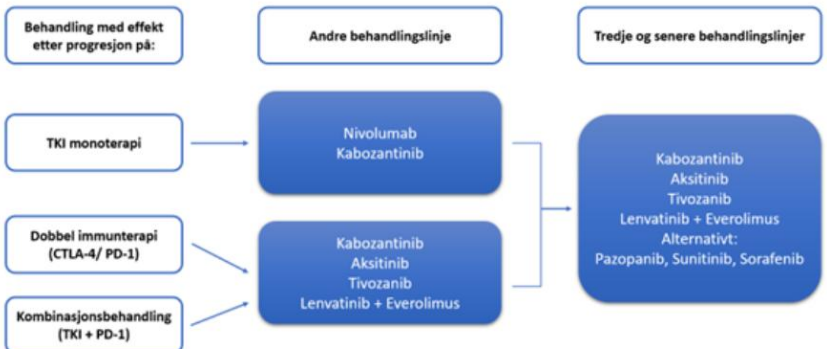


Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_049
Handelsnavn (virkestoff)	Welireg (belzutifan)
Virkningsmekanisme	Belzutifan er en selektiv hemmer av hypoksi-induserbar faktor 2 alfa (HIF-2α). Under normale fysiologiske forhold binder HIF-2α seg til VHL- proteinet og brytes ned. Ved mangel på funksjonelt VHL-protein kan HIF-2α danne et transkripsjonskompleks med HIF-1β som bidrar til overekspresjon av gener assosiert med celleproliferasjon, angiogenese og tumorvekst ¹ . Belzutifan blokkerer dannelsen av HIF-2α/ HIF-1β transkripsjonskomplekset og hemmer dermed intracellulære signalmekanismer som ellers fremmer tumorprogresjon ¹ .
Regulatorisk status	Belzutifan er et nytt virkestoff som har betinget MT for anmodet indikasjon. Dato for MT var 12.02.2025². MT ble innvilget på basis av effekt og sikkerhetsdata fra studie MK-6482-005, en multisenter, åpen, fase 3 studie som inkluderte 746 pasienter i 2. -4. behandlingslinje med inoperabel, lokalt avansert eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom (ccRCC) som hadde progrediert etter behandling med både en PD-(L)1-hemmer og en VEGFR-TKI (gitt sekvensielt eller i kombinasjon). Pasientene i studien ble randomisert 1:1 til behandling med 120 mg belzutifan en gang daglig eller 10 mg everolimus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet³. MT ble ikke innvilget for belzutifan som 2.linjebehandling. Belzutifan har også betinget MT som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert RCC, hemangioblastomer i sentralnervesystemet eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen, og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.
Aktuell indikasjon	Belzutifan er indisert 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. ⁴ .
Dosering	Anbefalt dose er 120 mg belzutifan (tre 40 mg tabletter til oralt bruk) administrert én gang daglig til samme tid hver dag. Det anbefales at behandling fortsetter inntil sykdomsprogresjon eller at uakseptabel toksisitet oppstår ⁴ .
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	MSD (Norge) AS
Bakgrunn	Det registreres om lag 900 nye tilfeller av nyrecellekarsinom årlig i Norge, og rundt 120 pasienter har metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet. Rundt 20 % får tilbakefall etter førstelinjebehandling⁵. ccRCC er den største undergruppen av nyrecellekarsinomer og representerer rundt 70-80 % av alle tilfellene⁶. Mutasjoner i VHL genet forekommer hyppig i ccRCC og medfører tap av kontroll over transkripsjonsfaktoren HIF-2α som igjen fører til økt transkripsjon av gener som fremmer tumorvekst⁶. Medikamentell behandling av pasienter med avansert RCC (dvs inoperabel, lokal avansert eller metastatisk RCC) inkludert ccRCC, er angitt i Nasjonalt handlingsprogram for nyrekreft (sist oppdatert september 2024)⁷. Behandling i 1. linje inkluderer medikamenter fra

	flere legemiddelgrupper inkludert immunterapi, tyrosinkinasehemmere (TKler) og mTOR hemmere som kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon avhengig av sykdomsutbredelse og risikogruppe. Behandling i senere linjer avhenger av hva som ble benyttet i første linje (se figur under fra avsnitt 9.4 i handlingsprogrammet). Everolimus som monoterapi i senere behandlingslinjer nevnes i handlingsprogrammet som et behandlingsvalg i enkelte tilfeller, men det påpekes at flere studier har vist bedre effekt av TKI monoterapi sammenlignet med everolimus. Lenvatinib pluss everolimus, som er anbefalt i ESMO sine retningslinjer, nevnes også i handlingsprogrammet som et mulig behandlingsalternativ i senere linjer, men for å benytte denne kombinasjonen i Norge må det søkes til fagdirektør.  Figur 9.3: Oversikt over medikamenter som i studier har vist effekt i senere linjer. Egenprodusert.
Preliminær PICO¹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon I: Belzutifan dosert og administrert i hht godkjent preparatomtale. C: Dagens standardbehandling. I henhold til handlingsprogrammet og innspill fra medisinske fageksperter til anmodningen, er dette sannsynligvis en TKI som ikke er benyttet i tidligere behandlingslinje. Everolimus kan være et mulig behandlingsvalg i enkelte tilfeller. O: Overlevelse, progresjonsfri overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Den kliniske studien som ligger til grunn for MT er en randomisert, kontrollert, fase III-studie, med relevante endepunkter. PFS og OS var delt primært endepunkt i studie MK-6482-005³. Informasjon om helserelatert livskvalitet hos pasientene i studien ble innhentet bl. a ved bruk av verktøyene EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L. Komparator i studien, everolimus, kan være en av flere relevante komparatorer for en metodevurdering. En medisinsk fagekspert har gitt innspill om at det ikke er etablert standardbehandling for aktuell pasientgruppe i 3. linje. Pasientene får vanligvis en TKI som ikke har vært benyttet i tidligere behandlingslinjer, som f.eks. aksitinib, og everolimus brukes i mindre grad i dag. En annen medisinsk fagekspert gir innspill om at everolimus anses som et relevant sammenligningsalternativ.

	Det ble bestilt en metodevurdering av everolimus i avansert nyrecellekarsinom i 2017 (ID2017_045), men firma har ikke levert dokumentasjon.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å belyse prioriteringskriteriene ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering (kostnad-nytte analyse). Leverandør oppfordres til å avtale et formøte med DMP i forkant av innsendelse av dokumentasjon.

Versjonslogg*

Dato	Hva
09.09.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonssordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

1) [Welireg, INN - belzutifan](#)

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

3) [Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma](#)

4) [WELIREG, INN-belzutifan](#)

5) <https://www.fhi.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/inspire/inspire-kidney-cancer-2023.pdf>

6) [Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer - ScienceDirect](#)

7) [Nyrekreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)