

Décision n° 2025.0149/DC/SEM du 19 juin 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WELIREG (belzutifan)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 juin 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité WELIREG (belzutifan) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité WELIREG (belzutifan), reçue le 14 février 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 mars 2025 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 22 mai et 4 juin 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 22 mai et 6 juin ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 6 mars 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juin 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament WELIREG (belzutifan), dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) engage le pronostic vital et altère la qualité de vie des patients. Sa prévalence est estimée à 1/53 000. L'incidence des CCR atteint environ 70 % à 60 ans chez les patients atteints de la maladie de VHL. Environ 60 à 80 % des patients atteints de la maladie de VHL développent des hémangioblastomes du SNC. Enfin, dans 7 à 12 % des cas, les patients atteints de la maladie de VHL développent des TNEp. Du fait de localisations variées, la prise en charge de la maladie de VHL est multidisciplinaire. Les tumeurs associées à la maladie de VHL peuvent être associées à une morbidité et une mortalité non négligeable liées à l'effet de masse entraîné par la progression tumorale, aux localisations viscérales (notamment adénocarcinomes rénaux à cellules claires) ou encore aux interventions répétées particulièrement neurologiques ou viscérales avec des retentissements sur la qualité de vie des patients.

- Il n'existe pas de traitement approprié car aucune alternative thérapeutique n'est disponible pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un CCR, des hémangioblastomes du SNC ou des TNEp, localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients. Il est observé dans les études de phase II non comparatives une proportion élevée de patients en réponse globale : dans l'étude LITESPARK-004, la proportion de patients en réponse globale a été de 67,2 % (IC95% [54,0 ; 78,7]) pour le VHL- RCC (n = 61), de 48,0 % (IC95% [33,7 ; 62,6]) pour VHL- SNC (n = 50), et de 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) pour VHL- TNEp (n = 22). Dans la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015, la proportion de patients en réponse globale a été de 83,3 % (IC95% [58,6 ; 96,4]) pour VHL- RCC (n = 18), de 60,0 % (IC95% [26,2 ; 87,8]) pour VHL- SNC (n = 10), et de 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) pour VHL- TNEp (n = 12). Bien qu'aucune donnée clinique comparative ne soit disponible, le médicament dispose d'un plan développement jugé adapté étayant la présomption d'un bénéfice pour les patients au regard de l'absence d'alternative thérapeutique disponible lorsque les interventions chirurgicales sont jugées inadaptées et de l'évolution naturelle de la maladie impliquant des tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée et d'évolution très variable. Il est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

WELIREG (belzutifan) – 40 mg
Comprimés pelliculés
Flacon de 90 - CIP : 3400959006479
Boîte de 30 – 3400930309025
Boîte de 90 (3 x 30) - CIP : 3400930309032

du laboratoire MSD France

dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrinespancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 juin 2025.

Pour le collège :
La présidente de séance,
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

belzutifan

WELIREG 40 mg,

comprimé pelliculé

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025

- Maladie de von Hippel-Lindau
- Adulte
- Hôpital

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la maladie de VHL est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Sa prévalence est estimée à 1/53 000 et son incidence annuelle à la naissance à 1/36 000. L'incidence des CCR atteint environ 70 % à 60 ans¹ chez les patients atteints de la maladie de VHL. 60 à 80 % des patients atteints de la maladie de VHL développent des hémangioblastomes du SNC^{1,2}. Enfin, dans 7 à 12 % des cas, les patients atteints de la maladie de VHL développent des tumeurs neuroendocrines pancréatiques². Du fait de localisations variées la prise en charge de la maladie de VHL est multidisciplinaire. Les tumeurs associées à la maladie de VHL peuvent être associées à une morbidité et une mortalité non négligeables liées à l'effet de masse associé à la progression tumorale (vitesse de progression variable), aux localisations viscérales (notamment adénocarcinomes rénaux à cellules claires) ou encore aux interventions répétées particulièrement neurologiques ou viscérales³ avec retentissement sur la qualité de vie des patients.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique n'est disponible pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

¹ Verkarre, Virginie, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, et Stéphane Richard. « Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020 ». *Annales de Pathologie, Les prédispositions héréditaires aux tumeurs*, 40, n° 2 (1 avril 2020): 148-67. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.02.022>.

² Tirosh A, Sadowski SM, Linehan WM, Libutti SK, Patel D, Nilubol N, et al. Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel-Lindau Disease. *JAMA Oncol.* 1 janv 2018;4(1):124.

³ Sankaredja J, Brac B, Thines L, Baroncini M, Zairi F, Cardot-Bauters C, et al. Épidémiologie, traitement et suivi des hémangioblastomes du système nerveux central dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau. *Revue Neurologique.* avr 2014;170(4):288-96.

