basert på data fra LITESPARK-004-studien).
- Komparator: Aktiv overvåkning (basert på data fra VHL NH-studien).
- Utfallsmål:
 - Overgangssannsynligheter (før kirurgi $\rightarrow$ første kirurgi, før kirurgi $\rightarrow$ metastatisk sykdom, før kirurgi $\rightarrow$ død)
 - Insidensrater for ikke-RCC, VHL-relaterte kirurgiske inngrep
 - Fordeling av metastatisk sykdom pr. tumoropprinnelse.

DMPs vurdering:

DMP vurderer at populasjon, intervensjon og komparator er relevante. MSD beskriver utfallsmål for evidenssyntesen som blant annet overgangssannsynligheter. I dette tilfellet er det overgangssannsynlighetene som er estimert i den innsendte helseøkonomiske modellen, og ikke utfallsmål målt i de kliniske studiene. Relativ effekt fra en evidenssyntese estimeres normalt på grunnlag av utfallsmål målt i kliniske studier. Det er uklart hvilke datagrunnlag som er brukt for å estimere relativ effekt i evidenssyntesen. DMP har gjentatte ganger bedt MSD klargjøre hvilke utfallsmål og resultater fra de kliniske studiene som inngår i evidenssyntesen og som ligger til grunn for estimeringen av overgangssannsynlighetene i den helseøkonomiske modellen uten at MSD har etterkommet dette.

2.3.2 Sammenligning av studiedesign og pasientpopulasjoner i studier inkludert i evidenssyntesen.

For å tilrettelegge for en sammenligning av resultater fra LITESPARK-004-studien og VHL-NH-studien ble det etablert en kohort med pasienter fra VHL-NH-studien ved å bruke seleksjonskriterier tilnærmet like seleksjonskriteriene for LITESPARK-004-studien (Tabell 6). Seleksjonsprosessen resulterte i en pasientkohort bestående av 260 pasienter diagnostisert med VHL-syndrom basert på gentest. Pasientene var bosatt i USA eller Canada og hadde ≥ 1 RCC identifisert og målbar i løpet av studieperioden fra 31. juli 2024 til 30. juni 2020. For totalt 228 av de 260 pasientene i kohorten var det informasjon tilgjengelig på indeksdato (dato for første påviste målbare RCC i studieperioden) om at de i tillegg til RCC hadde ≥ 1 CNS Hb eller hadde hatt det tidligere, og for 94 av de 260 pasientene var det informasjon tilgjengelig på indeksdato om at de i tillegg til RCC hadde ≥ 1 pNET eller hadde hatt det tidligere. Det fremkommer ikke transparent i innsendelsen hva som skiller pasientkohorten på 260 pasienter fra «Trial population subgroup» fra samme studie som lå til grunn for innvilgelse av betinget MT for belzutifan av EMA.

Tabell 6 Kriterier for seleksjon av en kohort med pasienter fra VHL-NH-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

Step #	Criterion	N Patients
1	INCLUSION: Patients with VHL syndrome who are residents of the US or Canada	776
2	INCLUSION: Patients with ≥ 1 renal solid tumor identified and measured during the study period (July 31, 2004 to June 30, 2020)	313

3	INCLUSION: Patients with a diagnosis of Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome based on germline VHL alteration	297
4	EXCLUSION: Patients with any renal procedure in the 30 days on or prior to patient-level index date	296
5	EXCLUSION: Patients whose follow-up date was on or prior to patient-level index date	296
6	EXCLUSION: If the largest tumor at patient-level index date is ≥ 30 millimeters (mm), patients with a renal surgical procedure with therapeutic intent performed within 60 days on or after patient-level index date	278
7	EXCLUSION: Patients who received treatment with belzutifan or another hypoxia inducible factor 2 alpha (HIF-2 α) inhibitor any time prior to patient-level index date	278
8	EXCLUSION: Patients who received systemic oncologic or investigational therapy any time prior to patient-level index date	272
9	EXCLUSION: Patients with evidence of VHL disease-associated metastatic disease prior to patient-level index date	260
-	Natural History study sample used to match LITESPARK-004 (= VHL-RCC kohort)	260
10.a	INCLUSION: Patients at step #9 with ≥ 1 concomitant CNS Hb on or before patient-level index date (=VHL-CNS Hb cohort (subset of the 260 patients in the VHL-RCC))	228
10.b	INCLUSION: Patients at step #9 with ≥ 1 concomitant pNET on or before patient-level index date (= VHL-pNET cohort ((subset of the 260 patients in the VHL-RCC))	94

Tabell 7 nedenfor presenterer en sammenstilling av studiedesignet for studiene inkludert i evidenssyntesen samt en vurdering av betydning for en indirekte sammenligning av ulikheter mellom studiene og inklusjonskriteriene. Tabellen er sammenstilt av DMP på bakgrunn av informasjon i innsendelsen.

Tabell 7 Sammenligning av studiedesign og pasientpopulasjonene i hhv LITESPARK-004-studien (N=61) og VHL-NH-kohorten (N=260) som inngår i evidenssyntesen (Kilde: Innsendt dokumentasjon og EPAR(4)).

	Belzutifan, LITESPARK-004 (N=61)	Aktiv overvåking, VHL NH- kohorten (N=260)	Betydning for indirekte sammenligning
Studiedesign	Prospektiv, enarmet, åpen, fase II studie	Ikke-intervensjonell, observasjonsstudie	Ulike studiedesign
Inklusjonskriterier	Voksne pasienter (≥ 18 år) diagnostisert med VHL-sykdom basert påvist kimlinje-ændring i VHL genet Minst en målbar, solid RCC svulst og ingen RCC svulst større enn 3 cm som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon. Pasientene kan ha svulster assosiert med VHL-sykdom i andre organsystemer. ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 to 1. Adekvate organfunksjoner (kilde: studieprotokoll LITESPARK-004)	Pasienter behandlet ved NCI med VHL-syndrom som er bosatt i USA eller Canada. Pasienter med ≥ 1 solid nyresvulst identifisert og målt i løpet av studieperioden (31. juli 2004 til 30. juni 2020). Pasienter med diagnosen VHL-syndrom basert på en kimbanemutasjon i VHL-genet.	Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er ulikt formulert slik at det er usikkert om de samme pasientene selekteres i de to studiene. Dette gjelder særlig kriteriene relatert til behov for umiddelbar kirurgisk behandling for kreftsykdom inkludert VHL-sykdom. Seleksjonskriteriene for LITESPARK-004 studien uttrykker eksplisitt at pasienter med nyresvulster ≥ 3 cm og pasienter med umiddelbart behov for kirurgisk behandling for kreftsykdom (inkludert VHL-sykdom), eller pasienter som har hatt slik behandling inntil 4 uker før innrulling i studien

Eksklusjonskriterier	Tidligere behandling med belzutifan eller annen HIF-2α hemmer -Tidligere systemisk kreftbehandling (inkluderer ant-VEGF behandling og utprøvende kreftbehandling) -Strålebehandling innen 4 uker før innrulling i studien -Kirurgisk prosedyre for VHL sykdom eller annen kirurgisk prosedyre innen 4 uker før innrulling i studien -Umiddelbart behov for kreftbehandling med kirurgi -Sykdomshistorie inkluderer metastatisk sykdom (Kilde: studieprotokoll LITESPARK-004)	Pasienter som har gjennomgått en nyreprosedyre innen 30 dager på eller før pasientens indeksdato -Pasienter hvis siste oppfølgingsdato var på eller før pasientens indeksdato Hvis den største solide nyresvulsten på pasientens indeksdato er ≥ 30 millimeter (mm), ekskluderes pasienter som har gjennomgått en nyrekirurgisk prosedyre med terapeutisk hensikt innen 60 dager på eller etter indeksdato -Pasienter som har mottatt behandling med belzutifan eller en annen hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2α)-hemmer når som helst før pasientens indeksdato -Pasienter som har mottatt systemisk onkologisk eller eksperimentell behandling når som helst før pasientens indeksdato -Pasienter med bevis på VHL-sykdomsrelatert metastatisk sykdom før pasientens indeksdato	skal ekskluderes fra studien. Seleksjonskriteriene for VHL NH-studien presiserer utelukkende at dersom den største solide nyresvulsten på pasientens indeksdato er ≥ 30 millimeter (mm), skal pasienten ekskluderes dersom en nyrekirurgisk prosedyre med terapeutisk hensikt er gjennomført innen 60 dager på eller etter indeksdato. Seleksjonskriteriene for VHL-NH-studien omfatter ikke spesifikke krav knyttet til ECOG status og organfunksjoner
Analysepopulasjon, antall pasienter	Voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC. Pasientene kan også ha assosiert CNS-Hb og/eller pNET N=61 3 delvis overlappende kohorter: VHL-RCC kohort: pasienter med ≥ 1 assosiert, lokalisert, målbar RCC ≤ 3 cm (N=61) VHL-CNS Hb kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 CNS Hb bekreftet og målbar ved inklusjon (N=50) VHL-pNET kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 pNET bekreftet og målbar ved inklusjon i studien (N=22)	Voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC. Pasientene kan også ha assosiert CNS-Hb og/eller pNET N=260 Tre delvis overlappende kohorter: • VHL-RCC kohort: pasienter med ≥ 1 assosiert, lokalisert, målbar RCC ≤ 3 cm påvist på pasientens indeksdato* (N=260) • VHL-CNS Hb kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 CNS Hb <u>på eller før</u> pasientens indeksdato (N=228) • VHL-pNET kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 pNET <u>på eller før</u> pasientens indeksdato (N=94)	Informasjon som dokumenterer om pasientene i VHL-NH-kohorten hadde CNS-Hb og/eller pNETs svulster på indeksdato er ikke tilgjengelig i VHL-NH-studien.

Utfallsmål	Primær	For VHL-RCC kohorten: ORR	Time to first surgery, incidence of non-RCC VHL-related surgeries, metastases, and death	Endepunktene for VHL-NH-kohorten presentert her er hentet fra innsendelsen. De protokolldefinerte endepunktene for VHL-NH-studien er presentert i Tabell 5.
	Sekundære	For VHL-RCC kohorten: DOR, TTR, PFS, og TTS ORR, DOR, TTR, PFS, og TTS for non-RCC svulster assosiert med VHL sykdom i individuelle organsystemer AEs	Distribution of metastatic events by primary tumour incidence/distribution of non-primary VHL-related surgeries	TTS er felles utfallsmål i begge studiene, men metastaser og død er ikke oppgitt som pre-definerte endepunkter i LITESPARK-004 studien (ref. LITESPARK-004 studieprotokoll).
Kriterier for vurdering av tumorrespons		RECIST 1.1 vurdert av IRC for hvert organsystem affisert av VHL sykdom	Ikke avklart	Uavklart
Tidspunkter for tumor vurdering/klinisk vurdering i studieperioden og oppfølgingsperioden		Dag 1, uke 9, 13, 17, 21 og 25. deretter hver 12 uke for minimum 3 år fra start på behandling, deretter hver 24 uke.	Ikke oppgitt	Ikke sammenlignbart
Type kirurgiske prosedyrer lagt til grunn for endepunktet «Tid-til-kirurgi»		Any tumour-reducing intervention including partial nephrectomy, radical nephrectomy, ablative procedure (e.g., cryoablation, thermal ablation, radioablation), and tumour-debulking surgeries, but excluding radiation therapy	Complete nephrectomy (bilateral, left, right), partial nephrectomy (bilateral, left, right), ablation (not otherwise specified), microwave ablation, radiofrequency ablation, cryotherapy, renography, resection, surgery (not otherwise specified), and other-cyst removal	Uklart om prosedyrene er de samme i de to studiene
Kriterier for iverksetting av behandling		Ukjent	Ukjent	Utover kriteriet at behandling vurderes når tumor når en viss størrelse, mangler det tydelige felles kriterier for når behandling skal iverksettes. Ikke sammenlignbart
Studieperiode		Pasientene ble innrullert i studien i perioden 31. mai 2018 til 29. mars 2019. Studien er pågående	Juni 2004 – juni 2020	Pasientene i VHL-NH-studien ble inkludert i studien over en periode som ligger lengre tilbake i tid og strekker seg over et lengre tidsintervall en LITESPARK-004 studien. Det kan ikke utelukkes at pasientene i VHL-NH-studien har fått dårligere oppfølging sammenlignet med pasientene LITESPARK-004 studien fordi det i de senere årene har blitt utviklet mer strukturerte prosesser for oppfølging av pasienter med VHL sykdom, og bildediagnostiske verktøy og kirurgiske

			protokoller/prosedyrer er blitt bedre over tid.
Oppfølgingstid	Pasientene ble fulgt fra første dose belzutifan til siste tidspunkt for klinisk oppfølging, eller tidspunkt for død. Median oppfølgingstid (datakutt 1. april 2024): 61,8 måneder (spredning 4,2 til 70,1 måneder)	Pasientene ble fulgt fra pasientens indeksdato dvs. datoen da første målbar RCC ble påvist i løpet av studieperioden, til tidspunktet for siste kliniske oppfølging eller tidspunkt for død. Median oppfølgingstid: 497,1 uker (114,4 måneder)	Ikke sammenlignbart. Median oppfølgingstid er vesentlig lenger i VHL-NH sammenliknet med LITESPARK-004-studien. Modenheten av dataene vil trolig være forskjellig, og effektestimatenes dermed beheftet med varierende grad av usikkerhet.

I innsendelsen fra MSD er det presentert pasientkarakteristika ved baseline for pasientene i LITESPARK-004-studien (Tabell 12). En tilsvarende tabell med fullstendig karakterisering av VHL-NH-kohorten på indeksdato mangler i innsendelsen. Det er kun inkludert en tabell med informasjon om alder, kjønn, antall tidligere nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt og størrelse på største nyretumor for denne kohorten. Tabellen er presentert i avsnitt 2.3.5.

DMPs vurdering:

MSD har levert en evidenssyntese der det uttalte formålet er å sammenligne resultater på effekt av belzutifan basert på pasientpopulasjonen i LITESPARK-004-studien (N=61) med resultater som reflekterer naturlig sykdomsprogresjon i pasienter med VHL-assosiert RCC basert på en kohort av pasienter (N=260) i en ikke-intervensjonell observasjonsstudie (VHL-NH-studien).

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette innebærer at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare til at en den samme behandlingseffekten oppnås dersom pasienter fra én behandlingsgruppe blir byttet ut med pasienter i en annen gruppe. Basert på sammenstillingen av de to studiene som DMP har satt sammen fra informasjonen presentert i innsendelsen (presentert i Tabell 7), vurderer DMP at det er forskjeller mellom de to studiene og pasientpopulasjonene som inngår i evidenssyntesen som kan ha vesentlig betydning for robustheten av en sammenlikning av effektresultater basert på data fra LITESPARK-004-studien med utfall observert i en «real world» klinisk setting. Dette gjelder i hovedsak kriteriene for seleksjon av pasientpopulasjonene der det er uklart om pasientene i de to studiene var på et sammenlignbart stadium i utvikling av sin VHL-sykdom på tidspunktet de ble inkludert i studiene. Pasientene i LITESPARK-004-studien hadde en etablert solid nyresvulst og ble inkludert uavhengig av hvor lang tid det var siden denne svulsten ble dokumentert, mens pasientene i VHL-NH-studien ble inkludert på første tidspunkt de fikk påvist en målbar RCC i løpet av studieperioden fra juni 2004 – juni 2020. I tillegg er det uklart om seleksjonskriteriene benyttet for å selektene pasientkohorten fra VHL-NH-studien utelukket pasienter med umiddelbart behov for kreftbehandling. Seleksjonskriteriene for VHL-NH-studien omfatter heller ikke spesifikasjoner for ECOG status eller organfunksjoner, noe som kan medføre at det er ulikheter mellom helsetilstanden til pasientene i LITESPARK-004-studien og VHL-NH kohorten. Det er også uklart hva den kliniske oppfølgingen av pasientene i VHL-NH-studien bestod av og hvor frekvent oppfølgingen var, og oppfølgingstiden av pasientene og tidsperioden de to studiene pågikk over er også vesentlig forskjellig i de to studiene. Studieperioden i VHL-NH-studien strekker seg lengre tilbake i tid og dekker en mye lengre tidsperiode sammenliknet med LITESPARK-004-studien, og det er uvisst om det har vært endringer i løpet av denne tidsperioden relatert til kvaliteten på oppfølgingen. Det fremkommer heller ikke om kriteriene for å iverksette behandling (dvs. lokaliserte prosedyrer inkludert kirurgi) er de samme i de to studiene, og det er forskjeller mellom studiene i hva slagst type lokaliserte prosedyrer som ble benyttet når pasientene ble vurdert som behandlingstrengende. Fordi pasientene i VHL-NH-studien er selektert fra et pasientregister er det sannsynlig at oppfølging av pasienter som uteblir

til oppfølging er mindre rigorøs sammenlignet med i en klinisk studie, og det er ingen informasjon tilgjengelig om hvordan slike tilfeller er håndtert. Samlet innebærer dette etter DMPs vurdering at det er vesentlige forskjeller mellom studiene og pasientpopulasjonene som det er tvilsomt om det er mulig å justere for og som dermed medfører at det vil være vesentlig usikkerhet knyttet til resultatene av sammenligningen av utfallsmål mellom de to studiene. Utover dette er det ikke avklart om pasientene i VHL-NH-kohorten hadde CNS-Hb og/eller pNETs på indeksdato ettersom det bare er informasjon tilgjengelig fra studien om pasientene hadde hatt slike typer tumorer før eller på indeksdato. Dette innebærer at det ikke er mulig å sammenligne resultater fra utfallsmål knyttet til tumorrespons eller tid-til-kirurgi i CNS-Hb og pNET subkohortene mellom de to studiene.

Det er ikke presentert en oversikt over alle pasientkarakteristika ved indeksdato for pasientene i VHL-NH-kohorten i innsendelsen, kun en tabell som gir oversikt over alder, kjønn, antall tidligere nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt og størrelse på største nyretumor. Dette er utilstrekkelig som grunnlag for en fullstendig vurdering av sammenlignbarheten mellom VHL-NH-kohorten og pasientpopulasjonen i LITESPARK-004-studien og for å vurdere om VHL-NH-kohorten er representativ for norsk pasientpopulasjon og om dataene fra denne er overførbare til norsk klinisk praksis. Dette er relevant fordi VHL-NH-kohorten kun omfatter amerikanske og kanadiske pasienter behandlet ved ett studiesenter i USA (NHI).

2.3.3 «Matched adjusted indirect comparison» (MAIC) - prognostiske og effektmodifiserende faktorer, statistisk håndtering

Det er levert en uankret MAIC analyse basert på individuelle pasientdata fra VHL-NH kohorten og aggregerte data fra LITESPARK-004 studien.

