



# Belzutifan (Welireg) vid von Hippel-Lindaus sjukdom

Tidig bedömningsrapport 2024-05-03

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Belzutifan (Welireg)
Nyhetsbeskrivning	Första hämmaren av hypoxi-inducerbar faktor (HIF-hämmare).
Klassificering	ATC-kod: L01XX74
Företag	MSD
Indikation, förväntad	Behandling av von Hippel-Lindaus sjukdom med associerad njurcellscancer, hemangioblastom i centrala nervsystemet eller neuroendokrina tumörer (pNET).
Verkningsmekanism	Patienter med VHL har en ökad mängd HIF till följd av patogena varianter av VHL-proteinet. En ökad mängd HIF är förknippad med tumörer. Hämmning av HIF subenhet 2 $\alpha$ (HIF-2 $\alpha$ ) minskade tumörtillväxten i prekliniska studier.
Dosering, förväntad	120 mg en gång dagligen till sjukdomsprogress.
Administreringsätt	Peroralt
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023–11 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: slutet av 2024 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA
Berörd vårdverksamhet	Onkologer inom slutenvård
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. I USA, där preparatet är godkänt, anger webbsidan <a href="http://www.drugs.com">www.drugs.com</a> att kostnaden för 90 tabletter belzutifan à 40 mg är 31 242,85 USD. Med en växelkurs på 9,96 SEK/USD motsvarar detta 311 179 SEK per patient och månad.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Revision av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt.
Sjukdomen	
Förekomst	Antal patienter aktuella för behandlingen: I Europa uppskattas runt en till nio individer per 100 000 invånare bära på genmutationen som orsakar VHL, vilket skulle innebära att mellan 100 och 900 personer i Sverige bär på VHL-genmutationen.[1] Av dessa kan 90–810 vara drabbade av sjukdomen då genomslagskraften för mutationen är över 90 procent.[1] Bland



Sjukdomen	
	<p>patienter med VHL utvecklar runt 70 procent njurcancer, 60–80 procent hemangioblastom i centrala nervsystemet och 9–17 procent pNET.[2, 3]</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p>VHL är en autosomalt ärftlig sjukdom som till följd av mutationer i tumörsuppressorgenen VHL, medför en kraftigt ökad risk att utveckla tumörer (benigna eller maligna) och vätskefyllda blåsor i olika delar av kroppen.[1]. Symptomen som ofta kommer i 25–35 årsåldern, ökar med åldern. Symptomen beror på var tumören sitter och vid vilken ålder den uppkommer. Vid 50-årsåldern har 95 procent av patienterna utvecklat något eller några symptom. Även barn kan få tumörer.[1]</p> <p>Tumörer som vanligen förknippas med VHL är hemangioblastom i lillhjärnan, hjärnstammen, ryggmärgen och i ögats näthinna.[1] Även tumörer i innerörat, njurcancer, feokromocytom och endokrina pankreastumörer kan utvecklas vid sjukdomen.[1] Även om prognosen är god vid tidigt upptäckta och kirurgiskt behandlade tumörer, så kan tumörerna i sin tur leda till morbiditet i form av till exempel synpåverkan eller neurologiska besvär.[4] Patienter med VHL behöver ofta genomgå flera operationer och behandlingar under sin livstid, vilket har förbättrat prognosen och minskat risken för förtida död till följd av maligna tumörer.[1]</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Patienter med mutationer i VHL-genen erbjuds ett årligt kontrollprogram för att upptäcka och följa eller behandla tumörer. Kontrollprogrammet omfattar bland annat läkarbesök, undersökning av CNS med MR, undersökning av näthinna, undersökning av njurarna, binjurarna och bukspottkörteln med ultraljud eller MR samt vid behov audiometri och skintigrafi.[1] Samtliga tumörer som orsakas av VHL kan vanligen behandlas kirurgiskt.[1]</p> <p>Vid njurtumörer som är större än tre centimeter görs partiell nefrektomi eller radioablation för att spara njurvävnad och undvika framtida dialys.[1] Enstaka patienter behöver så småningom dialys eller njurtransplantation.[1]</p> <p><b>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:</b> Socialstyrelsens kunskapsstöd om Sällsynta tillstånd – von Hippel-Lindaus sjukdom Ursprungligen publicerad 1999, senast reviderad 2017-06-08 <a href="https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/von-hippel-lindaus-sjukdom/">https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/von-hippel-lindaus-sjukdom/</a></p>