WELIREG (belzutifan) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans la mesure où les études de phase II non comparatives ont montré :
 - dans l'étude LITESPARK-004, la proportion de patients en réponse globale a été : VHL- RCC (n = 61) : 67,2 % (IC95% [54,0 ; 78,7]) et VHL- SNC (n = 50) et VHL- TNEp (n = 22) respectivement 48,0 % (IC95% [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) ;
 - dans la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015, la proportion de patients en réponse globale a été : VHL- RCC (n = 18) : 83,3 % (IC95% [58,6 ; 96,4]), VHL- SNC (n = 10) : 60,0 % (IC95% [26,2 ; 87,8]) et VHL- TNEp (n = 12) 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) ;
- bien qu'aucune donnée clinique comparative ne soit disponible, le médicament dispose d'un plan développement jugé adapté étayant la présomption d'un bénéfice pour les patients au regard de l'absence d'alternative thérapeutique disponible lorsque les interventions chirurgicales sont jugées inadaptée et de l'évolution naturelle de la maladie impliquant des tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée et d'évolution très variable (avis d'expert) ;
- il est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude LITESPARK-004	9
3.2.2 Etude LITESPARK-015	13
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Etude LITESPARK-004	16
3.3.2 Etude LITESPARK-015	17
3.3.3 Données issues du PSUR	18
3.3.4 Données issues du RCP	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
Etude LITESPARK-004	19
Etude LITESPARK-015	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	22
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5 Recommandations	22
6. Annexes	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	Il est à noter que WELIREG (belzutifan) sollicite également une demande d'inscription au remboursement pour cette autorisation d'accès précoce post-AMM (indication de l'AMM).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « <i>WELIREG est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.</i> »
DCI (code ATC) Présentations concernées	belzutifan (L01XX74) WELIREG 40 mg, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 303 090 2 5) – plaquettes aluminium de 90 (3 x 30) comprimés (conditionnement multiple) (CIP : 34009 303 090 3 2)
Laboratoire	MSD France (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 12/02/2025 Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. L'agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information pour ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, le RCP sera mis à jour. Dans le cadre de l'AMM conditionnelle : le titulaire de l'AMM s'est engagé à mener à son terme et transmettre les résultats de l'étude LITESPARK-004 et de l'étude LITESPARK-015 attendus au 1er trimestre 2027 afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du belzutifan en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en neurologie ou en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (21/08/2020). Le laboratoire exploitant a demandé le retrait de cette désignation le 13/11/2023. • Autorisation d'accès compassionnel (27/09/2024)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de WELIREG est de 120 mg de belzutifan (trois comprimés de 40 mg) administrée une fois par jour, à la même heure chaque jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du facteur -2α (HIF-2α) inductible par l'hypoxie 3.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif HIF-2α qui bloque l'hétéro-dimérisation de HIF-2α avec HIF-1β, stoppant l'activation des gènes impliqués dans la carcinogénèse.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : WELIREG est pris en charge au Royaume-Uni dans cette indication, des demandes en cours dans les autres pays européens – Aux Etats-Unis: WELIREG dispose d'une AMM (13/08/2021) dans un périmètre superposable à celui évalué : « WELIREG is a hypoxia-inductible factor inhibitor indicated: for treatment of adult patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for associated renal cell carcinoma (CCR), central nervous system (SNC) hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), not requiring immediate surgery. »
Autres indications de l'AMM	WELIREG (belzutifan) est également indiqué dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires. Se référer au RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 11 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (audition) Association VHL France – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) constitue un syndrome de prédisposition qui est dû à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur « VHL ». L'inactivation du gène VHL induit une variété d'effets différents sur les tissus humains, tant au niveau moléculaire qu'au niveau histomorphologique. Elle induit notamment une surexpression et accumulation du facteur inductible par l'hypoxie 2α (HIF-2α) dans la cellule conduisant à une transactivation des gènes cibles de l'HIF mimant les effets d'une hypoxie⁴.

Cela confère aux patients un risque à vie de développer de multiples tumeurs bénignes ou malignes^{6,5} notamment des carcinomes à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes rétiens et du système nerveux central (HB), des phéochromocytomes/paragangliomes, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des cystadénomes papillaires et une érythrocytose⁶.

La maladie de VHL est une affection héréditaire autosomique dominante. Le diagnostic est habituellement posé à la suite de l'identification d'une mutation germinale. La maladie de VHL peut être recherchée en présence d'une seule tumeur typique (par exemple, un hémangioblastome rétinien ou du SNC

⁴ Chittiboina, Prashant, et Russell R. Lonser. « Von Hippel-Lindau Disease ». In Handbook of Clinical Neurology, 132:139-56. Elsevier, 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X>.

⁵ Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR et Association VHL-France - Recommandations nationales VHL 2018 v2021.docx

⁶ Louise M Binderup, et al. « Von Hippel-Lindau Disease: Updated Guideline for Diagnosis and Surveillance ». European Journal of Medical Genetics 65, n° 8 (août 2022): 104538. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>.

ou d'un CCR) et d'antécédents familiaux de la maladie de VHL. En l'absence d'antécédents familiaux (environ 20 % des cas surviennent de novo^{4,7}), la présence des tumeurs multifocales (par exemple deux hémangioblastomes ou d'un hémangioblastome et d'un CCR) est nécessaire pour établir le diagnostic^{7,8}. Un test génétique présymptomatique peut être proposé dès l'âge de 5 ans⁵.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les premières manifestations de la maladie surviennent habituellement chez les jeunes adultes. Cependant, elles peuvent apparaître dès l'enfance, notamment au niveau de la rétine et des surrénales.

Les patients atteints de la maladie de VHL développent des cancers du rein dans 25 à 45 % des cas à un âge moyen de 37 ans (16-67 ans)⁹. Leur incidence atteint 70 % à 60 ans¹⁰. Ils constituent la première cause de mortalité chez les patients atteints de la maladie de VHL. Il s'agit, néanmoins, en règle générale de tumeurs rénales peu évolutives pouvant faire l'objet d'une simple surveillance notamment lorsqu'elles font moins de 3 cm. Le cancer rénal à cellules claires, qui affecte près de 75 % des patients à 60 ans, est responsable de 30 à 50 % des décès en raison d'une prise en charge souvent tardive, et de sa dissémination métastatique ou de ses récurrences fréquentes¹¹.

Environ 60 à 80 % des patients atteints de la maladie de VHL développent des hémangioblastomes du SNC^{1,2}. Ces tumeurs se trouvent principalement dans le cervelet et la moelle épinière.

Enfin, dans 7 à 12 % des cas, les patients atteints de la maladie de VHL développent des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Les interventions chirurgicales répétées sont associées à une morbidité importante, des complications à long terme pouvant aller jusqu'à la perte de fonction d'organe ayant un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints et peuvent mener au décès¹². Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

La prévalence est estimée à 1/53 000 et l'incidence annuelle à la naissance est estimée à 1/36 000¹³. La maladie touche autant les hommes que les femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 26 ans (la fourchette s'étend de la petite enfance à la 7e décennie)¹³. En France, selon les données de la cohorte issue du registre exhaustif français PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein - réseau labellisé par l'INCa)¹⁴ disponibles, environ 1 237 patients adultes atteints de la maladie de VHL étaient recensés en octobre 2024.

⁷ « Orphanet: Maladie de von Hippel-Lindau ». Consulté le 26 avril 2025. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/892?name=von-hippel&mode=name>.

⁸ Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. JCO. 20 juin 2016;34(18):2172-81.

⁹ Richard S et al. [Von Hippel-Lindau disease and renal cancer: 10 years of genetic progress. GEFVHL (French-Speaking Study Group on von Hippel-Lindau disease)]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. juin 1998;8(3):330-9.