For å identifisere prognostiske og effektmodifiserende faktorer for pasientpopulasjonen og effekten av behandling med belzutifan har MSD hentet innspill fra kliniske eksperter. Basert på innspillene har MSD gjennomført en MAIC der individuelle pasientdata for baselinevariablene presentert nedenfor fra VHL-NH-substudien (N=260) ble vektet mot aggregerte baselinekarakteristika for pasientene i LITESPARK-004-studien (N=61):

- Alder (pasientens alder på indeksdato dvs. datoen da første målbar RCC ble påvist i løpet av studieperioden)
- Kjønn
- Antall kirurgiske RCC prosedyrer med terapeutisk hensikt før indeksdato (CNS-Hb eller pNET prosedyrer i hhv CNS-Hb og pNET kohortene)
- Størrelse på største RCC på pasientenes indeksdato

I tillegg til faktorene listet ovenfor oppgir MSD at de kliniske ekspertene mente at type VHL-sykdom, VHL genotype og antall samtidig svulster i andre organer også potensielt var relevante prognostiske og/eller effektmodifiserende variabler. I innsendelsen skriver MSD at disse faktorene ikke kunne inkluderes i analysen på grunn av begrensninger i tilgjengelige data fra VHL NH-studien.

Det er ingen informasjon tilgjengelig i innsendelsen om statistisk metode utover at det er gjennomført en (MAIC) basert på «inverse probability weighting».

DMPs vurdering: Innsendelsen inneholder svært lite informasjon om MAIC-metodikken, noe som vanskeliggjør en vurdering av vektingsprosedyren og modellspesifikasjonen. Kun fire variabler ble inkludert i vektingsmodellen. Ifølge den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen inkluderer faktorer som er relevante for pasientenes prognose også type VHL-sykdom/VHL genotype, antall samtidige svulster i andre organer, hvor mange organer som er rammet, og om det er én eller flere svulster i samme organ. I

konteksten av en uankret indirekte sammenligning basert på ikke-randomisert evidens øker utelatelse av kjente prognostiske variabler risikoen for «residual confounding» noe som svekker plausibiliteten av exchangeability-antagelsen. Analysen kan derfor være beheftet med skjevhet av ukjent størrelse og retning.

2.3.4 Utfallsmål

MSD skriver i PICO for den indirekte sammenligningen (se avsnitt 2.3.1) at utfallsmål er overgangssannsynligheter for overgangene fra før kirurgi → første kirurgi, før kirurgi → metastatisk sykdom, før kirurgi → død for hver VHL-kohort (RCC, CNS-Hb og pNET kohort) samt insidensrater for ikke-RCC-relaterte kirurgiske inngrep ved VHL sykdom og fordeling av metastatisk sykdom etter tumoropprinnelse.

MSD har ikke presentert en transparent fremstilling i innsendelsen av hvilke utfallsmål fra de kliniske studiene som er lagt til grunn for beregning av overgangssannsynlighetene.

DMPs vurdering:

Se vurdering under avsnitt 2.3.1

2.3.5 Resultater

Utvalgsstørrelse og baselinekarakteristika etter vekting

Etter matching og vekting mot baseline pasientkarakteristikker i LITESPARK-004-studien var den effektive utvalgsstørrelsen fra VHL NH-subpopulasjonen redusert fra 260 pasienter til 92,2 pasienter fordelt som følger:

- VHL-RCC kohorten: 92,2 (65% reduksjon fra 260 pasienter)
- VHL-CNS Hb kohorten: 37,9 (83% reduksjon fra 228 pasienter)
- VHL-pNET kohorten: 60,4 (36% reduksjon fra 94 pasienter)

Ifølge MSD var den største forskjellen mellom pasientpopulasjonene i LITESPARK-004-studien og VHL-NH-studien at pasientene i VHL-NH-studien hadde vesentlig færre tidligere kirurgiske prosedyrer for sin VHL-sykdom sammenlignet med pasientene i LITESPARK-004 studien.

Tabell 8, Tabell 9 og Tabell 10 under presenterer verdier for de prognostiske og effektmodifiserende faktorene for hhv pasientpopulasjonen i LITESPARK-004-studien og pasientene i VHL-NH-skohorten før og etter justering, pr. kohort.

Tabell 8 VHL-RCC kohorter

Baseline characteristics	VHL-NH-studien				LITESPARK-004	
	Before matching (N=260)		After matching (effective N=92.2) ¹		(N=61)	
Age at patient-level index date (years)						
Mean	42.1		41.0		41.0	
Standard deviation	12.3		13.5		13.5	
Sex, N (%)						
Female	120	46.2%	43.8	47.5%	29	47.5%
Male	140	53.9%	48.4	52.5%	32	52.5%
Number of renal surgeries with therapeutic intent prior to patient-level index date						
Mean	1.4		2.4		2.4	

Baseline characteristics	VHL-NH-studien				LITESPARK-004	
	Before matching (N=260)		After matching (effective N=92.2) ¹		(N=61)	
Standard deviation	1.5		1.6		1.6	
Tumour size of the largest renal solid tumour at patient-level index date (cm)						
Mean	2.1		2.5		2.5	
Standard deviation	1.0		0.9		0.9	

Tabell 9 VHL-CNS-Hb kohorter

Baseline characteristics	Natural History Study subgroup with CNS Hb history				LITESPARK-004 CNS Hb subgroup	
	Before matching (N=228)		After matching (effective N=37.9) ¹		(N=50)	
Age at patient-level index date (years)						
Mean	42.3		40.4		40.4	
Standard deviation	11.7		12.8		12.8	
Sex, N (%)						
Female	102	44.7%	15.1	40.0%	20	40.0%
Male	126	55.3%	22.7	60.0%	30	60.0%
Number of CNS surgeries with therapeutic intent prior to patient-level index date						
Mean	1.0		2.8		2.8	
Standard deviation	1.3		2.6		2.6	

Tabell 10 VHL-pNET kohorter

Baseline characteristics	Natural History Study subgroup with pNET history				LITESPARK-004 pNET subgroup	
	Before matching (N=94)		After matching (effective N=60.4) ¹		(N=22)	
Age at patient-level index date (years)						
Mean	45.5		42.7		42.7	
Standard deviation	11.7		15.1		15.0	
Sex, N (%)						
Female	54	57.5%	32.9	54.5%	12	54.5%
Male	40	42.6%	27.5	45.5%	10	45.5%
Number of pancreatic surgeries with therapeutic intent prior to patient-level index date						
Mean	0.3		0.2		0.2	
Standard deviation	0.6		0.5		0.5	

Hovedresultater fra evidenssyntesen

I innsendelsen har MSD vist nøkkelparametere benyttet i den helseøkonomiske-modellen som resultater fra MAIC analysen (Tabell 11). Den ukentlige eksponentielle parameteren for overgangen fra før kirurgi → første kirurgi for den justerte RCC kohorten fra VHL-NH-subkohorten var 0,00487 versus 0,00108 for RCC kohorten i LITESPARK-004, dvs. tilsvarer en reduksjon på 78 %. Den ukentlige insidensen av ikke-RCC VHL-relaterte kirurgiske hendelser i de to kohortene var 0,000975 vs. 0,000321, dvs. en reduksjon på 67 %.

Tabell 11 Resultater av evidenssyntesen

Outcomes	Natural History Study	LITESPARK-004
	<i>After matching (effective N=92.2)¹</i>	<i>(N=61)</i>
Exponential rate parameter for the cause-specific hazards of pre-surgery → 1st surgery		
Rate (events/person-week)		0.00108
Standard error	(0.00034)	(0.0003)
Incidence of non-RCC VHL-related surgeries with therapeutic intent (events/person-week)		
Mean number of VHL-related surgeries per patient	0.453218	0.065574
Mean person-weeks at risk per patient	464.57	204.15
Incidence rate (events/person-week)	0.000976	0.000321

DMPs vurdering av resultater av evidenssyntesen

DMP vurderer at den svært store nedgangen i effektiv utvalgsstørrelse ved matching svekker relevansen av VHL-NH kohorten til tross for at den var selektert med inklusjons- og eksklusjonskriterier liknende LITESPARK-004-studien. DMP vurderer at resultatene som presenteres fra MAICen ikke er mulige å tolke da det er uklart hvilke kliniske effektresultater fra de to studiene som ligger til grunn for estimerte ukentlige eksponentielle parametere.

DMPs overordnede vurdering av evidenssyntesen: Ifølge DMPs retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon kan relativ effekt etableres basert på en evidenssyntese som inkluderer data fra ulike kilder i tilfeller der resultater fra direkte sammenlignende studier ikke er tilgjengelige.

Evidenssyntesen levert av MSD er en uankret, indirekte sammenligning basert på ikke-randomiserte data fra den enarmede LITESPARK-004-studien (N=61) og en kohort (N=260) fra en ikke-intervensjonell observasjonsstudie VHL-NH-studien. Som for alle typer evidenssyntese er den grunnleggende forutsetningen for en slik sammenligning at antagelsen om «Exchangeability» holder, dvs at dersom pasienter fra én behandlingsgruppe ble byttet ut med pasienter i en annen gruppe, oppnås den samme behandlingseffekten. Fordi alle typer studie uten kontrollgruppe har et stort potensial for å inneholde vesentlig bias i estimatet av behandlingseffekt sammenlignet med en egnet randomisert kontrollert studie, er det vesentlig at det foreligger en transparent beskrivelse av studiene som inkluderes i evidenssyntesen med hensyn på bl. a. studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier, definisjon av endepunkter, statistisk analyse, håndtering av manglende data, tidsperiode for rekruttering av pasienter til studien, lengde på oppfølging, begrunnelse for og distribusjon av sensurerte hendelser, intervensjon og påfølgende behandling. I tillegg må det foreligge en detaljert beskrivelse av pasientkarakteristika ved baseline i studiene som inngår i sammenligningen.

Som beskrevet ovenfor mener DMP at det er vesentlige forskjeller mellom designet og populasjonene i studiene som inngår i sammenligningen som kan ha betydning for validiteten av sammenligningen. MSD har levert en indirekte behandlingssammenligning (ITC) av typen MAIC der formålet er å justere for potensielle konfunderende faktorer forårsaket av forskjeller mellom studiene og populasjonene. Imidlertid er kun et fåtall av faktorene både de kliniske ekspertene som MSD har konsultert og den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen har gitt innspill om at potensielt er prognostiske og/eller effektmodifiserende inkludert i MAICen. Det er derfor tvilsomt om den gjennomførte MAICen har resultert i balanse av relevante prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom pasientpopulasjonene som er en forutsetning for en uankret populasjonsjustert analyse som MAIC. Usikkerheten rundt dette forsterkes av at

innsendelsen inneholder svært begrenset informasjon om den valgte MAIC-metodikken, inkludert utilstrekkelig dokumentasjon av modellspesifikasjon og at balansen etter vekting ikke er dokumentert i form av «standardized mean difference», «density plots» e.l. Det er heller ikke gjennomført sensitivitetsanalyser for å belyse størrelse på mulig residual konfundering (*residual confounding*). Dette innebærer at DMP ikke har mulighet til å vurdere restrisikoen for konfundering av effektestimatene etter populasjonsjusteringen. At de to populasjonene som er lagt til grunn for en indirekte sammenligning er forskjellige fremkommer imidlertid av resultatet av vektingen der populasjonsstørrelsen for VHL-NH-populasjonen reduseres fra 260 pasienter til 92,2 pasienter, dvs en reduksjon på 65%. DMP vurderer at det er sannsynlig at det etter vektingen gjenstår skjevhet som kan gi utslag i en indirekte sammenligning av effekt som ikke kan kvantifiseres og som DMP ikke kan vurdere retningen på.

Som beskrevet ovenfor har MSD angitt at utfallsmålet for den indirekte sammenligningen er nøkkelparametere anvendt i den helseøkonomiske modellen (Tabell 11) nærmere bestemt «den ukentlige eksponentielle parameteren» for overgangene fra før kirurgi → første kirurgi, før kirurgi → metastatisk sykdom, før kirurgi → død for hver VHL-kohort (RCC, CNS-Hb og pNET kohort) som tilsynelatende fremkommer ved parametrisk framskrivning av estimater for årsaksspesifikke hasarder. Det er imidlertid uklart i innsendelsen hvilke endepunkter fra de kliniske studiene som inngår i MAIC analysen og det er ikke transparent presentert hvilke resultater fra analysen som er lagt til grunn for estimeringene av parametrene i den helseøkonomiske modellen. Det er ikke presentert resultater fra analyser av endepunktene som inngår i MAIC analysen basert på den ujusterte kohorten fra VHL-NH-studien. Dette er et krav i hht DMPs retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon. For å kunne vurdere den innsendte MAIC på en adekvat måte er det nødvendig å ha kjennskap til hvilke utfallsmål fra studiene som er sammenlignet, og resultatene for de ulike utfallsmålene for ujustert og justert populasjon og relativt til hverandre.

Resultater av den indirekte sammenligningen av relevante endepunkter basert på data fra LITESPARK-004-studien og den justerte populasjonen fra VHL-NH-kohorten presenteres ikke i innsendelsen. Modellen beregner en helsegevinst av belzutifan vs. dagens behandling angivelig basert på MAIC analysen, men hvilke kliniske data som ligger til grunn for denne beregningen er ikke kjent. MSD oppgir imidlertid at de ikke har modellert basert på relativt effektestimat av belzutifan vs. dagens behandling fra MAIC analysen. Uten en transparent presentasjon av hvilke utfallsmål fra de kliniske studiene og resultater som ligger til grunn for estimering av overgangssannsynligheter i modellen, er det ikke mulig for DMP å vurdere om overgangssannsynlighetene som anvendes er egnet til å modellere tilleggsnytt av belzutifan sammenlignet med dagens behandling.

DMPs konklusjon angående evidenssyntesen:

DMP vurderer at presentasjonen av hvilke endepunkter fra de kliniske studiene som inngår i MAIC, samt resultatene av MAIC-analysen er utilstrekkelig. Det medfører at DMP ikke har kunne gjøre en adekvat vurdering av den innsendte ITC'en. DMP har etterspurt nødvendig utfyllende dokumentasjon fra MSD i flere omganger, som ikke har blitt levert.

Fordi innsendt dokumentasjon er utilstrekkelig for at DMP kan vurdere MAIC på en tilfredsstillende måte, innebærer det at modellen informeres av effektdata som DMP ikke har kunnet validere. Dette er årsaken til at DMP ikke benytter den helseøkonomiske modellen til å beregne kostnadseffektiviteten til belzutifan til den aktuelle indikasjonen.

Det er ikke presentert resultater fra den indirekte sammenligningen av relevante utfallsmål basert på data fra LITESPARK-004-studien og den justerte populasjonen fra VHL-NH-kohorten (f.eks. hasardratio med spredningsmål og tilhørende Kaplan Meier plot med «numbers at risk» og sensureringer). Relativ effekt av belzutifan vs. dagens behandling fra kliniske endepunkter i de to studiene er ukjent.

3. Dokumentasjon av effekt, sikkerhet og livskvalitet

3.1 Dokumentasjon av effekt, sikkerhet og livskvalitet med belzutifan

3.1.1 Pasientpopulasjon

3.1.1.1 Innsendt dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra LITESPARK-004-studien, presentert i avsnitt 2.2.

Tabell 12 gir informasjon om pasientkarakteristika ved baseline for de 61 pasientene inkludert i studien.

Tabell 12 Pasientkarakteristika ved baseline fra LITESPARK-004-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon, EPAR (4)).

	LITESPARK-004 (N=61)	
Alder, median	41,0 (intervall 19,0 – 66,0)	
Kjønn, n (%)	Menn	32 (52)
	kvinner	29 (48)
Rase, n (%)	Hvite	55 (90)
	Annet	4 (7)
	Ukjent	2 (3)
ECOG, n (%)	0	50 (82)
	1	10 (16)
	2	1 (2)
Vekt (kg)	Gjennomsnitt	79,7 (23,4)
	Median (min, maks)	74,4 (47,76, 147,6)
Høyde (cm)	Gjennomsnitt	169,5 (10,98)
	Median (min, maks)	169,0 (148,0, 195,0)
Subtype VHL sykdom, n (%)	1	51 (84)
	2A	2 (3)
	2B	6 (10)
	2C	0 (0)
Alder ved første VHL-RCC diagnose (år)	Gjennomsnitt (SD)	33,8 (13,06)
	Median (min, maks)	32 (15, 62)
Tid fra siste kirurgiske inngrep til første dose, måneder	Median (min, max)	23,49 (0,6, 137,6)
Antall pasienter med tidligere kirurgiske prosedyrer for VHL sykdom, n (%)	med ≥1 prosedyre	59 (97)
	For RCC	47 (77)
	For pankreatiske lesjoner (ink. pNET)	9 (15)
	For CNS-Hb	46 (75)
	For retinale-Hb	26 (43)
Antall tidligere nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt, gjennomsnitt (std)		2,4 (1,6)
Antall pasienter med ikke-RCC neoplasmer pr. IRC, n (%)	pNETs	22 (36)
	CNS-Hb	50 (82)
	Retinale Hb	14 (23)
Størrelse på target lesjoner, median (mm)	RCC	22 (18-27)
	CNS-Hb	17 (12-28)
	pNET	19 (15-22)

*På indeksdato

3.1.1.2 Norsk klinisk praksis

VHL-sykdom er en sjelden tilstand og det er få pasienter med sykdommen i Norge. I tillegg er sykdomsbildet svært heterogent. Da det ikke eksisterer et register over pasienter med tilstanden i Norge, er det begrenset med tilgjengelig informasjonen om norsk klinisk populasjon. Det eksisterer imidlertid et dansk

register over pasienter med VHL-sykdom, og ifølge den kliniske ekspertens rekrutter til oppdraget er informasjon i dette registeret representativt for pasienter i norsk klinisk praksis. Data fra det danske registeret viser at gjennomsnittsalder ved første manifestasjon av sykdommen blant pasienter med påvist mutasjon i VHL-genet er 22 år, og at første manifestasjon av VHL-sykdom av typen RCC, CNS-Hb og pNET typisk inntreffer i aldersgruppen fra 29-45 år (8). CNS-Hb og RCC manifestasjoner er mest frekvent, pNET manifestasjoner forekommer mer sjelden. Antall nye manifestasjoner pr år varierer med alder, genotype og anatomisk lokalisering av tumor. Raten på dannelse av nye tumorer er høyest i 30 årene (omtrent en ny tumor pr. år). I den danske kohorten er trunkerende mutasjoner mer frekvent enn «missense» mutasjoner (fordelingen mellom pasienter med hhv trunkerende vs missense mutasjoner hhv 56% vs 44%). Trunkerende mutasjoner er assosiert med dårligere prognose sammenlignet med «missense» mutasjoner, og med Type I sykdom.