Vetenskaplig dokumentation	
	<b>LITESPARK-004 NCT03401788 [2, 5]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas II, okontrollerad, öppen multicenterstudie
<b>Status</b>	Pågående (beräknat studieavslut 2026-03-29)
<b>Antal patienter</b>	61 (48 % kvinnor)
<b>Patientpopulation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• von Hippel Lindaus sjukdom på basen av en germinalcellsmutation</li> <li>• Minst en njurcellstumör och ej behov av omedelbar kirurgisk åtgärd</li> </ul>
Inklusion, urval	
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidigare behandling med belzutifan eller annan HIF-2<math>\alpha</math>-hämmare</li> <li>• Systemisk cancerbehandling</li> <li>• Behov av omedelbar kirurgisk tumörbehandling</li> <li>• Metastatisk sjukdom</li> </ul>
<b>Interventionsbehandling</b>	Belzutifan 120 mg (tre tabletter à 40 mg) per os en gång dagligen tills sjukdomsprogression eller icke-tolererbar toxicitet.
<b>Jämförelsearm</b>	Saknas
<b>Resultat</b>	<b>Objektiv responskvot (ORR) med belzutifan vid njurcellscancer (n=61) medianuppföljningstid 21,8 månader</b>
Primär utfallsvariabel	<p>ORR: 49 % (95% KI: 36–62)</p> <p>Komplett respons (CR): 0 % (0/61)</p> <p>Partiell respons (PR): 49 % (30/61)</p>
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p><b>Objektiv responskvot (ORR) med belzutifan vid övriga tumörer efter 21,8 månader</b></p> <p><b>Pankreastumörer (n=61)</b></p> <p>ORR: 77 % (95% KI: 65–87)</p> <p>CR: 10 % (6/61)</p> <p>PR: 67 % (41/61)</p> <p>CNS hemangioblastom (n=50)</p> <p>ORR: 30 % (95% KI: 18–45)</p> <p>CR: 6 % (3/50)</p> <p>PR: 24 % (12/50)</p> <p><u>Analys avseende njurcellscancer</u></p> <p><b>Andel patienter med progressionsfri överlevnad (PFS) efter ca 22–24 månader</b></p> <p>96 % (95 % KI: 87–99 %)</p>



Vetenskaplig dokumentation	
	<p><b>Tid till respons (TTR)</b> 8,2 månader (intervall 2,7–19,1 månader)</p> <p><u>Analys avseende övriga tumörer efter 22–24 månader:</u> Samtliga pankreastumörer: <b>Tid till respons (TTR)</b> 8,4 månader (intervall 2,5–19,1 månader)</p> <p>CNS hemangioblastom: <b>Tid till respons (TTR)</b> 5,5 månader (intervall 2,5–16,4 månader)</p>
<b>Säkerhet</b>	<p><b>Dödsfall</b> 1 dödsfall till följd av fentanylintoxikation.</p> <p><b>Allvarliga biverkningar (AE, tabell 2 och 3)[2]</b> Grad 3–5: 33 %</p> <p>Grad 3 hos säkerhetspopulationen: Anemi: 8 % Hypertension: 8 % Trötthet: 5 %</p> <p><b>Studieavbrott</b> 3 %</p> <p><b>Studieavbrott pga. biverkningar</b> 2 %</p>

DOR: duration of response, KI: konfidensintervall, HIF-2 $\alpha$ : hypoxi-inducerbar faktor 2 $\alpha$ , PFS: progress free survival, Säkerhetspopulation: alla som fått minst en dos läkemedel

<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	I artikeln med den publicerade studien NCT03401788 [2] skiljer sig uppgifterna i löpande text från uppgifterna i tabell 2 avseende hur många patienter som hade progressiv sjukdom. I löpande text uppges tre patienter ha fått progressiv sjukdom, medan det i tabell 2 rapporteras att inga patienter fick progressiv sjukdom.  Data för responsduration är ofullständigt rapporterad i studien NCT03401788.
---	--

## Pipeline

<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	Enligt databasen Clinicaltrials.gov 2024-03-12 studeras två läkemedel i fas II-studier vid indikationen VHL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanibhydroklorid, (M.D. Anderson Cancer Center), NCT01436227</li> <li>• PT2385 (Peloton Therapeutics, Inc., Merck &amp; Co., Inc.), NCT03108066</li> </ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	Företaget har samtidigt med ansökan om aktuell indikation även ansökt om marknadsföringsgodkännande för <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandling av avancerad njurcellscancer efter progression på behandling med både PD-1/PD-L1 och VEGF-tyrosinkinashämmare (LITESPARK-005 [NCT04195750] se nedan under rubriken "Övrigt" om studien)</li> </ul> Pågående studier inom EU: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fas II-prövningen LITESPARK-016 (NCT04976634) i kombination med pembrolizumab och lenvatinib vid flera solida tumörer såsom hepatocellulärt carcinom, kolorektalcancer, pankreatiskt duktalt adenokarcinom, gallvägscancer, endometrieccancer och skivepitelcancer i esofagus</li> </ul>

## Övrigt

Belzutifan blev godkänt av FDA i december 2023 även för indikationen avancerad njurcellscancer på basen av studien LITESPARK-005 (NCT04195750), en öppen, randomiserad prövning bland 746 patienter med icke-resekerbar lokalt avancerad eller metastaserad klarcellscancer i njuren, hos patienter med sjukdomsprogression efter behandling med både PD-1/PD-L1 och VEGF-tyrosinkinashämmare.

## Författare

### Isabella Ekheden

Medicine doktor, specialistläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Region Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

## Referenser

1. Socialstyrelsen Sällsynta hälsotillstånd. *von Hippel-Lindaus sjukdom*. 2017-06-08 [cited 2024-03-01]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/von-hippel-lindaus-sjukdom/>.
2. Jonasch, E., et al., *Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease*. N Engl J Med, 2021. **385**(22): p. 2036-2046.



3. Else, T., et al., *Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study*. Clin Cancer Res, 2024.
4. Neurologi i Sverige. *von Hippel-Lindaus sjukdom – kontroll förlänger livet*. 2016 [cited 2024-03-12]; Available from: <https://www.neurologiisverige.se/wp-content/uploads/2016/12/Vonhippel.pdf>.
5. Clinicaltrials.gov. *NCT03401788 A Phase 2 Study of Belzutifan (PT2977, MK-6482) for the Treatment of Von Hippel Lindau (VHL) Disease-Associated Renal Cell Carcinoma (RCC) (MK-6482-004)* 2024-02-20 [cited 2024-02-27]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401788?term=NCT03401788&rank=1>.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgroup.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinators Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne

---