¹⁰ Verkarre, Virginie, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, et Stéphane Richard. « Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020 ». Annales de Pathologie, Les prédispositions héréditaires aux tumeurs, 40, n° 2 (1 avril 2020): 148-67. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.02.022>.

¹¹ Sankaredja J, Brac B, Thines L, Baroncini M, Zairi F, Cardot-Bauters C, et al. Épidémiologie, traitement et suivi des hémangioblastomes du système nerveux central dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau. Revue Neurologique. avr 2014;170(4):288-96.

¹² Feletti, A., et al. Von Hippel-Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. Neuro Oncol, 2016. 18(7): p. 1011-20.

¹³ « Orphanet: Maladie de von Hippel-Lindau ». Consulté le 26 avril 2025. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/892?name=von-hippel&mode=name>.

¹⁴ Cohorte non publiée : Registre PREDIR. France. Disponible sur : predir.org/View/index.aspx

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des différentes manifestations cliniques potentielles de la maladie de VHL doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire spécialisée, au sein du réseau d'expertise PREDIR¹⁵.

L'objectif de la prise en charge globale de maladie de VHL actuelle ou des options de traitement pour les tumeurs et kystes associés à la maladie de VHL est de prévenir le développement de métastases à distance et/ou de limiter la morbidité locorégionale, tout en préservant autant que possible la fonction normale des organes¹⁶.

Une fois le diagnostic posé, dans la mesure où l'évolution de ces tumeurs est très variable, il est important d'évaluer le caractère « évolutif » ou « progressif » de la maladie avant de prendre une décision thérapeutique. Une surveillance rapprochée est donc la stratégie de choix.

Le traitement chirurgical a été la pierre angulaire du traitement de la plupart des tumeurs associées à la maladie de VHL notamment du fait du caractère récidivant des tumeurs associées à la maladie de VHL conduisant à opter pour des gestes chirurgicaux (ou alternatives loco-régionales) itératifs. Les interventions localisées ne sont néanmoins pas adaptées dans diverses situations notamment en cas de : forme diffuse ; localisations tumorales non accessibles à la chirurgie ; tumeurs (Hb, CCR ou TNEp) d'emblée multiples ; croissance rapide des tumeurs ; comorbidités liées à la maladie ; complications liées aux précédentes interventions localisées ; ou en cas de volonté de préserver la fonction de l'organe.

Pour les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées, il n'existe pas de traitement médicamenteux. et hormis le belzutifan aucun ne dispose à ce jour d'une AMM spécifique à la maladie de VHL dans ce périmètre indication.

Les recommandations européennes de l'ESMO pour la prise en charge du CCR citent le belzutifan comme le traitement devant être proposé chez les patients qui ne nécessitent pas de chirurgie immédiate¹⁷.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun traitement n'est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Il est à noter que WELIREG (belzutifan) est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC)¹⁸ dans l'indication : « Traitement, en monothérapie, des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées. »

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

¹⁵ Le Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein). Disponible sur: <https://predir.org/View/index.aspx>

¹⁶ Le Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein). Disponible sur: <https://predir.org/View/index.aspx>

¹⁷ Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. août 2024;35(8):692-706.

¹⁸ Le Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein). Disponible sur: <https://predir.org/View/index.aspx>

¹⁸ Liste des spécialités en accès dérogatoire - Welireg - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/welireg#>

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert en l'absence d'alternative spécifique de la pathologie disponible.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce post-AMM de WELIREG (belzutifan) dans le **traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (Hb SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées** repose principalement sur deux études :

- ➔ **LITESPARK-004**, une étude de phase II, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de VHL présentant au moins un carcinome à cellules rénales mesurable associé à la maladie de VHL. Les patients pouvaient également avoir d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, telles que des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp), des hémangioblastomes du système nerveux central ou rétinien (Hb).
- ➔ **LITESPARK-015 (NCT04924075)**, une étude de phase II, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients adultes atteints d'un phéochromocytome/paragangliome (PPGL), d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEp), d'un carcinome rénal (RCC) ou d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).

La cohorte B1 de cette étude a inclus des patients atteints de tumeurs associées à la maladie de VHL réalisée dans une population chinoise.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude LITESPARK-004

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative, multicentrique, dont l'objectif était de d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de VHL présentant au moins un carcinome à cellules rénales mesurable associé à la maladie de VHL. Les patients pouvaient également avoir d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, telles que des tumeurs neuroendocrines du pancréas, des hémangioblastomes du système nerveux central ou rétinien.

L'étude a débuté le 31/05/2018 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 29/03/2019.

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu du belzutifan, 3 comprimés de 40 mg en une prise le matin (soit 120 mg), au moins 2 heures après un repas, et sans manger pendant au moins 1 heure après la prise du traitement.

Le traitement devait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, survenue d'une maladie intercurrente empêchant l'administration ultérieure du

traitement, décision de l'investigateur d'arrêter le traitement du patient, retrait du consentement du patient, grossesse du patient ou raisons administratives nécessitant l'arrêt du traitement.

Le traitement pouvait être poursuivi en cas de progression radiologique selon l'appréciation du prescripteur.

Population de l'étude

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de maladie de VHL due à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur VHL. Le diagnostic de CCR pouvait être uniquement radiologique (diagnostic histologique non requis). Les patients devaient avoir au moins une tumeur solide mesurable de CCR et aucune tumeur de CCR > 3,0 cm nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. Les patients pouvaient également avoir des tumeurs associées à la maladie de VHL dans d'autres organes.

La taille d'effectif calculée a été d'environ 50 patients sur la base d'un test unilatéral à 5 %. Il a été prévu un intervalle de confiance à 95 % pour l'interprétation des résultats.

Critères de jugement

En l'absence de comparaison, l'ensemble des critères de jugement est considéré comme exploratoire. Ces critères seront néanmoins décrits succinctement dans le présent avis.

Dans le cas de tumeurs solides mesurables de type CCR associées à la maladie de VHL, le critère d'évaluation principal a été le **Taux de réponse globale (TRG)** défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), dans le cas de tumeur solide mesurable de CCR associée à la maladie de VHL, évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1 (population FAS¹⁹).

Dans le cas de tumeurs associées à la maladie de VHL, tumeurs solides mesurables de type CCR, les critères d'évaluation secondaires définis a priori ont été :

- Durée objective de la réponse (DOR)²⁰ ;
- Délai de réponse (TTR) ;
- Survie sans progression (SSP) ;
- Délai avant chirurgie (TTS).