DMPs vurdering:

Det fremkommer ikke tydelig fra seleksjonskriteriene for LITESPARK-004-studien og pasientkarakteristikkene på baseline hva som gjør at pasientene i studien trenger behandling for VHL-assosiert, lokalisert sykdom og hvorfor lokaliserte prosedyrer er uegnet for populasjonen. Den medisinske fageksperten påpekte at fordi belzutifan vil benyttes i hht godkjent indikasjon dersom metoden innføres i klinisk praksis så innebærer dette at pasienter i norsk klinisk praksis som vil være aktuelle for belzutifan kan være sykere enn pasientene i LITESPARK-004-studien. Utover dette mener den medisinske fageksperten at populasjonen i LITESPARK-004-studien kan være representativ for pasienter med VHL-sykdom og assosiert RCC, CNS-Hb og pNET i klinisk praksis ved at den fremstår som balansert mhp kjønn og genotype, dvs. faktorer som er prognostisk for sykdommen. Den medisinske fageksperten påpekt imidlertid at andelen pasienter med VHL- assosiert RCC i LITESPARK-004-studien antageligvis er noe høyere enn forventet i norsk klinisk praksis fordi pasientene i studien ble selektert basert på kriteriet at de hadde VHL-sykdom med minst 1 assosiert, målbar, lokalisert RCC ved inklusjon. Fordi den underliggende mekanismen som driver svulstdannelsen er den samme for alle svulsttypene som oppstår hos pasienter med VHL-sykdom vurderer den medisinske fageksperten at resultatene fra studien kan ekstrapoleres til VHL-pasienter med CNS-hemangioblastom og/eller pNET.

Basert på informasjon i det danske pasientregisteret og innspill fra den medisinske fageksperten vurderer DMP at populasjonen i LITESPARK-004-studien er representativ for norsk klinisk praksis med hensyn på alder, aldersspredning og kjønnsbalanse. I studien er det en overvekt av pasienter i med VHL Type I sykdom som er forbundet med høy risiko for CNS-Hb og RCC og som er assosiert med fraværende eller trunkert pVHL. I den danske kohorten er trunkerende mutasjoner mest frekvent. DMP antar derfor at studiepopulasjonen representativ for norsk klinisk populasjon også mhp VHL-mutasjon og prognose. På tross av at det er uklart hva som gjør at pasientene i LITESPARK-004-studien trenger behandling og at lokaliserte prosedyrer er uegnet, legger DMP hele populasjonen fra studien til grunn i metodevurderingen, da populasjonen dekket av godkjent indikasjon er basert på hele populasjonen inkludert i LITESPARK-004-studien (N=61).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen i LITESPARK-004-studien fremstår etter DMPs vurdering som representativ for norsk klinisk praksis.

3.1.2 Intervensjon

3.1.2.1. Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 13 Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (4), preparatomtale (9)).

	Klinisk dokumentasjon (LITESPARK-004-studien)	Norsk klinisk praksis

Dosering	120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter) administrert én gang daglig	Som i studien
Behandlingsvarighet	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. I studien var gjennomsnittlig behandlingsvarighet (SD): 47,91 måneder (19, 52). Median: 60,22 måneder (intervall: 1,9, 70,1).	Som i studien og i hht godkjent preparatomtale
Relativ doseintensitet (%)	92,5 % (kilde: innsendt dokumentasjon)	-
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke relevant	Ingen
Påfølgende behandling	Pasienter LITESPARK-004 studien som diskontinuerte belzutifan (p.g.a. progresjon eller uakseptabel toksisitet) kunne motta dagens behandling for VH-sykdom med assosierte, lokalisert tumorer, dvs. kirurgi eller andre lokaliserte prosedyrer. Pasienter med metastatisk sykdom kunne motta systemisk behandling.	Som i studien

DMPs vurdering: Behandlingen som pasientene fikk i studien er i hht godkjent preparatomtale og som forventet dersom metoden blir tilgjengelig i klinisk praksis.

3.1.3 Kliniske utfallsmål

Kliniske utfallsmål er basert på LITESPARK-004-studien. Ved datakutt 1. april 2024 var median oppfølgingstid av pasientene i studien 61,8 måneder (intervall: 4,2 to 70,1 måneder). Totalt 51 pasienter (83,6%) var fortsatt i studien ved datakutt. Årsaken til diskontinuering av studien var død (2 pasienter), tilbakekallelse av samtykke (2 pasienter) og andre årsaker (6 pasienter).

3.1.3.1 Objektiv responsrate (ORR) (primært endepunkt)

Tabell 14 viser «Best overall response» og ORR for VHL-RCC, CNS-Hb og pNET kohortene i LITESPARK-004-studien. ORR var hhv 70,5 %, 50,0 % og 90 % i de tre kohortene.

Tabell 14 Summary of Best Overall Tumor Response (RECIST 1.1) – IRC

	VHL-RCC (N=61)	VHL-CNS-Hb (N=50)	VHL-pNET (N=20)
Complete Response (CR), n (%)	7 (11,5)	6 (12,0)	13 (65,0)
Partial Response (PR), n (%)	36 (59,0)	19 (38,0)	5 (25,0)
Stable Disease (SD), n (%)	17 (27,9)	20 (40,0)	2 (10,0)
Progressive Disease (PD), n (%)	0	3 (6,0)	0
Not Evaluable (NE), n (%)	1 (1,6)	2 (4,0)	0
Ongoing without a response, n (%)	5 (8,2)	9 (18,0)	0
Objective Response Rate CR + PR (ORR), n (%), 95% Confidence interval	43 (70,5), (57,4, 81,5)	25 (50,0), (35,5, 64,5)	18 (90,0), (68,3, 98,8)
Disease Control Rate CR + PR + SD (DCR), n (%), 95% Confidence interval	60 (98,4), (91,2, 100,0)	45 (90,0), (78,2, 96,7)	20 (100,0), (83,2, 100,0)

3.1.3.2 Varighet av respons (DOR)

Tabell 15 viser varighet av respons for pasienter med objektiv eller partiell respons på behandling med belzutifan for de tre kohortene i LITESPARK- 004-studien. Median varighet på respons var ikke nådd ved datakutt i noen av kohortene. Figur 1, Figur 2 og Figur 3 illustrerer varighet av respons basert på Kaplan Meier metodikk for de tre individuelle kohortene.

Tabell 15 DOR for pasienter med objektiv eller partiell respons på behandling med belzutifan

	VHL-RCC (N=61)	VHL-CNS-Hb (N=50)	VHL-pNET (N=20)
Patients with Confirmed Response, n (%)	43 (70.5)	25 (50.0)	18 (90.0)
Duration of Response (Months) 95% CI			
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	60.3 (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	5.8+, 60.8+	0.0+, 60.3+	11,0+, 59,6+
Number (%) of Patients with Extended Response Duration			
>=6 Months	42 (100.0)	22 (100.0)	18 (100.0)
>=12 Months	42 (100.0)	21 (100.0)	17 (100.0)
>=18 Months	37 (94.9)	20 (100.0)	16 (94.1)
>=24 Months	31 (92.2)	20 (100.0)	16 (94.1)
>=30 Months	24 (88.8)	19 (100.0)	13 (94.1)
>=36 Months	22 (85.0)	14 (88.9)	12 (94.1)
>=42 Months	19 (80.9)	10 (81.5)	11 (94.1)
>=48 Months	14 (76.2)	8 (81.5)	8 (94.1)
>=54 Months	3 (76.2)	6 (81.5)	3 (94.1)
>=60 Months	1 (76.2)	1 (81.5)	0 (NR)
>=66 Months	0 (NR)		
Data Cut-off: 01APR2024. + indicates there was no progressive disease by the time of last disease assessment.			

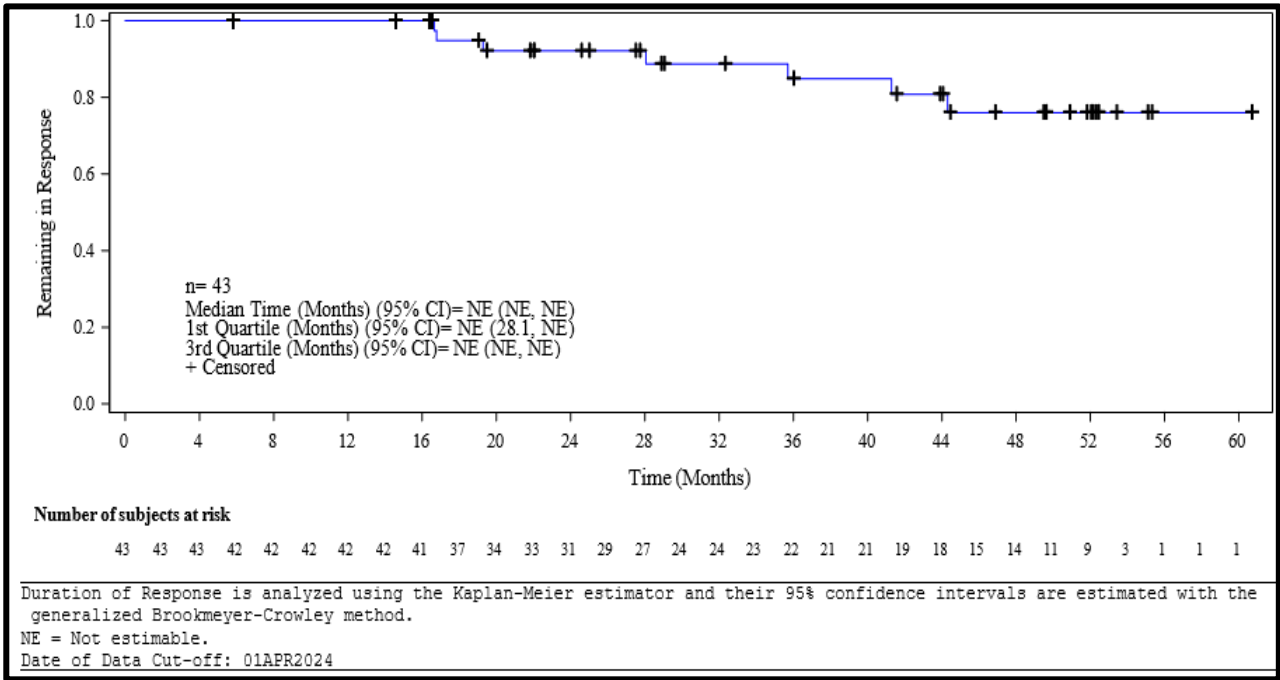
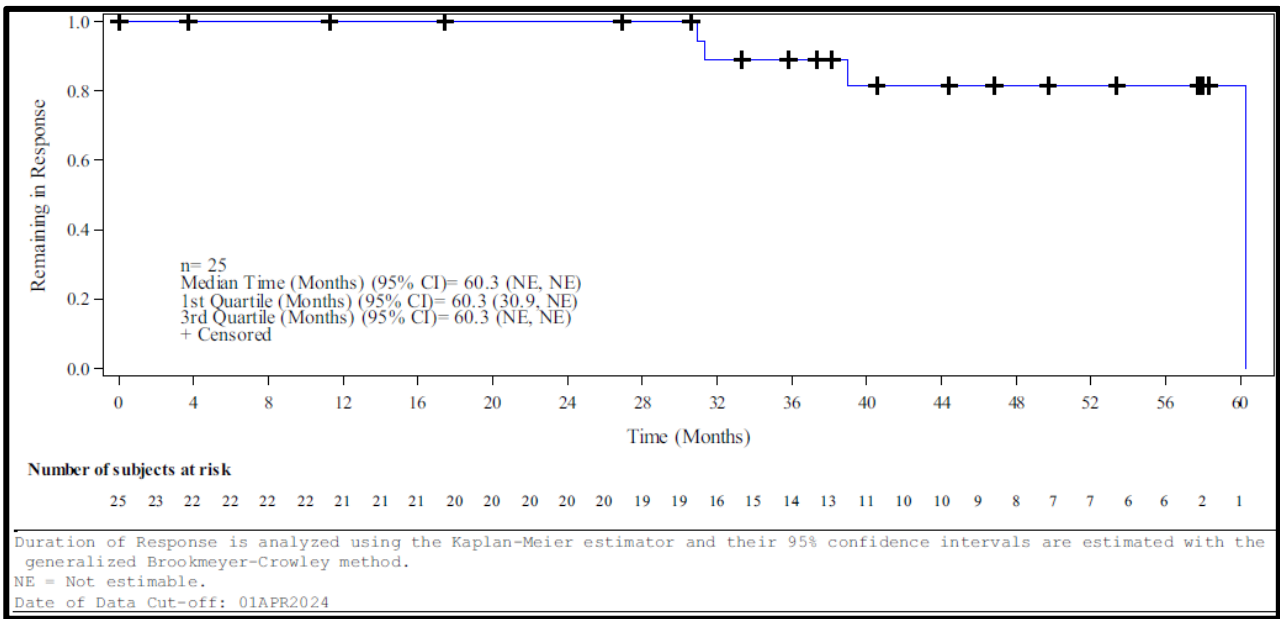
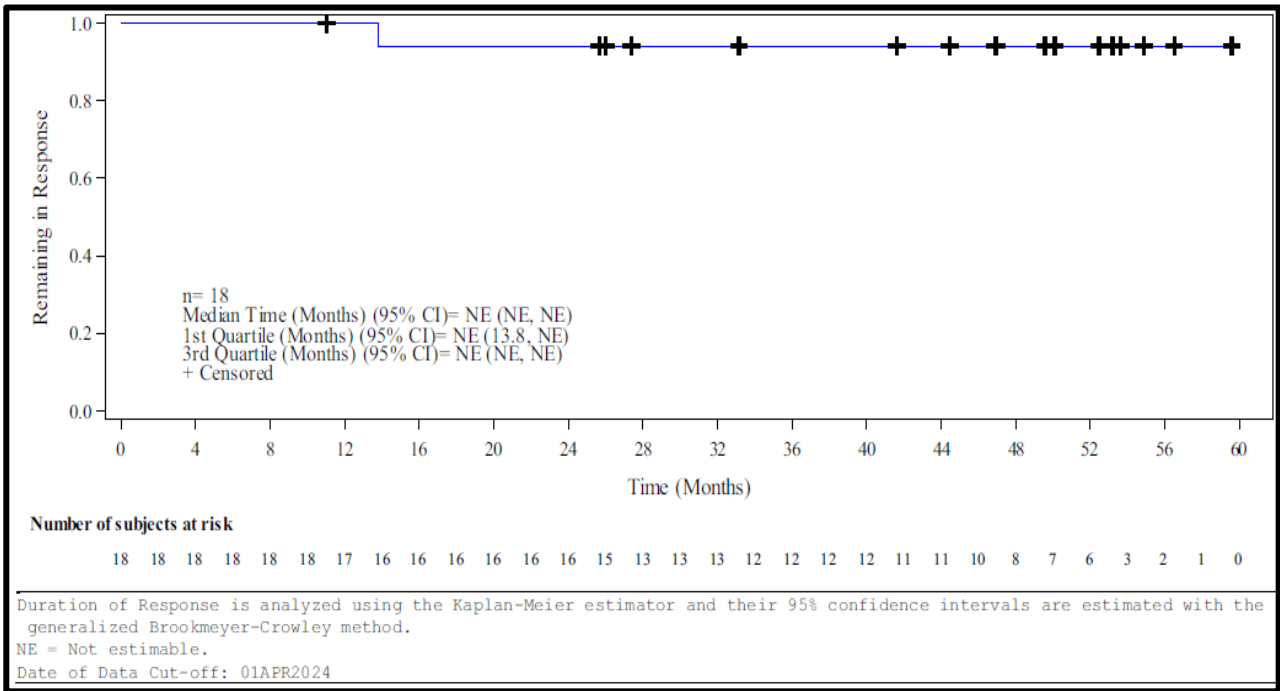


Figure 1 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for RCC Tumors (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set



Figur 2 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for CNS Hemangioblastoma (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set



Figur 3 Kaplan-Meier Plot of Duration of Response for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (RECIST 1.1) – IRC Efficacy Analysis Set

3.1.3.3 Tid til respons (TTR)

Tabell 16 viser TTR for pasienter med komplett eller delvis respons på behandling med belzutifan for hver av de tre individuelle kohortene i LITESPARK-004-studien. Median tid til respons var hhv 11,2, 7,9 og 8,2 måneder i VHL-RCC, CNS-Hb og pNET kohortene.

Tabell 16 TTR for pasienter med komplett eller delvis respons på behandling med belzutifan

	VHL-RCC (N=61)	VHL-CNS-Hb (N=50)	VHL-pNET (N=20)
Patients with Confirmed Response, n (%)	43 (70,5)	25 (50,0)	18 (90,0)
Time to Response (Months)			
Median	11,1	7,9	8,2
Min, Max	2,7, 54,7	2,3, 52,3	2,5, 16,4

3.1.3.4 Progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IRC

Tabell 17 viser PFS for hver av de tre individuelle kohortene i LITESPARK-004-studien. Median PFS ble ikke nådd i VHL-RCC og pNET kohortene og var 63,5 måneder (95 % konfidensintervall 63,5, NR) i VHL-CNS-Hb kohorten. Tabell 18 viser andelen pasienter uten en PFS hendelse på ulike tidspunkt pr. kohort i studien. Figur 4, Figur 5 og Figur 6 illustrerer progresjonsfri overlevelse basert på Kaplan Meier metodikk for de tre individuelle kohortene.

Tabell 17 Progresjonsfri overlevelse basert på vurdering av IRC.