Dans le cas de tumeurs solides non-CCR associées à la maladie de VHL, l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du traitement au travers des mêmes critères (TRG, DOR, TTR, TTS).

Population de l'étude

L'âge médian des patients inclus a été de 41 ans [19 ; 66]. L'étude a compris 52,5 % d'hommes, le statut ECOG des patients inclus a été 0 pour 82 %, 1 pour 16 % et 2 pour 2 % des patients.

Sur les 61 patients inclus, 9 (15 %) patients avaient un CCR de 3 cm ou plus de diamètre qui constituait un critère d'exclusion de l'étude. La chirurgie a, cependant, été jugée non réalisable pour 5 patients en

¹⁹ La population FAS constitue de l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué et qui ont reçu au moins une dose de ce traitement.

²⁰ Les temps de suivi des patients ont été censurés si la progression de la maladie ou le décès étaient documentés immédiatement après que deux évaluations consécutives ou plus aient été manquées.

raison de la taille de la tumeur et de la lenteur de la croissance. Pour 4 patients, la chirurgie a été considérée comme non envisageable en raison de plusieurs chirurgies rénales antérieures.

Tous les patients avaient une tumeur solide mesurable de CCR associée à la maladie de VHL à l'inclusion conformément aux critères d'éligibilité. Du fait de la nature multiviscérale de la maladie de VHL, tous les patients avaient au moins 1 autre tumeur associée à la maladie de VHL.

Selon l'appréciation de l'investigateur, les types de tumeurs non-CCR concomitantes ont compris : 51 (84 %) patients atteints d'hémangioblastomes du SNC, 32 (52 %) de lésions pancréatiques, 17 (28 %) d'hémangioblastomes rétinien, 10 (16 %) de cystadénomes épididymaires, 3 (5 %) de lésions surrénales, 2 (3 %) d'autres lésions (non précisées) et 1 (2 %) de tumeurs du sac endolymphatique, selon l'appréciation de l'investigateur.

Selon l'évaluation du CRI, les types de tumeurs non-CCR concomitantes ont compris : 50 (82 %) patients atteints d'HB du SNC, 61 (100 %) de lésions pancréatiques, 22 (36 %) de TNEp et 12 (20 %) d'hémangioblastomes rétinien.

Au total, 59 patients (97 %) avaient déjà subi au moins 1 intervention chirurgicale pour d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, avec entre autres une néphrectomie (66 %), une chirurgie de néoplasme du système nerveux (59 %), une chirurgie au laser oculaire (21 %), une craniotomie (21 %) et une ablation rénale (19,7 %). Le nombre médian de chirurgies antérieures subies par ces patients a été de 5 (min – max : 1 - 15).

Parmi les 61 patients, 13 patients atteints CCR (6 pendant le traitement et 7 pendant la période de suivi), 1 atteint d'un Hb-SNC ont subi une intervention chirurgicale liée à une tumeur associée à la maladie de VHL. Aucun patient atteint de TNEp n'a subi d'intervention chirurgicale.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les données présentées sont les données non-comparatives obtenues lors d'une analyse supplémentaire non pré-spécifiée au protocole (date de point : 03/04/2023). A la date de point, 59 % (36) patients étaient toujours sous traitement. 25 patients ont arrêté le traitement de manière anticipée, la raison principal d'arrêt a été la décision du patient (18 % ; 11 patients).

Le TRG (évalué par un CRI selon les critères RECIST 1.1) pour des tumeurs solides mesurables de CCR associée à la maladie de VHL, a été de 67,2 % IC à 95 % [54,0 ; 78,7]. Pour information, il avait été de 63,9 % IC à 95 % [50,6 ; 75,8] lors de la seconde analyse intermédiaire (date de point = 01/04/2022) après un suivi médian d'environ 38 mois.

Les proportions de patients en réponse lors des différentes analyses sont décrites dans le tableau ci-après :

Tableau 1 - Etude LITESPARK-004 - Taux de réponse globale (critère de jugement principal, dates de point des analyses : 01/04/2022 et 03/04/2023)

	belzutifan N = 61	
	01/04/2022	03/04/2023
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	39 (63,9)	41 (67,2)
IC95 %	[50,6 ; 75,8]	[54,0 ; 78,7]
Meilleure réponse globale		
Réponse complète, n (%)	4 (6,6)	7 (11,5)
Réponse partielle, n (%)	35 (57,4)	34 (55,7)
Maladie stable, n (%)	21 (34,4)	19 (31,1)

	belzutifan N = 61	
	01/04/2022	03/04/2023
Progression de la maladie, n (%)	0	0
Inconnue, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Autres		
Absence de réponse, n (%)	7 (11,5)	6 (9,8)
Réponse non confirmée ²¹ , n (%)	3 (4,9)	1 (1,6)
Décès, n (%)	0	0

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

Au total, 4 critères de jugement secondaires, ont été retenus et sont présentés ci-dessous.

Il s'agit de données obtenues lors des analyses de l'étude en date du 01/04/2022 et du 03/04/2023) qui a concerné 61 patients, après un suivi médian respectivement de 37,7 mois et 49,7 mois.

Tableau 2 - Etude LITESPARK-004 - Taux de réponse globale (critères de jugement secondaires, dates de point des analyses : 01/04/2022 et 03/04/2023)

Critères de jugement secondaires	belzutifan	
Date de point	01/04/2022	03/04/2023
Suivi médian médiane en mois ; (min - max)	37,7 [4,2 ; 46,1]	49,7 [4,2 ; 58,1]
VHL-CCR (N = 61)		
DOR médiane en mois ; (min - max)	NE (5,4 - 35, 8)	NE (41,3 - NE)
TR médiane en mois ; (min - max)	11,1 (2,7 - 30,5)	11,1 (2,7 - 41,2)
SSP médiane en mois ; (min - max) ²²	39,2 (38,5 - NE)	
VHL- SNC (n = 50)		
TGR (%) ; IC 95%	44,0 (30,0 ; 58,7)	48,0 (33,7 ; 62,6)
DOR médiane en mois ; (min - max)	NE (3,7 - 38, 7)	NE (NE - NE)
TR médiane en mois ; (min - max)	5,4 (2,3 - 33,1)	5,5 (2,3 - 38,7)
SSP médiane en mois ; (min - max)	NE (38,4 - NE)	
VHL- TNEp (n = 22)		
TGR (%) ; IC 95%	90,9 (70,8 ; 98,9)	90,9 (70,8 - 98,9)
DOR médiane en mois ; (min - max)	NA (11,0 - 37, 3)	NE (NE - NE)
TR médiane en mois ; (min - max)	8,2 (2,5 - 16,4)	8,2 (2,5 - 16,4)
SSP médiane en mois ; (min - max)	NE (NE - NE)	

²² Les données disponibles les plus récentes sont issues du cut-off du 1 avril 2022.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude LITESPARK-004.

3.2.2 Etude LITESPARK-015

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative, multicentrique, dont l'objectif était de d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belzutifan en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de Phéochromocytome/Paragangliome (PPGL), Tumeur Neuroendocrine Pancréatique (TNEp), de tumeurs Associées à la Maladie de von Hippel-Lindau (VHL), de tumeurs Stromales Gastro-Intestinales Avancées (wt GIST), ou des tumeurs Solides Avancées avec des Altérations Génétiques liées à HIF-2 α .

L'étude a débuté le 17/05/2022 (1er patient inclus dans la cohorte B1 patient atteints de tumeurs associées à la maladie de VHL, population chinoise), l'étude est en cours et les inclusions se poursuivent.

Traitements reçus

L'ensemble des patients a reçu du belzutifan, 3 comprimés de 40 mg en une prise le matin (soit 120 mg), au moins 2 heures après un repas, et sans manger pendant au moins 1 heure après la prise du traitement.

Le traitement devait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, survenue d'une maladie intercurrente empêchant l'administration ultérieure du traitement, décision de l'investigateur d'arrêter le traitement du patient, retrait du consentement du patient, grossesse du patient ou raisons administratives nécessitant l'arrêt du traitement.

Le traitement pouvait être poursuivi en cas de progression radiologique selon l'appréciation du prescripteur.

Population de l'étude

L'étude a compris des patients répartis en 5 cohortes comme suit :

- (Cohorte A1) patients atteints d'un phéochromocytome, ou d'un paragangliome (PPGL), avancé ou métastatique.
- (Cohorte A2) patients atteints une tumeur neuroendocrine du pancréas avancée ou métastatique.
- **(Cohorte B1) patients adultes atteints de la maladie de VHL présentant au moins une tumeur rénale, ou un phéochromocytome, ou un paragangliome (PPGL), ou une tumeur neuroendocrine du pancréas (TNEp).**
- (Cohorte C) patients atteints d'une tumeur stromales gastro-intestinales (GIST) avancé.
- (Cohorte D) patients atteints d'une tumeur solide avancée présentant des altérations génétiques liées à HIF-2 α .

La population incluse dans l'essai a été recrutée à partir de 4 centres situés en Chine. Les patients inclus dans la cohorte B1 devaient avoir un diagnostic de maladie de VHL due à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur VHL et/ou un diagnostic clinique. Le diagnostic de CCR pouvait être uniquement radiologique (diagnostic histologique non requis). Les patients devaient avoir au moins une tumeur solide mesurable de CCR et aucune tumeur de CCR > 3,0 cm nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. Les patients pouvaient également avoir des tumeurs associées à

la maladie de VHL dans d'autres organes comme un phéochromocytome qui ne soit pas supérieur à 5 cm ou un paragangliome qui ne soit pas supérieur à 4 cm ou une tumeur neuroendocrine du pancréas qui ne soit pas supérieure à 2 cm si elle est localisée dans la tête du pancréas ou supérieure à 3 cm dans le reste du pancréas. Les patients ne pouvaient pas avoir de maladie métastatiques et devaient être naïfs de tout traitement anticancéreux.

Un maximum de 5 lésions cibles et de 5 lésions non-cibles pouvaient être attribuées à chaque localisation associée à la maladie de VHL.

Il est à noter que l'inclusion des patients de la cohorte B1, ci-dessus décrite, résulte d'un amendement au protocole réalisé en date du 17/05/2022.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le **Taux de réponse globale (TRG)** défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), dans le cas de tumeur solide de CCR mesurable associée à la maladie de VHL, évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1²³ (population FAS de la cohorte B1²⁴).

Dans le cas de tumeurs associées à la maladie de VHL, tumeurs solides mesurables de CCR, les critères d'évaluation secondaires définis a priori ont été :

- Durée objective de la réponse (DOR)²⁵ ;
- Délai de réponse (TTR) ;
- Survie sans progression (SSP) ;
- Survie globale (SG) ;
- Délai avant chirurgie (TTS).

Dans le cas de tumeurs solides non-CCR associées à la maladie de VHL (HbSNC-VHL, l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du traitement au travers des mêmes critères (TRG, DOR, TTR, SSP, SG et TTS).

Population de l'étude

Au 09/11/2023, l'âge médian des patients inclus a été de 36 ans [22 ; 58]. L'étude a compris 69,6 % d'hommes, tous de statut ECOG 0 (100 %).

Sur les 23 patients inclus selon l'évaluation du CRI :

- 18 patients (78,3 %) patients atteints de CCR,
- 8 (35 %) patients atteints d'hémangioblastomes du SNC solides + cystiques,
- 12 (52 %) patients atteints de lésions pancréatiques (VHL-TNEp),

²³ Les évaluations tumorales ont été réalisées en aveugle par un Comité de Revue Indépendant (CRI) et par les investigateurs toutes les 12 semaines après l'inclusion jusqu'à progression de la maladie telle que définie par RECIST 1.1, initiation d'un nouveau traitement anticancéreux, grossesse, décès, retrait du consentement ou fin de l'étude. L'évaluation tumorale des lésions solides a été effectuée selon les critères RECIST 1.1 séparément pour chaque localisation de tumeur associée à la maladie de VHL.

²⁴ La population FAS constitue de l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué et qui ont reçu au moins une dose de ce traitement.

²⁵ Les temps de suivi des patients ont été censurés si la progression de la maladie ou le décès étaient documentés immédiatement après que deux évaluations consécutives ou plus aient été manquées.

- 4 (17 %) patients atteints phéochromocytome ou paragangliome.