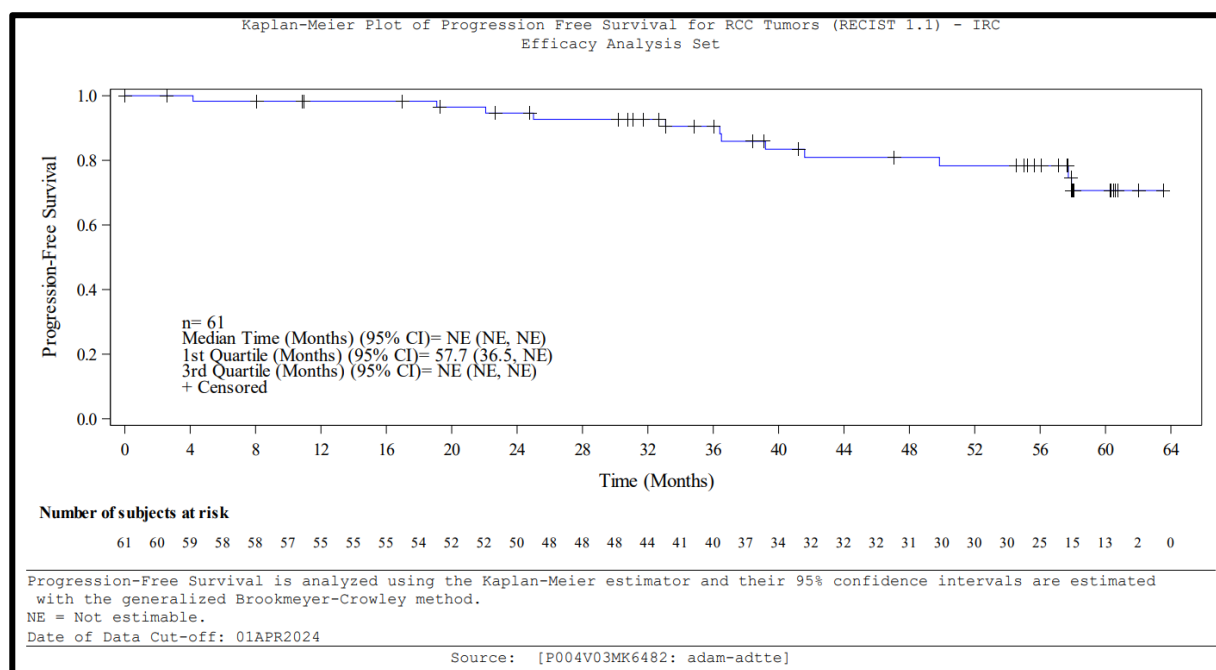
Progression-free survival	Belzutifan		
	N	Patients with event (%)	Median ^a in months [95 %-Confidence interval]
VHL-RCC	61	12 (19,7)	Not reached [-; -]
VHL-CNS-Hb	50	11 (22,0)	63,5 [63,5; -]
VHL-pNET	20	1 (5,0)	Not reached [-; -]

a Based on the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data, the 95% confidence interval for the median time is applied according to Brookmeyer-Crowley

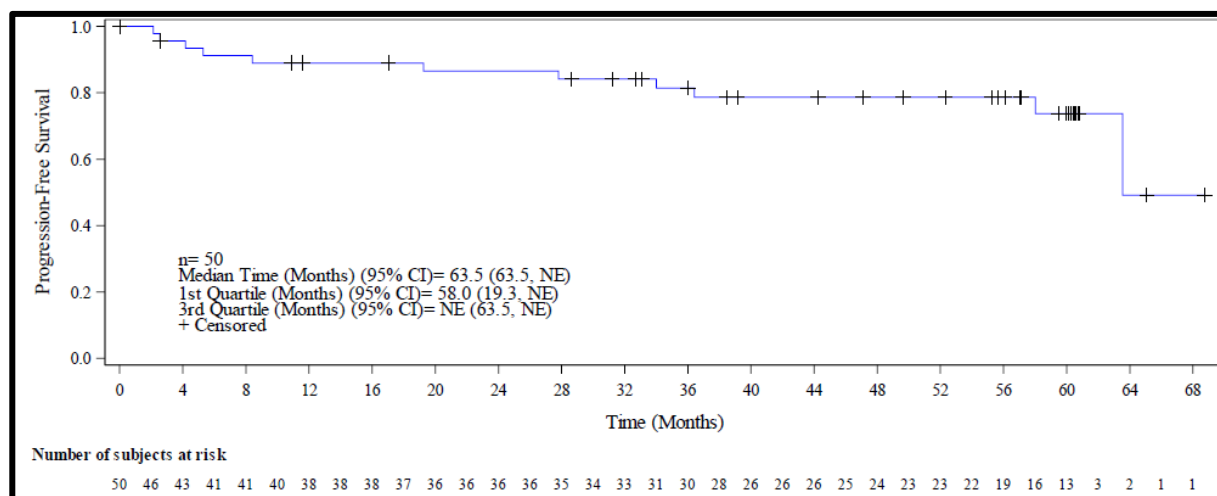
Tabell 18 Rate at specific time points for Progression-free survival (IRC)

	VHL-RCC N= 61	VHL-CNS-Hb N=50	VHL-pNET N=20
Progression-free survival, Rate in % ^a [95 %-confidence interval]			
By Month 6	98.3 [88.6; 99.8]	91.2 [78.2; 96.6]	100.0 [100.0; 100.0]
By Month 12	98.3 [88.6; 99.8]	89.0 [75.5; 95.3]	100.0 [100.0; 100.0]
By Month 18	98.3 [88.6; 99.8]	89.0 [75.5; 95.3]	100.0 [100.0; 100.0]
By Month 24	94.6 [84.2; 98.2]	86.6 [72.5; 93.7]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 30	92.7 [81.7; 97.2]	84.2 [69.6; 92.1]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 36	90.5 [78.7; 96.0]	81.5 [66.2; 90.3]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 42	80.9 [66.2; 89.7]	78.6 [62.8; 88.3]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 48	80.9 [66.2; 89.7]	78.6 [62.8; 88.3]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 54	78.3 [63.1; 87.8]	78.6 [62.8; 88.3]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 60	70.7 [52.9; 82.7]	73.7 [55.2; 85.5]	94.7 [68.1; 99.2]
By Month 66	NA[-;-]	49.2 [10.3; 80.1]	NA [-;-]

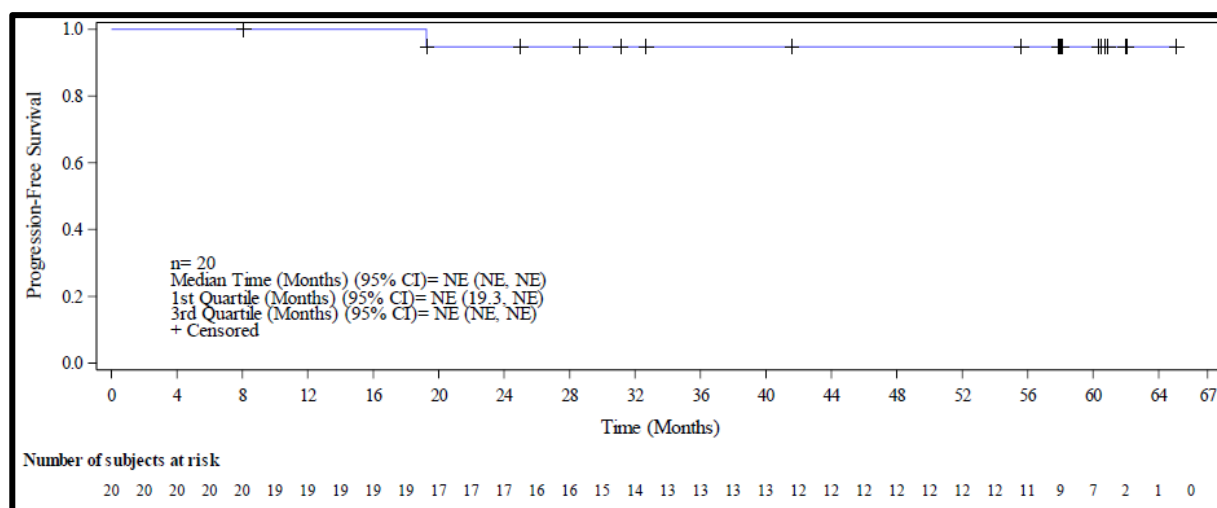
a: Product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. NA: Not applicable



Figur 4 PFS for RCC by IRC



Figur 5 PFS for CNS-hb by IRC



Figur 6 PFS for pNET by IRC

3.1.3.5 Tid til første kirurgiske hendelse (TTS)

Henholdsvis 16/61 pasienter (26 %), 2/50 pasienter (4 %) og 0/20 pasienter (0%) i hhv VHL-RCC, CNS-Hb og pNET kohortene gjennomgikk en kirurgisk prosedyre for en RCC, CHN-Hb eller pNET svulst i løpet av oppfølgingstiden. Median tid til hendelse ble ikke nådd i noen av kohortene (Tabell 19). Andelen pasienter uten behov for kirurgi etter fem år var hhv 74,3 % og 95,5 % i VHL-RCC og VHL-CNS-Hb kohortene (Tabell 20). Tid til første nyrekirurgiske hendelse for pasienter i VHL-RCC kohorten er illustrert i Figur 7.

Tabell 19 TTS for pasientene i LITESPARK-004-studien

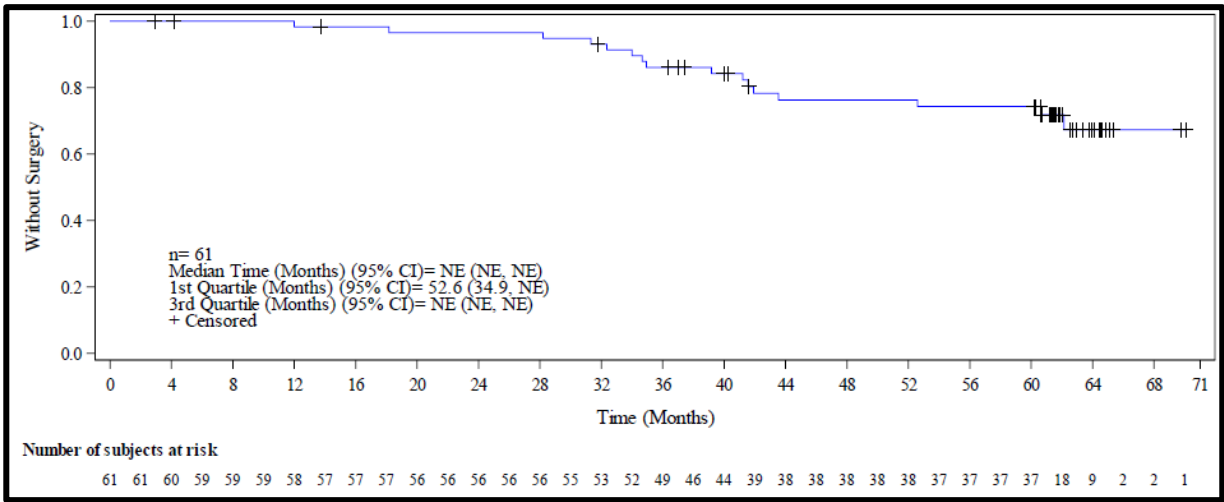
Time to surgery	Belzutifan		
	N	Patients with event n (%)	Median ^a in months [95 %-confidence interval]
VHL-RCC	61	16 (26,2)	Not reached [-; -]
VHL-CNS-Hb	50	2 (4,0)	Not reached [-; -]
VHL-pNET	20	0 (0,0)	Not reached [-; -]

a: Based on the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data, the 95% confidence interval for the median time is applied according to Brookmeyer-Crowley

Tabell 20 Andel pasienter uten en kirurgisk hendelse på ulike tidspunkter i hhv VHL-RCC og CNS-Hb kohortene

	VHL-RCC N= 61	VHL-CNS-Hb N=50
By Month 6	100.0 [100.0; 100.0]	100.0 [100.0; 100.0]
By Month 12	98.3 [88.6; 99.8]	100.0 [100.0; 100.0]
By Month 18	98.3 [88.6; 99.8]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 24	96.6 [87.0; 99.1]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 30	94.9 [84.9; 98.3]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 36	86.1 [74.1; 92.8]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 42	78.3 [64.9; 87.1]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 48	76.3 [62.6; 85.5]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 54	74.3 [60.4; 83.9]	97.9 [85.8; 99.7]
By Month 60	74.3 [60.4; 83.9]	95.5 [83.1; 98.9]
By Month 66	67.3 [50.8; 79.4]	
By Month 72	NA [-;-]	

a: Product-Limit (Kaplan-Meier) method for censored data



Figur 7 TTS for RCC

3.1.3.6 Tid til metastaser

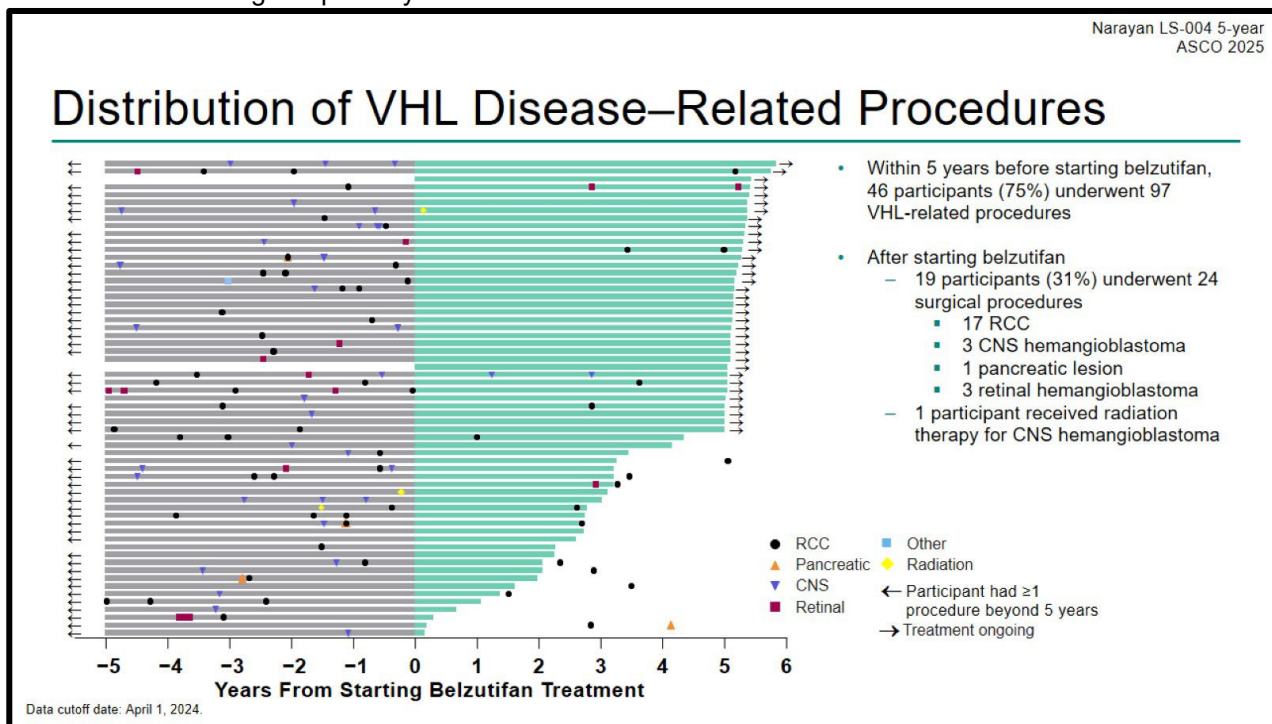
Tid til metastaser var ikke et predefinert endepunkt i LITESPARK-004-studien. Kun en pasient fikk påvist RCC metastaser i løpet av perioden fra første behandling til datakutt.

3.1.3.7 Fordeling av alle prosedyrer for tumorreduksjon – før og etter start på behandling med belzutifan.

Fordeling av alle prosedyrer for tumorreduksjon – før og etter start på behandling med belzutifan var ikke et predefinert endepunkt i LITESPARK-004-studien. Ved datakutt 1. april 2024 hadde det forekommet 97 VHL-relaterte kirurgiske inngrep i løpet av de foregående fem årene før behandlingsstart i LITESPARK-004-studien blant 59 pasienter med en oppfølgingstid før start på behandling på totalt 295 pasientår. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 5,1 år i LITESPARK-004-studien hadde 19 pasienter gjennomgått totalt 24 VHL-relaterte kirurgiske inngrep (Figur 8). Omregnet til en 5-årsrate før og etter oppstart av belzutifan hadde pasientene en kirurgirate på 338 per 1000 pasientår før start på behandling med belzutifan og en kirurgirate på 77 per 1000 pasientår etter behandlingsstart (dvs etter inklusjon i

LITESPARK-004 studien), med en risikoratio på 0,234 (95 % KI 0,15–0,366) og en risikodifferanse på 251,8 (95 % KI 324,1–179,5) VHL-relaterte prosedyrer per 1000 pasientår.

Blant de nitten deltakerne som gjennomgikk VHL-relaterte kirurgiske prosedyrer (totalt 24 prosedyrer) under behandling eller oppfølging, hadde 14 én VHL-relatert kirurgisk prosedyre, mens 5 deltakere hadde to VHL-relaterte kirurgiske prosedyrer.



Figur 8 Fordeling av lokaliserte prosedyrer før og etter start på behandling med belzutifan

DMPs vurdering av effekt av belzutifan:

På grunn av studiedesignet (enarmet studie) og utvalgsstørrelsen (N=61) er det ikke mulig å trekke endelige konklusjoner om årsakssammenheng mellom om behandling med belzutifan og størrelsen effektestimatene i studien. I LITESPARK-004-studien var imidlertid størrelsen på ORR (dvs. andelen pasienter som oppnådde komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) på belzutifan) 70,5 % i VHL-RCC kohorten, dvs. høyere enn den forhåndsdefinerte alternative hypotesen på 30 %. Når pasienter med stabil sykdom (SD) ble lagt til de med CR og PR oppnådde 60 av 61 pasienter sykdomskontroll (DCR= 98%). Ifølge den kliniske fageksperten rekruttert til oppdraget er sykdomskontroll det viktigste endepunktet for å vise klinisk relevant effekt av behandlingen fordi endepunktet bekrefter den forventet virkningsmekanismen til belzutifan. Den kliniske fageksperten la også vekt på betydning av langvarig redusert eller stabilisert tumorstørrelse. I studien ble median varighet av respons ikke nådd, intervallet strekker seg fra 5,8, til 60,8 måneder. ORR i CNS-Hb og pNET kohortene var hhv 50 % og 90 %. Med hensyn til at indikasjonen angir at belzutifan skal benyttes til pasienter som trenger behandling for VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET kan tid til responsen som observert i studien synes lang (hhv 11,1, 7,9 og 8,2 måneder i RCC, CNS-Hb og pNET kohorten). Den medisinske fageksperten påpekte imidlertid at lineær vekstrate på individuelle svulster (114 lesjoner) ble redusert fra median 3,3 mm pr år (1,4 til 5,2) før start på behandling til -3,0 mm pr år (-5,0 til -1,2) (109 lesjoner) etter start på behandling med belzutifan, noe som er et viktigere klinisk signal for pasientgruppen om effekt av behandlingen enn TTR.

I tillegg til ORR og DOR vurderte den kliniske ekspert TTS og PFS som viktige og klinisk relevante utfall fordi det å unngå belastende kirurgiske inngrep så lenge som mulig og forlenge progresjonsfri overlevelse er blant de viktigste behandlingsmålene i klinisk praksis. Ved datakutt og median oppfølgingstid på 61,8 måneder var median TTS og PFS ikke nådd i VHL-RCC kohorten. Oppfølgingstiden er imidlertid ikke lang nok til å avdekke det fulle omfanget av effekten av belzutifan på tid-til-hendelse-endepunkter. Gitt at forventet levetid for pasienter med VHL kan være lang (> 60 år basert på data fra det danske pasientregisteret), var oppfølgingstiden i studien utilstrekkelig til å fastslå langtidseffektene av behandling med belzutifan. I tillegg er potensielle behandlingseffekter etter seponering (f.eks. som følge av pasientpreferanse ved stabil sykdom og behov for kirurgi) ukjente. Resultatene fra analysene av endepunktene nevnt over i hhv VHL-CNS-Hb og pNET kohortene reflekterer resultatene i VHL-RCC kohorten og understøtter at virkningsmekanismen til belzutifan medfører effekt uavhengig av tumorlokalisasjon.