Sur les 23 patients inclus selon l'appréciation de l'investigateur :

- 7 (30 %) patients atteints d'hémangioblastomes rétiens.

Aucun patient n'avait préalablement été traité par des traitement systémiques anti-cancéreux pour la maladie de VHL. Le traitement concomitant le plus fréquemment reporté a été l'époétine NOS (78 %), suivi du succinate ferreux (74 %), de l'acide folique (74 %) et de l'acide ascorbique (65 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Les données d'efficacité présentées sont celles obtenues lors de la seconde analyse intermédiaire (date de point : 23/05/2024). A la date de point, tous les patients étaient toujours sous traitement (100 %, n=23).

Le TRG (évalué par un CRI selon les critères RECIST 1.1) pour les **18** tumeurs solides mesurables de CCR associée à la maladie de VHL, a été de 83,3 % [58,6 ; 96,4] après 14,9 mois (12,0 - 17,1) de suivi médian. Pour information, il avait été de 38,9 % (IC à 95 % : 17,3 ; 64,3 %) lors de la première analyse intermédiaire (date de point = 09/11/2023) après 8,4 mois (5,6 - 10,6) de suivi médian. Les proportions de patients en réponse lors de l'analyse sont décrites dans le tableau ci-après :

Tableau 3 - Etude LITESPARK-015 - Taux de réponse globale des CCR (critère de jugement principal, dates de point des analyses : 09/11/2023 et 23/05/2024)

	belzutifan N = 18	
	09/11/2023	23/05/2024
Taux de réponse globale (TRG : RC+RP), n (%)	7 (38,9)	15 (83,3)
IC95 %	[17,3 ; 64,3]	[58,6 ; 96,4]
Meilleure réponse globale		
Réponse complète, n (%)	0	0
Réponse partielle, n (%)	7 (38,9)	15 (83,3)
Maladie stable, n (%)	11 (61,1)	3 (16,7)
Progression de la maladie, n (%)	0	0
Inconnue	0	0
Autres		
Absence de réponse	0	0
Réponse non confirmée ²⁶ , n (%)	0	0
– Décès, n (%)	0	0

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires sont présentés ci-dessous.

Il s'agit de données obtenues lors des analyses de l'étude en date du 09/11/2023 et du 23/05/2024) qui a concerné 18 patients, après un suivi médian respectivement de 8,4 mois et 14,9 mois.

Tableau 4 - Etude LITESPARK-015 - Taux de réponse globale (critères de jugement secondaires, analyses en date de point du 09/11/2023 et du 23/05/2024)

Critères de jugement secondaires	belzutifan	
Date de point	09/11/2023	23/05/2024
Suivi médian médiane en mois ; (min - max)	37,7 [4,2 ; 46,1]	49,7 [4,2 ; 58,1]
VHL-CCR	(N = 18)	(N = 18)
DOR médiane en mois ; (min - max)	NA (2,6 – 5,5)	NA (2,7 - 11,1)
TTR médiane en mois ; (min - max)	2,8 (2,7 - 5,6)	5,6 (2,7 - 11,1)
SSP médiane en mois ; (min - max) ²⁷	-	-
VHL- SNC	(n = 8)	(n = 10)
TGR (%) ; IC 95%	37,5 [8,5 ; 75,5]	60,0 [26,2 ; 87,8]
DOR médiane en mois ; (min - max)	NA (2,8 – 5,7)	NA (5,6 ; 14,1)
TTR médiane en mois ; (min - max)	2,8 (2,6 - 2,8)	2,9 (2,6 - 5,6)
SSP médiane en mois ; (min - max)	-	-
VHL- TNEp (n = 22)	(n = 12)	(n = 12)
TGR (%) ; IC 95%	33,3 [9,9 ; 65,1]	66,7 [34,9 ; 90 ,1]
DOR médiane en mois ; (min - max)	NA (2,7 - 5,8)	NA (2,8 ; 11,3)
TTR médiane en mois ; (min - max)	4,2 (2,5 - 5,6)	5,6 (2,5 - 8,4)
SSP médiane en mois ; (min - max)	-	-

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LITESPARK-015 dans des critères secondaires sans gestion du risque alpha à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L et EORTC QLQ-C30.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude LITESPARK-004

A la date de l'extraction de la base du 03/04/2023, 61 patients ont été inclus. Tous les patients ont reçu au moins une dose de belzutifan 120 mg en ouvert dans le cadre de l'étude non comparative LITESPARK-004 avec une durée médiane d'exposition au traitement d'environ 48,7 mois [1,9 - 58,1].

Au total, 15 patients (25 %) ont eu au moins une réduction de dose, 11 (18 %) et 4 (7 %) ont eu une réduction de dose respectivement à 80 mg et 40 mg.

A la date de l'extraction de la base, 100 % des patients (n=61) ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Les EI toutes causes les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients)

²⁷ Les données disponibles les plus récentes sont issues du cut-off du 1 avril 2022.

ont été majoritairement des EI gastro-intestinaux et EI généraux : des anémies (88 %), de la fatigue (66 %), des nausées (25 %), des vertiges (25 %), des céphalées (18 %).

Les EI de grade ≥ 3 rapportés ont concerné 29 patients (47 %) et ont été majoritairement des cas d'anémie (7/29 patients concernés).

En ce qui concerne les EI graves, 33 % des patients inclus (n=20/61) ont rapporté au moins un EIG : il s'agissait majoritairement d'événements cardio-vasculaires (7 %) et des infections (8 %).

Les EI ayant conduit à une réduction de dose ont concerné 12 patients (19,7 %).

Enfin, 2 patients adultes (3 %) sont décédés au cours de l'étude : un cas de toxicité (overdose de fentanyl) et un suicide.

Il est à noter que 56 cas d'anémie (90 %) et 1 cas d'hypoxie (2 %) -EI d'intérêt particulier- ont été rapportés dans cette étude.

3.3.2 Etude LITESPARK-015

A la date d'extraction de base du 09/11/2023, 23 patients ont été inclus dans la cohorte B1. Tous les patients ont reçu au moins une dose de belzutifan 120 mg en ouvert dans le cadre de l'étude non comparative LITESPARK-015 avec une durée médiane d'exposition au traitement d'environ 35,7 semaines [23,9 - 46,3].

A la date d'extraction de base, 100 % des patients (n = 23) ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Les EI toutes causes confondues les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients) ont été majoritairement : des anémies (100 %), une augmentation des ALAT (61 %), une augmentation des ASAT (43 %), des asthénies (43 %) et une augmentation de la gamma-glutamyl-transférase -GGT- (21 %) .

Les EI de grade ≥ 3 rapportés ont concerné 7 patients (30 %) et ont été une augmentation des ALAT pour 3 patients, une anémie, une augmentation des ASAT, une hypoxie et une hémorragie tumorale pour 1 patient chacune.). Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

En ce qui concerne les EI graves, 9 % des patients inclus (n = 2/23) ont rapporté au moins un EIG : il s'agissait d'une pneumonie et d'une hémorragie tumorale. En ce qui concerne les EI ayant entraîné une réduction de dose, 9 patients (39 %) ont rapporté des EI.

Les EI ayant conduit à une réduction de dose ont concerné 12 patients (20 %).

Aucun décès et aucun arrêt de traitement lié à un EI n'a été rapporté.

Il est à noter que 23 cas d'anémie (100 %) dont 1 anémie de grade 3 et 1 cas d'hypoxie -de grade 3) -EI d'intérêt particulier- ont été rapportés dans cette étude. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine.

Le résumé des risques du PGR de WELIREG (belzutifan) (version 1.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Hémorragie du SNC chez les patients VHL atteints d'hémangioblastome du SNC. Toxicité embryo-fœtale.
Informations manquantes	Sécurité à long terme

Ce PGR prévoit des mesures additionnelles de réduction du risque concernant les risques d'embryo-toxicité relatifs à l'utilisation de WELIREG (belzutifan) et visent à informer sur les mesures contraceptives appropriées à mettre en place.

3.3.3 Données issues du PSUR

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance du belzutifan incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR) couvrant la période du 13 août 2023 au 12 février 2024.

D'après ces rapports, en date du 12 février 2024, l'exposition cumulative au belzutifan dans les essais cliniques ou les programmes d'accès compassionnel est estimée à 3587 patients dans le monde et 1461 patient-années de traitement par belzutifan dans le cadre de la commercialisation.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par belzutifan étaient l'anémie (84,2 %), la fatigue (42,7 %), les nausées (24,1 %), la dyspnée (21,4 %), les étourdissements (17,9 %) et l'hypoxie (16,3 %). Les effets indésirables de Grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient l'anémie (28,8 %) et l'hypoxie (12,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient l'hypoxie (7,1 %), l'anémie (4,7 %) et la dyspnée (1,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption de traitement par belzutifan étaient l'anémie (7,1 %), l'hypoxie (5,4 %), la fatigue (2,6 %), les nausées (2,4 %), la dyspnée (1,7 %) et les étourdissements (1,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose de belzutifan étaient l'hypoxie (6,3 %), l'anémie (3,8 %) et la fatigue (1,7 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné un arrêt du belzutifan était l'hypoxie (1,4 %). »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Pour rappel, WELIREG (belzutifan) a fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnel octroyées par l'ANSM le 27/09/2024 dans l'indication concernée par cette évaluation. Les données collectées dans le cadre de l'accès compassionnel et du PUT-SP associé sont résumées ci-après : Au 22 mai 2025, 32 patients ont fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) validée par l'ANSM dans l'indication évaluée.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

Etude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de VHL		
LITESPARK-004	Étude de phase II, multicentrique, mono-bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de VHL présentant au moins une tumeur mesurable de carcinome à cellules rénales associé à la maladie de VHL (CCR-VHL). Les patients pouvaient également avoir d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, telles que des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp-VHL), des hémangioblastomes du système nerveux central (HbSNC-VHL) ou rétinien.	Attendues par l'EMA au 1er trimestre 2027 afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du belzutifan en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées (AMM conditionnelle) : données d'efficacité et de sécurité à long terme issues de l'analyse finale.
LITESPARK-015	Étude de phase II, mono-bras, évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients adultes atteints d'un phéochromocytome/paragangliome (PPGL), d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEp), d'un carcinome rénal (CCR) ou d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). Cohorte B1 : Patients atteints de tumeurs associées à la maladie de VHL.	Attendues par l'EMA au 1er trimestre 2027 afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du belzutifan en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées (AMM conditionnelle) : données d'efficacité et de sécurité pour au moins 64 patients issus de la cohorte B1 (VHL), avec un suivi minimum de 24 mois.

→ Études en vie réelle

Etude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de VHL		
LITESPARK-026	Étude en non interventionnelle évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan, chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal associé à la maladie de von Hippel-Lindau (CCR-VHL) et/ou d'une tumeur neuroendocrine du pancréas associé à la maladie de von Hippel-Lindau (TNEp-VHL) et/ou d'un hémangioblastome du système nerveux central associé à la maladie de von Hippel-Lindau (HbSNC-VHL).	Étude post-autorisation (PAS) Données attendues par l'EMA en Q2/Q3 2027, en réponse aux engagements définis lors de l'AMM. Lien EMA - RWD Catalogues : EUPAS108114 (protocole disponible)

4. Discussion

Etude LITESPARK-004

Au total, 61 patients ont été inclus dans l'étude LITESPARK-004. Tous les patients avaient une tumeur solide mesurable de CCR associée à la maladie de VHL à l'inclusion conformément aux critères d'éligibilité. Selon l'évaluation du CRI, les types de tumeurs non-CCR concomitantes ont compris : 50 (82 %) patients atteints d'HB du SNC, 61 (100 %) de lésions pancréatiques, 22 (36 %) de TNEp et 12 (20 %) d'hémangioblastomes rétiens.

Lors d'une analyse supplément non-pré-spécifiée au protocole (date de point : 03/04/2023), il a été observé un taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 67 % (n=41 ; IC_{95%} [54,0 ; 78,7]) dans la population globale de l'étude à savoir les patients avec des tumeurs solides mesurables de CCR associée à la maladie de VHL.

Dans les groupes VHL- SNC (n = 50) et VHL- TNEp (n = 22), la proportion de patients en réponse globale a été respectivement de 48,0 % (n=15 ; IC_{95%} [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (IC_{95%} [70,8 ; 98,9]).