Utfallsmålet «fordeling av alle prosedyrer for tumorreduksjon før og etter initiering av behandling med belzutifan» var ikke pre-definert i studieprotokollen, men er etter DMPs vurdering en relevant analyse for å belyse belzutifan sin potensiale til å utsette behov for behandling hos pasienter med VHL-assosierte svulster. Analysen viste at pasientene som ble inkludert i LITESPARK-004 studien hadde en 5-årlig kirurgirate på 338 per 1000 pasientår før start på behandling med belzutifan og en kirurgirate på 77 per 1000 pasientår etter behandlingsstart, med en risikoratio på 0,234 (95 % KI 0,15–0,366) og en risikodifferanse på 251,8 (95 % KI 324,1–179,5) VHL-relaterte prosedyrer per 1000 pasientår. Analysen inkluderte alle typer VHL-assosierte svulster dvs er ikke begrenset til VHL-assosiert RCC, CHS-Hb og/eller pNET.

DMPs konklusjon: Dataene fra den enarmede LITESPARK-004-studien med 61 deltagere indikerer at behandling med belzutifan har effekt på flere endepunkter som er relevante for pasienter med VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET (ORR, DOR, TTS). På grunn av det enarmede designet er det vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av størrelsen på effektestimaterne og kvantifisere relativ effekt av belzutifan sammenlignet med dagens behandling. Fordi det er også uklart hva som gjør at pasientene i studien hadde behov for behandling, og hvorfor lokaliserte prosedyrer var uegnet er det usikkerhet knyttet til overførbarheten av studieresultatene til klinisk praksis.

3.1.4 Uønskede medisinske hendelser

3.1.4.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

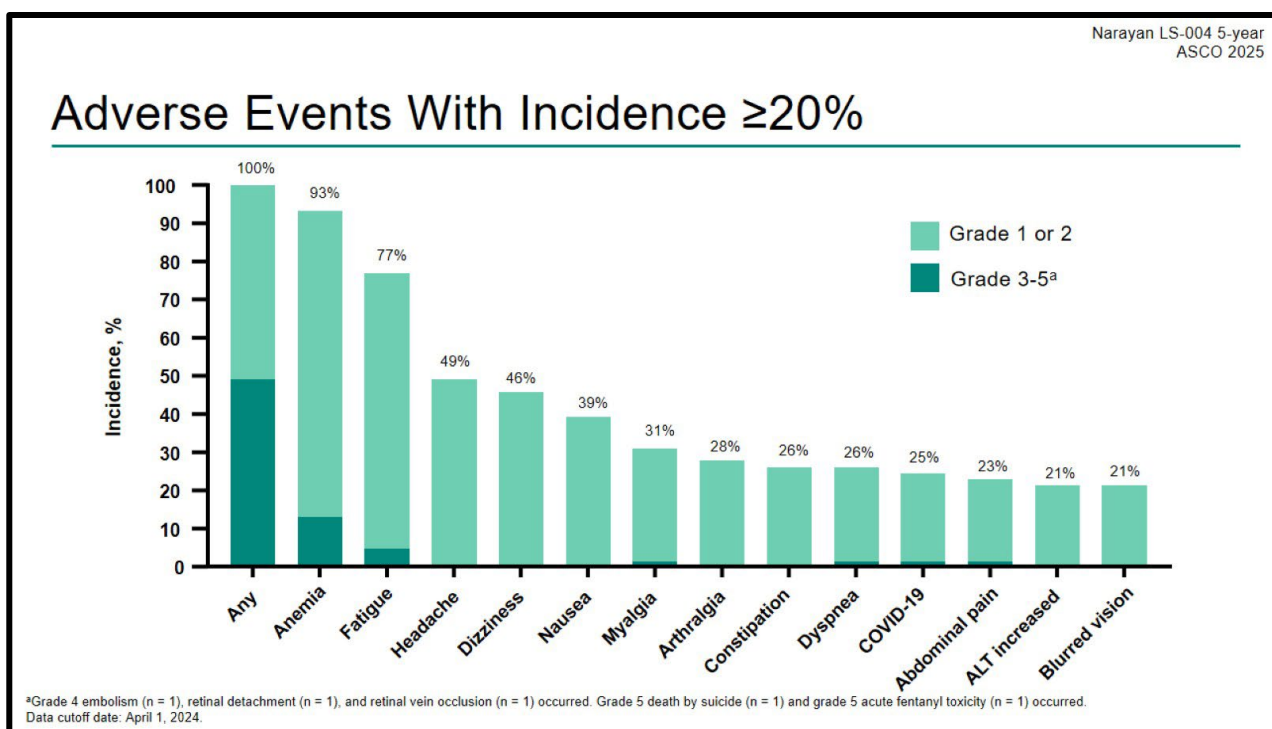
Gjennomsnittlig tid på behandling i studien var 47,91 måneder (SD:19,52). 47.9, median tid på behandling var 60,22 måneder (intervall: 1,9, 70,1. Ved datakutt 3 april 2023, stod 36 pasienter (59%) fortsatt på behandling med belzutifan. Den mest frekvente årsaken til at behandling ble avsluttet var «pasientens beslutning» (11 pasienter (18 %)). Syv pasienter (11 %) avsluttet behandling pga. sykdomsprogresjon i VHL-assosiert RCC, 2 pasienter (3 %) døde, 2 pasienter (3 %) avsluttet behandling pga. uønskede medisinske hendelser, 1 pasient pga. svangerskap og 2 pasient av andre årsaker. Det er uklart hva som ligger bak at en stor andel av pasientene selv besluttet å avslutte behandling.

Alle pasientene som fikk behandling med belzutifan opplevde minst én uønsket medisinsk hendelse. Grad 3–5 hendelser forekom hos 30 pasienter (49 %). Grad 3–5 anemi forekom hos 11,5 % av pasientene og grad 3–5 tretthet hos 4,9 %. Totalt 20 pasienter (33 %) opplevde alvorlige uønskede hendelser.

Totalt hadde 14 pasienter (23 %) en dosereduksjon som følge av en uønsket hendelse, hvorav dette ble vurdert som behandlingsrelatert for 11 pasienter (18 %). 32 pasienter opplevde behandlingsavbrudd (52 %), hvorav 15 ble vurdert som behandlingsrelatert (25 %), og 4 pasienter seponerte belzutifan på grunn av

en bivirkning (7 %), hvorav 2 ble vurdert som behandlingsrelatert. De to dødsfallene som hadde inntruffet ble vurdert som ikke relatert til behandling med belzutifan.

Det er begrenset med informasjon om uønskede medisinske hendelser i innsendelsen. Figur 9 viser bivirkninger med forekomst $\geq 20\%$.



Figur 9 Uønskede medisinske hendelser rapportert med en forekomst $\geq 20\%$ i LITESPARK-004-studien.

DMPs vurdering:

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til belzutifan er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse.

3.1.5 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

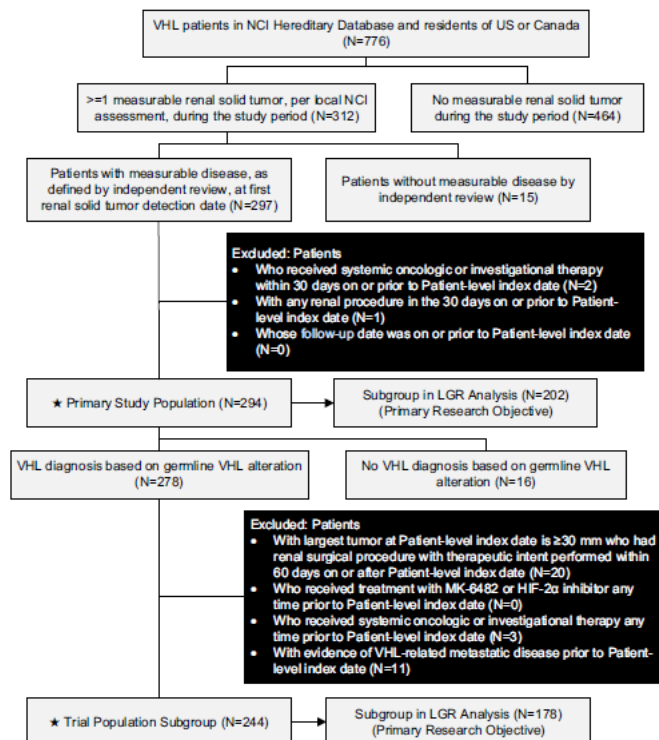
Det ble ikke samlet inn informasjon til analyse av pasientrapporterte utfallsmål i LITESPARK-004 studien.

3.2 Dokumentasjon av dagens behandling (Aktiv overvåking etterfulgt av lokaliserte prosedyrer (kirurgi))

For å kontekstualisere resultatene fra LITESPARK-004-studien har DMP valgt å presentere data fra VHL-NH-studien basert på final studierapport som MSD ettersendte i respons på DMPs forespørsel om mer dokumentasjon om effekt og sikkerhet av dagens behandling. Studien er presentert i avsnitt 2.2. Noe av informasjonen i avsnittene under er også hentet fra en artikkel av Linehan EW et al fra 2025 publisert i European Journal of Urology i februar 2025 (2).

3.2.1 Pasientpopulasjon

Av de 776 VHL-pasientene i NCI databasen oppfylte 294 pasienter seleksjonskriteriene beskrevet i avsnitt 2.2 og ble inkludert i «primary study population». Etter at ytterligere kriterier (tilpasset seleksjonskriteriene for LITESPARK-004 studien) ble anvendt, ble 244 pasienter inkludert i «Trial Population Subgroup» (TPS). Figur 10 viser hvordan pasientene i VHL-NH-studien ble selektert fra et pasientregister ved NCI over amerikanske og kanadiske pasienter med VHL-sykdom.



Figur 10 Seleksjon av pasienter fra NCI database til VHL-NH-studien

Tabell 21 under viser demografiske- og pasientkarakteristika ved indeksdato for pasientene i «trial population subgroup» (TPS) fra VHL-NH-studien.

Tabell 21 Pasientkarakteristika på indeksdato for pasientene i TPS i VHL-NH-studien (kilde: innsendt dokumentasjon, Final study report VHL-NH-studien)

		Trial population subgroup (N=244)
Alder (år), median (min, maks)		41,3 (17,6, 76,2)
Kjønn, n (%)	Menn	133 (54)
	kvinner	111 (46)
Størrelse (mm) på største RCC tumor ved indeksdato median (min, maks)		25 (10, 71)
Subtype VHL sykdom, n (%)	1	145 (59)
	2	59 (24)
	Ukjent	40 (16)
Antall pasienter med ≥1 tidligere kirurgiske prosedyrer for VHL -RCC sykdom, n (%)		158 (65)
Antall tidligere nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt, median (min, maks)		2,0 (1, 9)
Median oppfølgingstid, måneder (min, maks)		122,3 (0,033, 194,7)
Antall pasienter med ≥5 års oppfølging, n (%)		183 (75)

DMPs vurdering: Gjennomsnittsalderen for pasientene i «Trial population subgroup» fra VHL-NH-studien tilsvarer gjennomsnittsalderen på pasientene i LITESPARK-004 studien, og som i LITESPARK-004 studien hadde hovedandelen av pasientene VHL Type 1 sykdom. Medianstørrelsen på største RCC tumor ved indeksdato var sammenlignbar mellom studiene (hhv 22 mm i LITESPARK-004- studien og 25 mm i TPS i VHL-NH-studien). Det var imidlertid færre pasienter i TPS i VHL-NH-studien ved indeksdato som hadde gjennomgått nyrekirurgiske prosedyrer sammenlignet med i LITESPARK-004 studien (65% vs. 97 %).

3.2.2 Dagens behandling

VHL-NH-studien er en ikke-intervensjonell observasjonsstudie. Pasientenes ble aktivt overvåket til største nyretumor nådde 30 mm som var kriteriet for vurdering for behandling med ulike nyrekirurgiske prosedyrer. Nyrekirurgiske prosedyrer inkluderte kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt, andre kirurgiske prosedyrer eller ikke-kirurgiske prosedyrer. Kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt var nyrekirurgiske prosedyrer utført for å redusere størrelsen på en svulst, inkludert delvis nefrektomi, radikal nefrektomi, ablasjonsprosedyrer og andre VHL-RCC kirurgiske prosedyrer. Andre kirurgiske prosedyrer inkluderte finnålsaspirasjon, biopsi, transplantasjon osv. Ikke-kirurgiske prosedyrer omfattet: strålebehandling og stereotaktisk strålekirurgi.

3.2.3 Kliniske utfallsmål

3.2.3.1 Lineær vekstrate (LGR)

Median LGR (basert på enkel linær modell) på tumornivå blant de 392 svulstene i TPS som hadde ≥ 3 konsekutive målinger var 1.47 mm/år (-0,058 (25th percentile), 3,257 (75th percentile)).

3.2.3.2 ORR basert på RECIST 1.1

Tabell 22 viser realworld (rw)ORR i TPS. Totalt 203 pasienter i TPS hadde RECIST-målinger og ble inkludert i analysen. rwORR i denne gruppen var 1,5%. Totalt 159 av 203 pasienter hadde stabil sykdom (79%). Totalt 201 av 203 pasienter hadde maksimum oppfølgingstid på 5 år, blant disse var rwORR 1,5%.

Tabell 22 ORR i TPS

	All patients in TPS (N=244)	TPS patients with maximum 5 years follow up
Number of patients included in analysis	203	201
Complete Response (CR), n (%)	0 (0)	0 (0)
Partial Response (PR), n (%)	3 (1,5)	3 (1,5)
Objective Response Rate CR + PR (ORR), n (%), 95% Confidence interval	3 (1,5), (0,31, 4,26)	-
Stable Disease (SD), n (%)	159 (78,3)	158 (79)
Progressive Disease (PD), n (%)	41 (20)	39 (19)
Not Evaluable (NE), n (%)	0 (1,6)	1 (0,5)

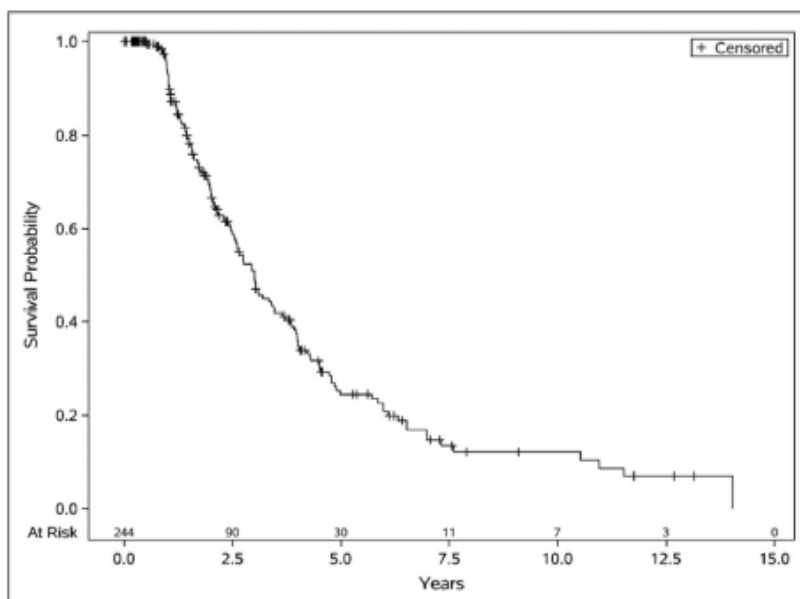
3.2.3.3 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Tabell 23 viser progresjonsfri overlevelse for pasienter i TPS, og Figur 11. illustrerer samme endepunkt basert på Kaplan Meier metodikk

Tabell 23 Progresjonsfri overlevelse (TPS)

	All patients in TPS (N=244)
Number of patients included in analysis	244
Survival time (months)	
25th percentile (95 % KI)	19,3 (16,99, 23,69)
50th percentile(95 % KI)	36,3 (30,59, 41,59)
75 percentile (95 % KI)	59,8 (51,52, 78,19)
Survival probability (%)	
At 1 year	93,1 %
At 2 years	67,1 %
At 5 years	24,5%

*b Patients were censored at the first of: Mortality date or last encounter date; date of receipt of an investigational or oncologic therapy; or first date of a renal procedure impacting any target renal tumor.



^a Patients were censored at the first of: Mortality date or last encounter date; date of receipt of an investigational or oncologic therapy; or first date of a renal procedure impacting any renal tumor.

Date of Data Cutoff: 15Dec2022.

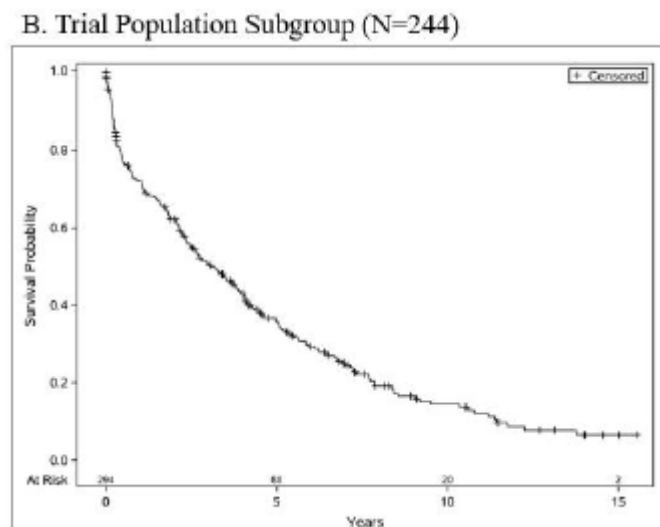
Figur 11 PFS i TPS

3.2.3.4 Tid til første kirurgi med terapeutisk hensikt

Av de 244 pasientene i TPS gjennomgikk 186 (76,2 %) pasienter ≥ 1 nyreprosedyre, og 186 (76,2 %) pasientene gjennomgikk ≥ 1 kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt under oppfølgingen. Når oppfølgingen ble begrenset til henholdsvis to og fem år var andelen pasienter med ≥ 1 nyreprosedyre 29,9 % og 57,4 %. Den gjennomsnittlige maksimale tumorstørrelsen ved siste vurdering før første kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt var 34,61mm.

Median antall kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt under oppfølgingen var 2 inngrep (IQR: 1, 3). Når oppfølgingen ble begrenset til henholdsvis to og fem år, var median antall kirurgiske inngrep under oppfølgingen ett inngrep (IQR: 1, 1).