Etude LITESPARK-015

Au total, 23 patients ont été inclus dans la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015 correspondant aux patients adultes atteints de la maladie de VHL présentant au moins une tumeur rénale, ou un phéochromocytome, ou un paragangliome (PPGL), ou une tumeur neuroendocrine du pancréas (TNEp).

Sur les 23 patients inclus selon l'évaluation du CRI :

- 18 patients (78 %) patients atteints de CCR,
- 8 (35 %) patients atteints d'hémangioblastomes du SNC solides + cystiques,
- 12 (52 %) patients atteints de lésions pancréatiques (VHL-TNEp),
- 4 (17 %) patients atteints phéochromocytome ou paragangliome.

Sur les 23 patients inclus selon l'appréciation de l'investigateur :

- 7 (30 %) patients atteints d'hémangioblastomes rétiens.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire (date de point : 23/05/2024), il a été observé un taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 83,3 % (n = 15 ; IC_{95%} [58,6 ; 96,4]) chez 18 patients avec des tumeurs solides mesurables de CCR associée à la maladie de VHL.

Dans les groupes VHL- SNC (n = 10) et VHL- TNEp (n = 12), la proportion de patients en réponse globale observée a été respectivement de 60,0 % (n = 6 ; IC_{95%} [26,2 ; 87,8]) et 66,7 % (n = 8 ; IC_{95%} [34,9 ; 90,1]).

La portée des résultats de ces études LITESPARK-004 et LITESPARK-015 (cohorte B1 uniquement) est limitée par les points suivants :

- l'étude LITESPARK-015 (en cours) conduite dans une population chinoise inclut une population plus large que celle du périmètre de la demande d'accès précoce à savoir : des patients atteints de tumeurs (PPGL, TNEp, GIST) non liées à la maladie de VHL/ tumeur solide avancée présentant des altérations génétiques liées à HIF-2 α . La cohorte B1 spécifique à la maladie de VHL a été intégrée à l'étude LITESPARK-015 à la suite d'un amendement.
- le schéma non comparatif de ces études ne permet qu'une estimation absolue de l'effet de WELIREG (belzutifan) et non de son efficacité relative par rapport aux soins de support en l'absence d'alternative thérapeutique, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie (bien que dans un contexte de tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée mais d'évolution très variable). Les résultats obtenus ne permettent pas une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du belzutifan par rapport en l'absence d'alternative thérapeutique;
- l'absence de démonstration robuste d'effet sur le fait de retarder le recours à la chirurgie ou sur la survie globale dans des situations cliniques pouvant engager le pronostic vital ;
- l'absence de donnée de type essai clinique monobras avec bras de contrôle externe, ou d'autres formes de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique afin d'apprécier de la valeur ajoutée du médicament ;

- les données de tolérance sont limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans et le profil de tolérance est notamment marqué par la survenue fréquente d'anémie et le risque d'hypoxie qui constituent des EI d'intérêt particulier rapportés dans ces études.
- l'absence de données robustes relatives à la qualité de vie des patients dans l'étude LITESPARK-004. La portée de telles données reste néanmoins limitée compte tenu du caractère ouvert de ces études (e.g. LITESPARK-015).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet du belzutifan est attendu sur le taux de réponse globale, critère biologique, néanmoins, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer au regard du caractère de la maladie de VHL et de la rareté de la maladie.

En conséquence, WELIREG (belzutifan) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de WELIREG (belzutifan) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la maladie de VHL est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. Sa prévalence est estimée à 1/53 000 et son incidence annuelle à la naissance à 1/36 000. L'incidence des CCR atteint environ 70 % à 60 ans²⁸ chez les patients atteints de la maladie de VHL. 60 à 80 % des patients atteints de la maladie de VHL développent des hémangioblastomes du SNC^{1,2}. Enfin, dans 7 à 12 % des cas, les patients atteints de la maladie de VHL développent des tumeurs neuroendocrines pancréatiques²⁹. Du fait de localisations variées la prise en charge de la maladie de VHL est multidisciplinaire. Les tumeurs associées à la maladie de VHL peuvent être associées à une morbidité et une mortalité non négligeables liées à l'effet de masse associé à la progression tumorale (vitesse de progression variable), aux localisations viscérales (notamment adénocarcinomes rénaux à cellules claires) ou encore aux interventions répétées particulièrement neurologiques ou viscérales³⁰ avec retentissement sur la qualité de vie des patients.

²⁸ Verkarre, Virginie, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, et Stéphane Richard. « Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020 ». *Annales de Pathologie, Les prédispositions héréditaires aux tumeurs*, 40, n° 2 (1 avril 2020): 148-67. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.02.022>.

²⁹ Tirosh A, Sadowski SM, Linehan WM, Libutti SK, Patel D, Nilubol N, et al. Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel–Lindau Disease. *JAMA Oncol.* 1 janv 2018;4(1):124.

³⁰ Sankaredja J, Brac B, Thines L, Baroncini M, Zairi F, Cardot-Bauters C, et al. Épidémiologie, traitement et suivi des hémangioblastomes du système nerveux central dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau. *Revue Neurologique.* avr 2014;170(4):288-96.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique n'est disponible pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

WELIREG (belzutifan) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients dans la mesure où les études de phase II non comparatives ont montré :
 - dans l'étude LITESPARK-004, la proportion de patients en réponse globale a été : VHL- RCC (n = 61) : 67,2 % (IC95% [54,0 ; 78,7]) et VHL- SNC (n = 50) et VHL- TNEp (n = 22) respectivement 48,0 % (IC95% [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) ;
 - dans la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015, la proportion de patients en réponse globale a été : VHL- RCC (n = 18) : 83,3 % (IC95% [58,6 ; 96,4]), VHL- SNC (n = 10) : 60,0 % (IC95% [26,2 ; 87,8]) et VHL- TNEp (n = 12) 90,9 % (IC95% [70,8 ; 98,9]) ;
- bien qu'aucune donnée clinique comparative ne soit disponible, le médicament dispose d'un plan développement jugé adapté étayant la présomption d'un bénéfice pour les patients au regard de l'absence d'alternative thérapeutique disponible lorsque les interventions chirurgicales sont jugées inadaptée et de l'évolution naturelle de la maladie impliquant des tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée et d'évolution très variable (avis d'expert) ;
- il est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de WELIREG (belzutifan) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

→ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

PUT-RD