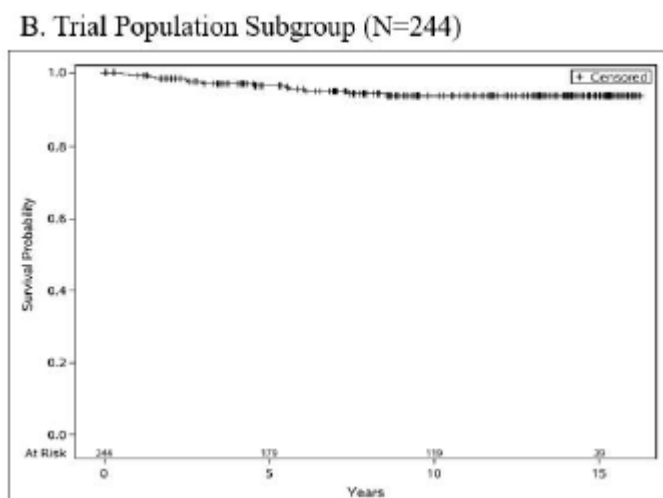
Median tid til første kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt var 44,4 måneder (95 % KI: 35,7, 51,1) i TPS (Figur 12). 25 % av pasientene hadde sitt første kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt innen 18,7 måneder (95 % KI: 10,2, 22,6) etter oppfølging. Etter 1, 2, 3, 5 og 7 år hadde henholdsvis 80,2 %, 69,5 %, 56,2 %, 38,6 % og 26,7 % av pasientene i TPS, ikke hatt et kirurgisk inngrep med terapeutisk hensikt.



Figur 12 Tid til første nyrekirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt

3.2.3.5 Tid til metastaser

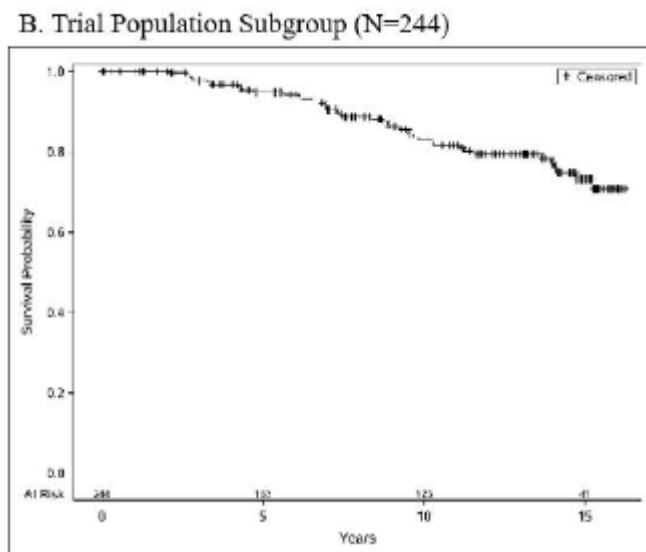
Metastaser fra nyrene ble oppdaget under oppfølging hos 13 (5,3 %) pasienter i TPS. Raten av pasienter uten metastaser ved 1, 2, 3, 5 og 7 år oppfølging var henholdsvis 99,1 %, 98,3 %, 97,4 %, 96,4 % og 94,7 %. Median tid til metastaser ble ikke nådd (Figur 13).



Figur 13 Tid til metastaser

3.2.3.6 Time to mortality

Totalt 42 (17 %) dødsfall ble observer i løpet av oppfølgingstiden i TPS. Den mest frekvente årsaken til død var «overall cancer» (18 pasienter (42,9 %)), etterfulgt av RCC (n=9, 21 %) og CNS-Hb (N=2, 5%). Median tid til død ble ikke nådd (NR (NR, NR) (Figur 14).



Figur 14 Tid til død

3.2.3.7 Uønskede medisinske hendelser

Det ble ikke registrert uønskede medisinske hendelser i studien som var en ikke-intervensjonell observasjonsstudie. 179 pasientene i TPS som gjennomgikk ≥ 1 nefrektomi. Av disse opplevde 48 % ≥ 1 komplikasjoner assosiert med inngrepet.

3.2.3.8 Livskvalitet

Det ble ikke samlet inn informasjon om pasientsentrerte utfall i studien.

DMPs oppsummering og vurdering av dokumentasjonen fra VHL-NH-studien: Studien er en retrospektiv kohortstudie basert på data fra klinisk praksis samlet i perioden juni 2004 til juni 2020, som fokuserer på den naturlige utviklingen og progresjonen av solide nyretumorer assosiert med VHL-sykdom. Pasientene i studien ble aktivt overvåket til største nyretumor nådde 30 mm som var kriteriet for vurdering for behandling med ulike nyrekirurgiske prosedyrer. Data fra «Trial population subgroup» (TPS) (N=244) basert på median oppfølgingstid 122,3 måneder (0,033, 194,7) viser at nyretumorer assosiert med VHL-sykdom ikke regredierer spontant (rwORR=1,5%). Av de 244 pasientene i TPS gjennomgikk 186 (76,2 %) pasienter ≥ 1 kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt under oppfølgingen. Median tid til første RCC kirurgi med terapeutisk hensikt var 44,4 måneder. Median antall kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt under oppfølgingen var 2 inngrep (IQR: 1, 3). Etter 1 og 5 år hadde henholdsvis 80,2 % og 38,6 % av pasientene i TPS ikke hatt et kirurgisk inngrep med terapeutisk hensikt. Av de 179 pasientene i TPS som gjennomgikk ≥ 1 nefrektomi, opplevde 48 % ≥ 1 komplikasjoner. Metastaser fra nyrene ble oppdaget under oppfølging hos 13 (5,3 %) pasienter i TPS. Raten av pasienter uten metastaser ved 1 og 5 år oppfølging var henholdsvis 99,1 % og 96,4 %. Median tid til metastaser ble ikke nådd.

VHL-NH-studien gir noe innblikk i byrden av VHL-assosiert RCC for pasienter med VHL-sykdom. Fordi det er lite tilgjengelig informasjon om pasientkarakteristikaene ved populasjonen i studien og ingen tilgjengelig informasjon om hva slags type og frekvens det har vært på oppfølgingen er ikke mulig å trekke generelle konklusjoner om byrden av VHL-assosiert RCC for pasienter med VHL-sykdom. Studien dokumenterer imidlertid at VHL-assosierte svulster ikke regredierer spontant.

3.3 Annen innsendt klinisk dokumentasjon av betydning for metodevurderingen

3.3.1 Livskvalitet

MSD har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR) i relevante databaser for å samle informasjon om påvirkning av VHL sykdom på livskvalitet og for å finne kilder til nyttevekter for ulike helsetilstander knyttet til sykdommen. Det opprinnelige litteratursøket ble gjennomført i 2020, og senere oppdatert i 2022 og 2025.

Litteratursøket identifiserte totalt 13 unike studier. Flertallet av studiene presenterte livskvalitetsdata (QoL) for VHL-syndromet som helhet, snarere enn å fokusere på spesifikke tumortyper, med unntak av seks studier som rapporterte data for CNS-hemangioblastomer. Totalt ni studier rapporterte livskvalitetsdata hos «pasienter med VHL-sykdom», mens de resterende fire studiene rapporterte livskvalitetsdata hos «pasienter med VHL og deres partnere, omsorgspersoner eller andre familiemedlemmer». Et bredt spekter av livskvalitetsskalaer ble brukt på tvers av de rapporterte studiene, inkludert: SF-36 Health Survey, Barthel Index, ODI, State-Trait Anxiety Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, Impact of Event Scale, Cancer Worry Scale, EQ-5D-3L og EQ-VAS. Tre studier som benyttet den modifiserte McCormick-skalaen ble inkludert til tross for at de fokuserte på nevrologisk funksjon fremfor konvensjonelle mål på livskvalitet, ettersom disse funksjonelle utfallene ble vurdert til å fungere som viktige surrogatmål for livskvalitet hos VHL-pasienter med CNS-manifestasjoner.

MSD har sendt inn en ikke-intervensjonell, internasjonal tverrsnittsundersøkelse som ble identifisert i litteratursøket (10). Studien hadde som formål å forstå pasientopplevelsen og sykdomsbyrden ved dagens behandlingspraksis for VHL-sykdom og pasientenes foretrukne behandlingsvalg dersom en medikamentell behandling var tilgjengelig som kunne erstatte kirurgiske prosedyrer. Merck Sharp & Dohme LLC var sponsor for studien som inkluderte 220 voksne pasienter (18 år og eldre) fra USA, Canada, Storbritannia, Frankrike og Tyskland med VHL-sykdom diagnostisert av helsepersonell, og med minst én manifestasjon i nyre, hjerne eller ryggmarg, eller bukspyttkjertel (både metastatisk og ikke-metastatisk). Ingen av pasientene i studien hadde mottatt behandling med beztufan.

Studien inkluderte pasientrapporterte utfallsmål for å beskrive den direkte og indirekte sykdomsbyrden ved VHL-sykdom (basert på EQ-5D og dens visuelle analogskala). Informasjon om pasientdemografi, sykdomsstatus (dvs. selvrapportert, PR, stabil sykdom, progressiv sykdom eller ukjent), tid siden siste kirurgi, nåværende svulsttype, metastasestatus, foreskrevet medikasjon for VHL-assosiert kreft og tilstedeværelse av viktige komorbiditeter som kroniske smerter, kronisk nyresykdom, nevrologiske problemer og diabetes, ble også vurdert. Datainnsamlingen ble gjennomført av Adelphi Real World via pasientorganisasjonen VHL Alliance, som opererer i USA. Undersøkelsen var som en nettbasert undersøkelse som skulle gjennomføres i én omgang i perioden desember 2021 og juni 2022.

Totalt 220 pasienter fullførte undersøkelsen (svarprosent ikke rapportert): 108 fra USA, 37 fra Canada, 21 fra Storbritannia, 3 fra Frankrike og 51 fra Tyskland. 66 % av pasientene hadde RCC, 86 % hadde CNS-hemangioblastom og 56 % hadde pNET. 35 % hadde alle tre manifestasjonene. Gjennomsnittsalderen var 42,5 år, 68,2 % av pasientene var kvinner, og majoriteten av pasientene var hvite (88,6 %).

Resultater:

Totalt sett hadde pasienter med VHL-assosierte svulster en gjennomsnittlig EQ-5D-score (UK cross walk value set) på 0,669 (SD = 0,27). Pasienter med metastatisk sykdom (n = 16) hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,550 (SD = 0,35), mens pasienter uten metastatisk sykdom (n = 195) hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,714 (SD = 0,25). Pasienter som hadde gjennomgått sin siste operasjon i løpet av de siste 6 månedene hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,666 (SD = 0,23), mens

pasienter som hadde gjennomgått sin siste operasjon for mer enn 6 måneder siden hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,705 (SD = 0,26).

Pasienter med mer enn én svulsttype hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,708 (SD = 0,26), mens pasienter med kun én svulsttype hadde en gjennomsnittlig EQ-5D-score på 0,757 (SD = 0,15).

DMPs vurdering: Ettersom dette var en ikke-intervensjonell studie, gir den ikke dokumentasjon på effekten av belzutifan på HRQoL. Informasjonen fra pasientundersøkelsen er basert på pasienter rekruttert fra en pasientorganisasjon, og er samlet inn på ett enkelt tidspunkt (tversnittsstudie). Pasientene i studien hadde VHL-assosiert RCC, CNS-Hb eller pNET, men de reflekterer trolig ikke pasientpopulasjonen dekket av godkjent indikasjon (behandlingstrengende og der lokaliserte prosedyrer er uegnet). Fordi det er en tversnittsstudie og studien har preg av å være en slags markedsundersøkelse er det usikkerhet knyttet til i hvilken grad EQ-5D verdiene fra studien reflekterer byrden ved VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET. DMP vurderer likevel at studien underbygger at det er sannsynlig at pasienter med VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET har redusert livskvalitet pga byrden ved sykdommen, og at det er sannsynlig at HRQoL kan variere over tid bl. annet avhengig av hvordan sykdommen manifesterer seg og avstand i tid til siste kirurgiske inngrep.

3.4 Ressursbruk og kostnader

3.4.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Pr. i dag eksisterer det ikke en gyldig maksimalpris for Welireg. I denne rapporten beregnes legemiddelkostnadene basert på offentlig pris for Welireg i Danmark, se Tabell 24.

MSD baserer legemiddelkostnaden knyttet til belzutifan på modellert behandlingstid i den innsendte helseøkonomiske modellen. Denne behandlingstiden er basert på ToT (time on treatment) fra Litespark-004, der den gjennomsnittlige oppfølgingstiden var 61, 8 måneder. For å modellere behandlingstid utover observert tid i studien, ekstrapoleres ToT over modellens tidshorison på 59 år. Valg av parametrisert funksjon for fremskriving har påvirkning på de gjennomsnittlige kostnadene for bruk av belzutifan. MSD sin begrunnelse for hvorfor weibull legges til grunn i deres analyse er kortfattet. Weibull er den av de tilgjengelige funksjonene som gir lavest gjennomsnittlig legemiddelbruk (og dermed kostnader) for belzutifan.

I studien ble belzutifan gitt oralt som tre 40 mg tabletter administrert en gang daglig. Gjennomsnittlig behandlingstid i studien var 47,91 måneder, og doseintensiteten var på 92,5 %. Over halvparten (57,4%) av studiepasientene sto fortsatt på belzutifan ved 1. april 2024 som ligger til grunn for ToT som benyttes i analysen. Basert på doseintensiteten har MSD redusert kostnaden til den enkelte pakning Welireg til 92,5% av reell pris i sine analyser.

Kostnadene MSD legger til grunn i sin budsjettanalyse, tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingstid med belzutifan på 7,36 år (ved bruk av weibull funksjon). Det er ikke inkludert kostnader knyttet til administrasjon av legemiddelet som gis som tabletter.

Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon. **Prisen for produktet i Danmark er benyttet (138 310, 35 DKK per pakke)**, konvertert fra DKK til NOK ved hjelp av valutakursen hos Norges bank 09.06.26.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning UTEN mva. (NOK)	Kostnad pr. pakning MED mva. (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)
Welireg (belzutifan)	40 mg 90 tabletter	120 mg (3 tabletter daglig)	161 612,9	202 016,1	92,5% %

Komparatorarmen i denne saken er SoC, der det p.t. ikke finnes noen aktiv legemiddelbehandling tilgjengelig. Det vurderes derfor ikke aktuelt å inkludere direkte legemiddelkostnader for den aktuelle behandlingslinjen for komparator.

DMPs vurdering

For å sikre en mest mulig transparent fremstilling av legemiddelkostnadene i denne saken, velger DMP å legge til grunn den offentlige prisen for Welireg i Danmark. For komparator er det ingen aktiv legemiddelbehandling tilgjengelig. DMP vurderer det imidlertid relevant å inkludere informasjon om potensielle kostnader for komparatorarmen utover legemiddelbruk, som kan være relevant å ta med i betraktningen utover de rene legemiddelkostnadene i den aktuelle behandlingslinjen. Dette kan være vesentlige kostnader som følger av organtap eller sykdomsutvikling. Kostnadene for disse forholdene presenteres i kapittel om budsjettvirkninger.

DMP ser det som en styrke at behandlingsvarigheten med belzutifan baseres på data fra LITESPARK-004. At oppfølgingstiden i studien er såpass kort versus modellens tidshorisont på 59 år medfører imidlertid en del usikkerhet knyttet til estimering av behandlingsvarigheten utover studieperioden. Valg av funksjon for fremskriving av ToT har potensiale for stor påvirkning på de gjennomsnittlige legemiddelkostnadene. MSD sin begrunnelse for valg av Weibull funksjon er kortfattet, og hovedsakelig basert på verdier for AIC og BIC for de ulike funksjonene. DMP vurderer at det ville vært relevant å inkludere en noe fylldigere begrunnelse for valg av funksjon, som i større grad også redegjorde for kurvens forløp utover studieperioden. Det kunne også være relevant med en noe mer utfyllende drøfting av hva som lå til grunn for at den vanligste grunnen til seponere Welireg i studien («etter pasientens eget ønske»), for å avklare hvorvidt disse årsakene er overførbare til norske forhold. DMP erkjenner imidlertid at det er reell usikkerhet omkring hvordan behandlingsvarigheten av Welireg vil forløpe i klinisk praksis, og velger å legge til grunn MSD sin foreslåtte modellering av behandlingsvarighet.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator: DMP legger til grunn MSD sin modellering av behandlingsvarighet for å estimere kostnader forbundet med behandling med Welireg. Prisen for Welireg er basert på prisen for Welireg i Danmark (i NOK).

3.4.2 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

MSD har ikke inkludert administrasjonskostnader knyttet til bruk av belzutifan.

DMPs vurdering

Belzutifan gis oralt som tabletter og det er rimelig å ikke inkludere administrasjonskostnader knyttet til bruk av dette legemiddelet.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader: DMP godtar at det ikke er inkludert administrasjonskostnader ved bruk av Welireg, slik MSD har lagt til grunn i sine analyser.

4. Alvorlighetsgrad og prognosetap

4.1 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke gjort tentative kvantitative beregninger av alvorlighetsgraden.

Behandlingstrengende VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET og der lokaliserte prosedyrer er uegnet, er ifølge den medisinske fageksperten en alvorlig tilstand med få eller ingen tilgjengelige behandlingsalternativer og dårlig prognose. Dette reflekteres i at det basert på danske registerdata estimeres at forventet gjennomsnittlig levetid for pasienter med VHL-sykdom født i år 2000 er 10 og 22 år kortere for hhv menn og kvinner med VHL-sykdom sammenlignet med menn og kvinner i den generelle befolkningen (3). Justert for helserelatert livskvalitet i normalbefolkningen vil dette gjennomsnittlige tapet på 16 leveår tilsvare et tap på om lag 13,8 QALY.

Det er to faktorer som taler for at prognosetapet for pasientgruppen denne metodevurderingen omfatter er over 13,8 QALY. Det ene er at denne pasientgruppen er i et alvorlig sykdomsstadium, der det er rimelig å anta av forventet levetid er lavere enn for gruppen med VHL-sykdom i gjennomsnitt. Det andre er at det er rimelig å anta at pasientgruppen i denne metodevurderingen vil oppleve redusert helserelatert livskvalitet knyttet til sykdommen i deres gjenværende levetid. Det finnes ikke relevante kilder til livskvalitetsdata for denne gruppen med VHL-assosiert RCC, CNS-Hb og pNET.

DMPs samlede vurdering er at prognosetapet ligger godt over 13,8 QALY, sannsynligvis også over 20 QALY. Hvorvidt alvorligheten beregnet som APT på gruppenivå ligger gjennomsnittlig over 30 QALY er det mer usikkerhet knyttet til. Det vurderes imidlertid som sannsynlig at det vil være enkeltindivider, der APT er nær eller over 30 QALYs.

4.2 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

1. Særskilt liten pasientgruppe:

- a. Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
- b. Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.

2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.

3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

- Prevalensen til VHL-sykdom er angitt til mellom 1 til 39 000 og 1 til 90 000 individer i forskjellige regionale populasjoner internasjonalt (5). Prevalensen i Norge er ikke dokumentert, men medisinsk fageksperter anslår at det er mellom 40-60 pasienter som lever med VHL-sykdom i Norge i dag. Det antas at om lag 1-2 nye pasienter vil være aktuelle for metoden årlig dersom den blir innført. Dersom belzutifan blir innført vil 8 – 12 pasienter være aktuelle for oppstart med behandling. I tillegg vil det tilkomme 1 -2 nye pasienter årlig i påfølgende år. Basert på dette, er det estimert at det fem år etter innføring vil være 12- 20 pasienter som behandles med belzutifan for den aktuelle indikasjonen (innen VHL-sykdom). Belzutifan har også godkjent indikasjon til behandling av avansert klarcellet nyrecellekarsinom⁶. MSD har i sin anmodning om metodevurdering av denne indikasjonen angitt at dette bruksområdet vil innebære at 20 – 30 pasienter vil være aktuelle for behandling med belzutifan. Medicinrådet i Danmark har lagt til grunn at den nevnte indikasjonen for RCC vil innebære at 40 pasienter behandles med belzutifan i Danmark. Samlet innebærer disse to indikasjonene et bruksområde som ligger i overkant av 50 pasienter årlig (opp mot 60 pasienter årlig). Belzutifan er også til vurdering hos EMA for flere andre indikasjoner.
- DMPs samtlige vurderinger er at prognosetapet for den aktuelle pasientgruppen sannsynligvis ligger over 20 QALY. Hvorvidt alvorlighetsgraden beregnet som APT på gruppenivå ligger gjennomsnittlig over 30 QALY er det mer usikkerhet knyttet til. Det vurderes imidlertid som sannsynlig at det vil være enkeltindivider, der APT er nær eller over 30 QALYs.
- Det er også stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av belzutifan. DMP vurderer at en nytte av legemiddelet tilsvarende minimum cirka 2 gode vunnet leveår (QALY) sammenlignet med standard behandling sannsynligvis er oppfylt for en andel av pasientene i aktuell pasientpopulasjon.

DMP har undersøkt andre lands vurderinger og funnet at National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland har beregnet inkrementell nytte til 5.05 QALY og at Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health har beregnet inkrementell nytte 2,7 QALY (beregningen er begrenset til VHL-RCC populasjonen).

⁶ ID2025_049 Belzutifan (Welireg)

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som har progrediert etter to eller flere behandlingslinjer som inkluderte en PD-(L)1-hemmer og minst to VEGF-måltrettede behandlinger

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Welireg ved behandling av den aktuelle indikasjonen i Norge

Den kliniske eksperten DMP har vært i kontakt med, har etter å ha konferert relevante fagmiljø i Norge gitt innspill på antall pasienter innenfor det aktuelle bruksområdet til belzutifan. Fagmiljøet estimerer at det p.t. er 8 – 12 pasienter som vil være aktuelle for å bruke belzutifan ved eventuell innføring av offentlig finansiering, samt at det vil tilkomme 1 – 2 nye pasienter aktuelle for behandlingen per år i påfølgende år. Dette innebærer at det vil være mellom 12 - 20 pasienter som mottar belzutifan i år 5.

MSD har lagt til grunn 4 nye pasienter årlig, som er noe høyere enn det som legges til grunn for i DMP sin analyse. De har imidlertid ikke inkludert et høyere antall det året Welireg innføres med offentlige finansiering. Samlet sett ligger MSD sitt anslag på antall pasienter innenfor intervallet som legges til grunn av DMP (MSD har lagt til grunn 16 pasienter i år 5).

DMP legger følgende pasientantall til grunn for budsjettberegningen:

Tabell 25. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med belzutifan, dersom belzutifan blir innført	8 – 12	9 – 14	10 – 16	11 – 18	12 – 20
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med dagens standardbehandling, dersom belzutifan IKKE blir innført	8 – 12	9 – 14	10 – 16	11 – 18	12 – 20

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som er sendt inn fra MSD. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. Siden det ikke foreligger gyldig maksimalpris for Welireg er det benyttet pris fra Danmark som er konvertert til norske kroner (NOK). Den danske prisen per pakke Welireg (90 tabletter à 40 mg belzutifan) er per 09.06.26: 138 310, 35 DKK. Dette tilsvarer 202 016,10 NOK per pakke (valuta per 09.06.26 hos Norges bank).

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 26. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Welireg og SoC. Prisnivå basert på dansk pris per pakke konvertert til NOK, inkl. mva. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Belzitifan	2 172 471	1 948 893	1 851 693	1 504 438	1 314 923
SoC (ingen aktuelle legemiddel til behandling)	0	0	0	0	0

Siden den gjennomsnittlige behandlingstiden til denne pasientgruppen er estimert til å overskride 5 år, vil det tilkomme legemiddelkostnader utover det som fremkommer i tabellen over for den enkelte pasient. Totalt sett vil de gjennomsnittlige kostnadene av belzutifan til behandling av en pasient være i overkant av 16,7 millioner NOK inkl.mva (basert på tilsvarende prisenivå per pakke som i Danmark). For pasienter som begynner behandlingen i år 1, er om lag 8,8 millioner av de totale legemiddelkostnadene inkludert i budsjettanalysen over.

Siden behandlingsvarigheten er basert på fremskriving av studiedata, er det noe usikkerhet knyttet til behandlingsvarigheten og dermed også kostnadsestimatet over. Weibull funksjon er den av de tilgjengelige funksjonene i innsendt modell som gir det laveste forbruket av belzutifan. Ved bruk av en annen funksjon for fremskriving kunne de estimerte kostnadene til belzutifan økt, noe som tilsier at de estimerte kostnadene i tabellen over *kan* være underestimert. DMP vurderer det imidlertid vanskelig å vite hvordan behandlingsvarigheten til denne pasientgruppen vil vedvare over tid. Dette er en svært heterogen pasientgruppe, også på tidspunkt for oppstart med belzutifan. DMP har derfor landet på å legge firmaets fremskriving av ToT til grunn for legemiddelkostnadene til Welireg.

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 25, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 26.

De estimerte budsjettvirkningene på spesialisthelsetjenesten legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert Tabell 27.

Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Welireg til behandling av den aktuelle indikasjonen knyttet til VHL (NOK, basert på dansk pris per pakke, konvertert til NOK, inkludert mva.). **Angis i millioner NOK**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Welireg blir innført	17,4 – 26,1	17,8 – 27,7	18,9 – 30,4	18,0 – 30,0	18,0 – 30,7
Welireg blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	17,4 – 26,1	17,8 – 27,7	18,9 – 30,4	18,0 – 30,0	18,0 – 30,7

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er estimert til mellom 18,0 og 30,7 millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.2.2 Budsjettkonsekvenser for helsetjenesten

Selv om det i denne saken ikke har vært mulig å kvantifisere Weliregs betydning for sykdomsutvikling, vurderes det som tilstrekkelig dokumentert at det på gruppenivå er effekt av belzutifan hos den aktuelle pasientgruppen. Dette innebærer at det vurderes som rimelig at legemiddelkostnadene til Welireg ses i lys av hvilke kostnader det er potensial for å spare eller utsette frem i tid ved å bruke belzutifan sammenlignet med dagens behandling, knyttet til reduksjon av behov for kirurgiske inngrep eller sykdomsutvikling. Dette er knyttet til en rekke forhold, der en del av de mest kostbare fremkommer i tabellene hentet fra MSD sin dossier (presenteres under). P.g.a. manglende dokumentasjon for den relative effekten av belzutifan

sammenlignet med dagens standardbehandling, er det vanskelig å estimere det gjennomsnittlige omfanget av disse ulike prosedyrene og komplikasjonene for pasientgruppen.

Tabell 28 Kostnader knyttet til kirurgi benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)

Type of surgery	One-time cost of procedure (NOK)	Source
Surgical procedure for VHL-associated RCC	188 919	DRG 303, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated CNS Hb	206 439	DRG 1E, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated pNET	236 909	DRG 191B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated adrenal lesion	136 629	DRG 286, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated endolymphatic sac tumour	99 954	DRG 53, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated epididymal cystadenoma	68 777	DRG 339, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Surgical procedure for VHL-associated retinal Hb	130 589	DRG 36, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025

Tabell 29 Kostnader knyttet til komplikasjoner ved RCC benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)

Complication	Annual cost of complication (NOK)	Source
End stage renal disease and/or dialysis	612 461	TFG MT01, TFG List, 2025
Chronic kidney disease	56 861	DRG 331, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Hernia surgery	122 753	DRG 159, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025
Chronic pain	28 621	DRG 901E + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that chronic pain is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration
Cerebral vasculature occlusion or stroke	532 437	DRG 14A + DRG 801U + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that cerebral stroke requires hospitalisation, and that rehabilitation need is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration Annual nursing home cost which is 1.9 million (weighted by 20%) is added to the annual cost associated with cerebrovascular occlusion or stroke. NORCAD, LHL, Norwegian Directorate of Health, Statistics, Norway

Tabell 30 Kostnader knyttet til komplikasjoner pNET benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)

Complication	Annual cost of complication (NOK)	Source
Chronic pain (in pNET population)	28 621	DRG 901E + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that chronic pain is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration
Secondary diabetes or exocrine pancreatic insufficiency	8 438	DRG 810R + DG 910A+Metformin per pack+GP visits, DRG list Norwegian Directorate of Health, 2025. Assuming metformin (ATC code: A10BA02 2x a day (pricing is a pragmatic yearly estimate and assuming no need for insuline) + one initial visit to endocrinologist + hormonal profiling + one visit every three months to GP including blood measurement. Metformin Orifarm 850 mg 100 stk. (blister) 137472 Blå resept maks AUP 100,10 ekskl mva = 100,1*1.25 = NOK 80. Tablett 2 x daglig. Another treatment frequently discussed for pancreatic exocrine insufficiency is lipase use

Tabell 31 Kostnader knyttet til komplikasjoner (CNS) benyttet i MSD sine analyser (kilde: MSDs dossier)

Complication	Annual cost of complication (NOK)	Source
Chronic pain (in CNS Hb population)	28 621	DRG 901E + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that chronic pain is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration
Cerebral vasculature occlusion or stroke	532 437	DRG 14A + DRG 801U + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that cerebral stroke requires hospitalisation, and that rehabilitation need is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration Annual nursing home cost which is 1.9 million (weighted by 20%) is added to the annual cost associated with cerebrovascular occlusion or stroke. NORCAD, LHL, Norwegian Directorate of Health, Statistics, Norway
Seizure	97 125	24+801U+462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that seizure is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration
Neurological complications	105 178	DRG 34 + DRG 801U + DRG 462B, DRG List Norwegian Directorate of Health, 2025. Assumption that chronic pain is evaluated yearly and if persistent is combined with rehabilitation stays, every 3 months of 5 days duration

MSD har i sin budsjettanalyse estimert at Welireg medfører en samlet kostnadsreduksjon (for hele pasientpopulasjonen) på om lag 2 millioner for helsetjenesten i det 5. budsjettåret. Om lag 1,8 millioner er estimert basert på besparelser i spesialisthelsetjenesten, resterende er knyttet til andre deler av helsetjenesten. Dette er basert på MSD sitt anslag på 16 pasienter. I DMP sin budsjettanalyse legges det til grunn av et sted mellom 12 og 20 pasienter behandles i år 5. Siden pasientantallet MSD benytter er midt i DMP sitt intervall, vurderes det som et rimelig antall pasienter å basere en gjennomsnittlig budsjettvirkning på.

DMP vurderer det rimelig å presentere MSD sin estimerte budsjettvirkning på helsetjenesten samlet, til tross for at det ikke foreligger effektdata for å kvantifisere hvor stor forskjell i forbruk av ulike prosedyrer og forekomst av komplikasjoner det er rimelig å legge til grunn. Den estimerte budsjettvirkningen er derfor ikke fullt ut evaluert av DMP basert på en helseøkonomisk modell. Imidlertid vurderes det som rimelig basert på sykdommens naturlige forløp å presentere MSD sitt estimat, i mangel på datagrunnlag for å estimere et bedre estimat. Det vurderes som sannsynlig at det er besparelser knyttet til redusert forbruk av enkelte helsetjenester ved bruk av belzutifan hos den aktuelle pasientgruppen.

Konklusjon for budsjett for helse- og omsorgstjenesten samlet

Det er estimert en budsjettvirkning på legemiddelbudsjettet til den aktuelle behandlingslinjen på 18,0 – 30, 7 millioner NOK. Det vurderes i denne saken relevant å også se hen til andre kostnader (ikke inkludert legemiddelkostnadene) for pasientgruppen på dagens behandling som er estimert til medføre en budsjettbesparelse for helse- og omsorgstjenesten samlet på om lag 2 millioner. Samlet sett vil det derfor være rimelig å anta at budsjettvirkningen for helse- og omsorgstjenesten samlet er i intervallet 16,0 – 28, 7 millioner.

Referanser

1. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, 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(5):571-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00099-3
2. Linehan WM, Pinto CA, Liu Y, Choo K, Gautam R, Fox C, et al. Longitudinal Evaluation of Clear-cell Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *Eur Urol* 2025;88(1):56-63. DOI: 10.1016/j.eururo.2025.03.002
3. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 2017;54(1):11-8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104058
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report, Welireg. 2024. EMA/18425/2025. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Moller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, et al. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. *Dan Med J* 2013;60(12):B4763.
6. Jørgensen AP, Bollerslev, J., Heimdal, K. Nasjonal veileder i endokrinologi: Endokrinologisk forening [lest]. 1.3:[Tilgjengelig fra: [https://metodebok.no/emne/mL5DjEEH/von-hippel-lindau-\(vhl\)/nasjonal-veileder-i-endokrinologi](https://metodebok.no/emne/mL5DjEEH/von-hippel-lindau-(vhl)/nasjonal-veileder-i-endokrinologi)
7. Binderup ML, Galanakis M, Budtz-Jorgensen E, Kosteljanetz M, Luise Bisgaard M. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2017;25(3):301-7. DOI: 10.1038/ejhg.2016.173
8. Binderup MLM. von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Dan Med J* 2018;65(3).
9. European Medicines Agency (EMA). Preparatomtale[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/welireg-epar-product-information_no.pdf
10. Sundaram M, Atkinson C, Cooper C, Taylor-Stokes G, Mann J, Iliopoulos O. The impact of surgery on patients with Von Hippel-Lindau-associated tumors: an international patient survey. *Oncologist* 2025;30(9). DOI: 10.1093/oncolo/oyaf206
11. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med* 2021;385(22):2036-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2103425

Appendiks 1: Litteratursøk effekt og sikkerhet

Formål

MSD har gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) med formål å samle evidens fra publiserte kliniske studier og observasjonsstudier om effekt/effektivitet og sikkerhet av ulike strategier for behandling av VHL-assosiert RCC, CNS-hemangioblastom, eller pNET som ikke har metastasert. Videre var formålet å validere relevansen av å benytte VHL natural history studien (se kapittel 2.3) som ekstern kontrollarm i en evidenssyntese for å estimere relative effekt av belzutifan versus aktiv overvåking.

Kilder

Databaser (søk gjennomført 29. juli 2025):

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Registry of Controlled Trials

Videre ble det gjennomført manuelle søk i clinicaltrials.gov og publikasjoner fra gjennomførte konferanser de to siste årene (2023 – 2025) med formål om å identifisere studier som ikke var publisert.

Konferanser fra de 2 siste årene (2023-2025)

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- American Society of Clinical Oncology-Genitourinary Cancers (ASCO-GU)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

Søkestreng og søkestrategi er godt dokumentert.

Inklusjons og eksklusjonskriterier

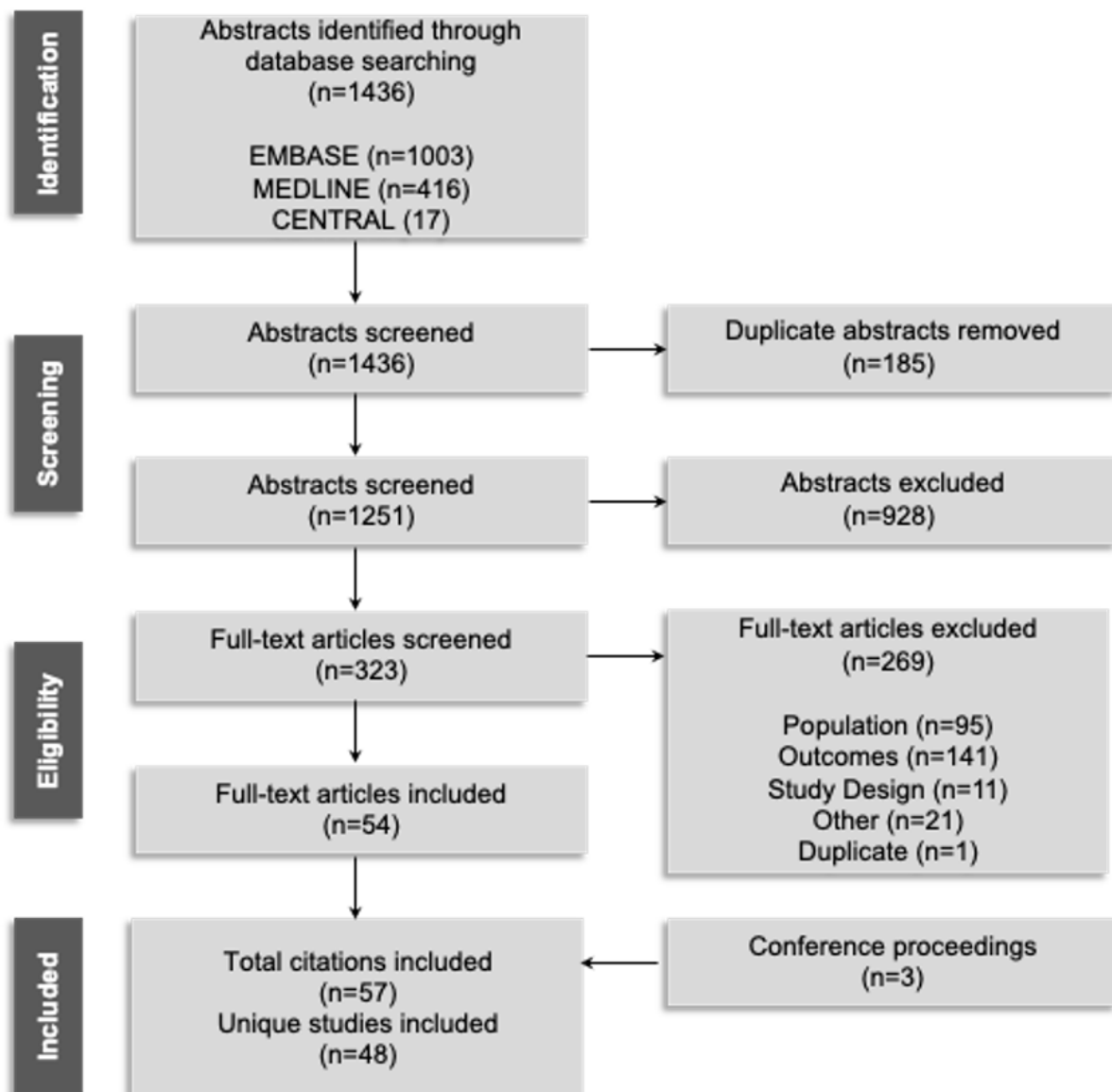
Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriterier anvendt for identifiserte publikasjoner.

Population	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	• Patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for associated ◦ Renal cell carcinoma (RCC) ◦ Central nervous system (CNS) hemangioblastomas ◦ Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)	• Patients with metastatic disease • Stage IV (M1)
Interventions	Any intervention studied in the population of interest including, but not limited to: • MK-6482 • Surgery	
Comparators	With respect to comparative evidence (e.g. randomized controlled trials [RCTs]), the following comparators are of interest: • Placebo or best supportive care • Any intervention of interest With respect to non-comparative evidence (e.g. 'single-arm' trials, observational cohorts), no comparator treatment is required	
Outcomes	• Objective response rate (ORR) • Duration of response (DOR) • Time to response (TTR) • Time to surgery (TTS) • Progression-free survival (PFS) • Overall survival (OS) • Drug-related adverse events (AEs)	

	• Grade 3-5 AEs (all, drug-related) • Discontinuation due to AE (DAEs) • Serious AEs (SAEs) • Surgical complications	
Time	Not applicable	
Study design	Inclusion criteria: • Randomized controlled trials (RCTs) • Controlled clinical trials • Non-randomized clinical trials, including single-arm prospective interventional trials • Prospective and retrospective cohort studies	Exclusion criteria: • Case-control studies • Case series / Case reports • Cross-sectional studies • Systematic reviews and meta-analyses
Other	Only studies published in English language will be included.	

Seleksjon av studier

To uavhengige personer gjennomgikk alle sammendrag og konferansebidrag identifisert gjennom søkene i henhold til PICOTS-kriteriene, med unntak av utfallskriteriene, som kun ble anvendt ved vurdering av fulltekstpublikasjoner. Studier som ble vurdert som kvalifiserte under gjennomgangen av sammendrag, ble deretter vurdert på nytt av de samme to personene gjennom gjennomgang av fulltekstartiklene. Studier som fortsatt oppfylte inklusjonskriteriene etter fulltekstgjennomgangen, ble deretter inkludert i dataekstraksjonen. I hver seleksjonsfase avstemte de uavhengige personene eventuelle uenigheter seg imellom. I tilfeller der uenighet mellom de to fagfellene ikke lot seg løse, ble en tredje person involvert for å oppnå konsensus. Årsaker for eksklusjon ble dokumentert.



Datauttrekk

To uavhengige personer ekstraherte data fra den endelige listen over inkluderte, kvalifiserte studier. Eventuelle avvik mellom dataene ekstrahert av de to personene ble løst ved å involvere en tredje person for å oppnå konsensus. Det ble trukket ut informasjon om studiedesign, karakteristika ved intervensjonen, pasient-/deltakerkarakteristika ved baseline/studiestart, og utfallsmål.

Kvalitetssikring:

Kvaliteten på de selekterte studiene fra litteratursøket ble vurdert vha Cochrane-samarbeidets risiko-for-bias-verktøy (RoB) og Newcastle–Ottawa-skalaen.

Resultater:

Studieseleksjon:

Seleksjonsprosessen for å identifisere studier av interesse er oppsummert i et PRISMA-flytskjema (figur 1). Totalt ble 1436 referanser identifisert gjennom søk i bibliografiske databaser. Etter ekskludering av 185 duplikater ble totalt 1251 referanser screenet. Dette resulterte i identifisering av 323 referanser som var kvalifisert for fulltekstgjennomgang. Av de 323 fulltekstartiklene som ble vurdert, ble 267 ekskludert: 95 på grunn av en populasjon som ikke var av interesse; 11 på grunn av

studiedesign som ikke var av interesse; 141 på grunn av manglende utfall av interesse og 21 av andre årsaker. Basert på søk i konferanser, ble tre studier identifisert. Totalt resulterte den systematiske litteraturgjennomgangen i 57 referanser, som representerer 48 unike studier. Av disse 57 referansene var 11 enarmede kliniske studier, mens resten var prospektive og retrospektive observasjonsstudier.

Appendiks 2: Relevante pågående studier for belzutifan

Tabellen nedenfor presenterer en oversikt over kohort B1 i den pågående studien LiteSpark-015 (MK-64082-015), en ukontrollert fase II-studie som evaluerer effekt og sikkerhet av belzutifan i pasienter med svulster assosiert med von Hippel–Lindaus sykdom som har minst én målbar RCC-, pNET- eller feokromocytom/paragangliom-tumor (PPGL)

Litespark-015 kohort B1	
Studie ID (NCT nummer)	LiteSpark (LS)-015 (NCT04924075)
Studie design	Åpen, ikke-randomisert, enarmet fase II studie
Studielokasjoner	Australia, Canada, Chile, Kina, Danmark, Frankrike, Tyskland, Ungarn, Israel, Italia, Japan, Sør-Korea, Nederland, Norge, Portugal, Den russiske føderasjon, Singapore, Spania, Sverige, Tyrkia, Storbritannia, USA
Populasjon	Pasienter med VHL-sykdom med assosierte tumorer (kohort B1) Viktigste inklusjonskriterier: • ≥ 18 år med VHL diagnose basert på gentest (kimlinje) og/eller klinisk diagnose • Forventet levetid mer enn 3 måneder Viktigste eksklusjonskriterier: • Annen malignitet • Tidligere behandling med kjemoterapi, målrettet terapi, biologiske Legemidler eller annen utprøvende behandling innen de siste 4 ukene før første dose med intervensjonen
Intervensjon	Belzutifan
Komparator	Ingen, enarmet studie
Primært endepunkt	ORR
Sekundære endepunkter	DOR, TTR, disease control rate (DCR), PFS, OS, adverse events (safety)
Datakutt	Primært datakutt: 23. mai 2024
Estimert sluttdato for studie	4. juni 2029
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, men MSD er pålagt som en av betingelsene for aktuell MT å rapportere resultater fra kohort B fra studien. Foreløpig er det bare publisert preliminære resultater fra 23 kinesiske deltagere i studien.

Appendiks 3: Evidenssyntese

Formål:

Formålet med evidenssyntesen/MAIC analysen var ifølge MSD å sammenligne resultatene fra den enarmede fase II-studien LITESPARK-004 og generere sentrale parametere for å informere komparatorarmen i kostnadseffektivitetsmodellen.

Utfallsmål av interesse for analysen var: Transition probabilities (pre-surgery → 1st surgery, pre-surgery → metastatic disease, pre-surgery → death), Incidence rates of non-RCC VHL-related surgeries. Distribution of metastatic disease by tumour origin.

Kilder:

Evidenssyntesen tar utgangspunkt i LITESPARK-004 studien og VHL NH-studien.

Sammenligning av inkluderte studier:

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. Ved uankrede indirekte sammenlikninger, er evidensen ikke randomisert og det er absolutte utfall (ikke relative) som sammenliknes. Slike analyser krever derfor at alle prognostiske faktorer i tillegg til alle effektmodifiserende faktorer er kontrollert og justert for. I DMPS retningslinjer er det et krav om at studeer som legges til grunn for indirekte sammenlikninger skal DMP har oppsummert studiedesign i de inkluderte studiene og vurdert hvilken betydning forskjeller kan ha for en indirekte sammenlikning, se Tabell 1. Tabell 2 oppsummerer pasientkarakteristikker ved baseline i de inkluderte studiene. DMPs totale vurdering av MAIC-analysen og resultater av denne er beskrevet i avsnitt 2.3

Tabell 1: Sammenligning av studier inkludert i evidenssyntesen

	Belzutifan, LITESPARK-004 (N=61)	Aktiv overvåking, VHL NH- studien (N=260)	Betydning for indirekte sammenlikning
Studiedesign	Prospektiv, enarmet, åpen, fase II studie	Ikke-intervensjonell, observasjonsstudie	Ulike studiedesign
Analysepopulasjon, antall pasienter	Voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC. Pasientene kan også ha assosiert CNS-Hb og/eller pNET N=61 3 delvis overlappende kohorter: - VHL-RCC kohort: pasienter med ≥ 1 assosiert, lokalisert, målbar RCC ≤ 3 cm (N=61) - VHL-CNS Hb kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 CNS Hb bekreftet og målbar ved inklusjon (N=50) - VHL-pNET kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 pNET bekreftet og målbar ved	Voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom med assosiert RCC. Pasientene kan også ha assosiert CNS-Hb og/eller pNET N=260 Tre (delvis overlappende) kohorter: - VHL-RCC kohort: pasienter med ≥ 1 assosiert, lokalisert, målbar RCC ≤ 3 cm påvist på pasientens indekssdato* (N=260) - VHL-CNS Hb kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 CNS Hb <u>på eller før</u> pasientens indekssdato (N=228) - VHL-pNET kohort (sub-kohort av VHL-RCC kohort): Pasienter med ≥ 1 pNET <u>på eller før</u> pasientens indekssdato (N=94)	Det er ikke mulig å gjøre sammenlikninger mellom VHL-CNS-Hb og VHL-pNET kohortene i studiene da dataene fra VHL Natural history studien ikke inneholder informasjon om pasientene hadde hhv CNS-Hb og/eller pNETs på pasientens indekssdato (dvs. at pasientene i CNS-Hb og pNET kohortene i VHL natural history studien ble allokert til kohortene basert på informasjon om tidligere historie med CNS-Hb og/eller pNET

	inkludering i studien (N=22)		
Inklusjonskriterier	- Voksne pasienter (≥ 18 år) diagnostisert med VHL-sykdom basert påvist kimlinje- endring i VHL genet - Minst en målbar, solid RCC svulst og ingen RCC svulst større enn 3 cm som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon. Pasientene kan ha svulster assosiert med VHL-sykdom i andre organsystemer. - ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0 to 1. - Adekvate organfunksjoner (kilde: studieprotokoll LITESPARK-004)	- Pasienter behandlet ved NCI med VHL-syndrom som er bosatt i USA eller Canada. - Pasienter med ≥ 1 solid nyresvulst identifisert og målt i løpet av studieperioden (31. juli 2004 til 30. juni 2020). - Pasienter med diagnosen VHL-syndrom basert på en kimbanemutasjon i VHL-genet. (se skjematisk fremstilling av seleksjonsprosessen for pasienter til VHL Natural history studien under)	Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er ulikt formulert slik at det er usikkert om de samme pasientene selekteres i de to studiene. Dette gjelder særlig: - Kriteriene relatert til behov for umiddelbar kirurgisk behandling for kreftsykdom inkludert VHL-sykdom: Seleksjonskriteriene for LITESPARK-004 studien uttrykker eksplisitt at pasienter med nyresvulster ≥ 3 cm og pasienter med umiddelbart behov for kirurgisk behandling for kreftsykdom (inkludert VHL-sykdom), eller pasienter som har hatt slik behandling inntil 4 uker før innrulling i studien skal ekskluderes fra studien. Seleksjonskriteriene for VHL Natural history studien presiserer utelukkende at dersom den største solide nyresvulsten på pasientens indekssdato er ≥ 30 millimeter (mm), skal pasienten ekskluderes dersom en nyrekirurgisk prosedyre med terapeutisk hensikt gjennomført innen 60 dager på eller etter indekssdato. - Seleksjonskriteriene for VHL Natural history studien omfatter ikke spesifikke krav knyttet til ECOG status og organfunksjoner
Eksklusjonskriterier	- Tidligere behandling med belzutifan eller annen HIF-2α hemmer - Tidligere systemisk kreftbehandling (inkluderer ant-VEGF behandling og utprøvende kreftbehandling) - Strålebehandling innen 4 uker før innrulling i studien - Kirurgisk prosedyre for VHL sykdom eller annen kirurgisk prosedyre innen 4 uker før innrulling i studien - Umiddelbart behov for kreftbehandling med kirurgi - Sykdomshistorie inkluderer metastatisk sykdom (Kilde: studieprotokoll LITESPARK-004 (11))	- Pasienter som har gjennomgått en nyreprosedyre innen 30 dager på eller før pasientens indekssdato - Pasienter hvis siste oppfølgingsdato var på eller før pasientens indekssdato - Hvis den største solide nyresvulsten på pasientens indekssdato er ≥ 30 millimeter (mm), ekskluderes pasienter som har gjennomgått en nyrekirurgisk prosedyre med terapeutisk hensikt innen 60 dager på eller etter indekssdato - Pasienter som har mottatt behandling med belzutifan eller en annen hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2α)-hemmer når som helst før pasientens indekssdato - Pasienter som har mottatt systemisk onkologisk eller eksperimentell	

			behandling når som helst før pasientens indeksdato Pasienter med bevis på VHL-sykdomsrelatert metastatisk sykdom før pasientens indeksdato (se skjematisk fremstilling av seleksjonsprosessen for pasienter til VHL Natural history studien under)	
Utfallsmål	Primær	For VHL-RCC kohorten: ORR	Time to first surgery, incidence of non-RCC VHL-related surgeries, metastases, and death	Innsendelsen inkluderer ikke en fullstendig presentasjon av alle endepunktene i VHL natural history studien, kun de som MSD har lagt til grunn for estimering av parametere i den HØ modellen. TTS er felles utfallsmål i begge studiene, men metastaser og død er ikke oppgitt som endepunkter i LITESPARK-004 studien (ref. LITESPARK-004 studieprotokoll (11))
	Sekundære	- For VHL-RCC kohorten: DOR, TTR, PFS, og TTS - ORR, DOR, TTR, PFS, og TTS for non-RCC svulster assosiert med VHL sykdom i individuelle organsystemer - AEs	- Distribution of metastatic events by primary tumour - incidence/distribution of non-primary VHL-related surgeries	
Kriterier for vurdering av tumorrespons		RECIST 1.1 vurdert av IRC for hvert organsystem affisert av VHL sykdom	RECIST 1.1 vurdert av IRC for hvert organsystem affisert av VHL sykdom (Kilde: EPAR)	Sammenlignbare
Tidspunkter for tumor vurdering/klinisk vurdering i studieperioden og oppfølgingsperioden		Dag 1, uke 9, 13, 17, 21 og 25. deretter hver 12 uke for minimum 3 år fra start på behandling, deretter hver 24 uke.	Ikke oppgitt	Ikke sammenlignbart
Type kirurgiske prosedyrer lagt til grunn for endepunktet «Tid-til-kirurgi»		Any tumour-reducing intervention including partial nephrectomy, radical nephrectomy, ablative procedure (e.g., cryoablation, thermal ablation, radioablation), and tumour-debulking surgeries, but excluding radiation therapy	Complete nephrectomy (bilateral, left, right), partial nephrectomy (bilateral, left, right), ablation (not otherwise specified), microwave ablation, radiofrequency ablation, cryotherapy, renography, resection, surgery (not otherwise specified), and other-cyst removal	
Studieperiode		Pasientene ble innrullert i studien i perioden 31. mai 2018 til 29. mars 2019. Studien er pågående	Juni 2004 – juni 2020	Pasientene i VHL Natural history studien ble inkludert i studien over en periode som ligger lengre tilbake i tid og strekker seg over et lengre tidsintervall en LITESPARK-004 studien. Det kan ikke utelukkes at pasientene i VHL Natural history studien har fått dårligere

			oppfølging sammenlignet med pasientene LITESPARK-004 studien fordi det i de senere årene har blitt utviklet mer strukturerte prosesser for oppfølging av pasienter med VHL sykdom, og bildediagnostiske verktøy og kirurgiske protokoller/prosedyrer er blitt bedre over tid.
Oppfølgingstid	Pasientene ble fulgt fra første dose belzutifan til siste tidspunkt for klinisk oppfølging, eller tidspunkt for død. Median oppfølgingstid (datakutt 1. april 2024): 61,8 måneder (spredning 4,2 til 70,1 måneder)	Pasientene ble fulgt fra pasientens indeksdato date, dvs datoen da første målbar RCC ble påvist i løpet av studieperioden, til tidspunktet for siste kliniske oppfølging eller tidspunkt for død.	Ikke sammenlignbart. «baseline»

* "Patient level-index date" tilsvarer datoen da første målbar RCC ble påvist i løpet av studieperioden.

Tabell 2 Sammenligning av pasientkarakteristika ved baseline for pasienter inkludert LITESPARK-004 studien og i VHL Natural history kohorten før justering

		LITESPARK-004 (N=61)	VHL-Natural history kohorten (N=260)
Alder, median		41,0 (intervall 19,0 – 66,0)	42,1 (std 12,3)
Kjønn, n (%)	Menn	32 (52)	140 (54)
	kvinner	29 (48)	120 (46)
Etnisitet, n (%)	spansktalende eller latinamerikansk	6 (10)	Ikke tilgjengelig
	Ikke- spansktalende eller latinamerikansk	54 (89)	
	Ukjent	1 (2)	
Rase, n (%)	Hvit	55 (90)	Ikke tilgjengelig
	Annet	4 (7)	
	Ukjent	2 (3)	
ECOG, n (%)	0	50 (82)	Ikke tilgjengelig
	1	10 (16)	
	2	1 (2)	
Subtype VHL sykdom, n (%)	1	51 (84)	Ikke tilgjengelig
	2A	2 (3)	
	2B	6 (10)	
	2C	0 (0)	
Antall pasienter med tidligere kirurgiske prosedyrer for VHL sykdom, n (%)	med ≥1 prosedyre	59 (97)	Ikke oppgitt
	For RCC	47 (77)	
	For pankreatiske lesjoner (ink. pNET)	9 (15)	
	For CNS-Hb	46 (75)	
	For retinale-Hb	26 (43)	
Antall kirurgiske inngrep med terapeutisk hensikt, gjennomsnitt (std)		2,4 (1,6)	1,4 (1,5)
Antall pasienter med ikke-RCC neoplasmer pr. IRC, n (%)	pNETs	22 (36)	
	CNS-Hb	50 (82)	
	Retinale Hb	14 (23)	
Størrelse på target lesjon, mm	RCC	22 (18-27)	21 (std 1,0)
	CNS-Hb	17 (12-28)	
	pNET	19 (15-22)	

RCC=renal cell carcinoma, CNS= sentralnervesystemet, Hb= hemangioblastomer, Std= standardavvik,

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt én medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Denne har bistått DMP med avklaringer rundt pasientpopulasjonen, dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Den medisinske fageksperten har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra den medisinske fageksperten utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

MSD har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken.
MSD har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.