

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

belzutifan

WELIREG 40 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

→ Maladie de von Hippel-Lindau

→ Adulte

→ Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement : « 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	WELIREG (belzutifan) est un traitement de 1 ^{ère} intention pour le traitement des patients adultes atteints d'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 VHL et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM. La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à sa réévaluation dans un délai maximal de 5 ans, la Commission souhaite disposer de données comparatives à la prise en charge usuelle sans WELIREG, a minima versus un comparateur externe (e.g., histoire naturelle de la maladie) issu d'un registre historique.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu de : – l'observation d'un taux de réponse globale de : • 67,2 % (n = 41/61 ; IC_{95%} [54,0 ; 78,7]) dans la population globale de l'étude LITESPARK-004 et de 83,3 % (n = 15/18 ; IC_{95%} [58,6 ; 96,4]) dans la population de la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015, soit chez les patients avec des tumeurs solides mesurables de CCR associées à la maladie de VHL,

	• 48,0 % (IC_{95%} [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (IC_{95%} [70,8 ; 98,9]) respectivement dans les groupes VHL- SNC (n = 50) et VHL- TNEp (n = 22) de l'étude LITESPARK-004, • 60,0 % (IC_{95%} [26,2 ; 87,8]) et 66,7 % (IC_{95%} [34,9 ; 90,1]) respectivement dans les groupes VHL- SNC (n = 10) et VHL- TNEp (n = 12) de l'étude LITESPARK-015. Ceci, dans un contexte de pathologie impliquant des tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée et d'évolution très variable (avis d'expert). – du besoin médical non couvert à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez des patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées ; et prenant en compte : – l'absence de données comparatives du fait du schéma des études LITESPARK-004 et LITESPARK-015 ; – 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 ; – l'absence de données robustes sur des critères de morbi-mortalité ; – les incertitudes sur le profil de tolérance du belzutifan du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité ; – l'absence de données de qualité de vie, la Commission considère que WELIREG (belzutifan) 40 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle et pour les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.
Population cible	La population cible est estimée à environ 144 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des données de sécurité et d'efficacité issus des résultats finaux de l'étude LITESPARK-004 et des résultats de la cohorte B1 de l'étude en cours LITESPARK-015 attendus au cours du premier trimestre 2027. Par ailleurs, compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données comparatives à la prise en charge usuelle sans WELIREG, a minima versus un comparateur externe (e.g., histoire naturelle de la maladie) issu d'un registre historique. Une évaluation de l'efficacité comparative de WELIREG est attendue à partir de données en vie réelle ou issues d'essais cliniques. Dans l'hypothèse où une comparaison indirecte serait envisagée, la méthodologie retenue doit permettre la prise en compte appropriée des biais de confusion et des modificateurs d'effet. Par ailleurs, l'appréciation de l'efficacité clinique à long terme devra s'appuyer sur des critères centrés sur le patient, incluant notamment des données de qualité de vie et des éléments comparatifs concernant le délai avant intervention chirurgicale ou avant tout autre traitement indiqué pour la maladie. La Commission souhaite également disposer de données descriptives sur l'utilisation de WELIREG en pratique courante en France, y compris pour les patients ayant débuté le traitement en accès précoce, incluant : – les caractéristiques des patients traités (âge, sexe, localisations et caractéristiques tumorales, justification clinique de la mise sous traitement) ; – la posologie et la durée de traitement et le type de prescripteurs ; – les données de tolérance à long terme et les motifs d'arrêt de traitement ;

	– le recours, au cours du suivi, à des traitements chirurgicaux ou non chirurgicaux indiqués pour la maladie (radiofréquence, cryothérapie, radiothérapie stéréotaxique, etc.). La Commission recommande que les centres experts en charge du suivi des patients en France soient associés à la construction du protocole de collecte des données descriptives en pratique courante. La Commission réévaluera WELIREG sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de cinq ans à compter de la date du présent avis.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	20
Etude LITESPARK-004	20
Etude LITESPARK-015	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

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	Inscription
Précisions	Il est à noter, que WELIREG (belzutifan) dispose également d'une autorisation d'accès précoce post-AMM pour cette inscription (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)
Listes concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
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 données d'efficacité et de sécurité provenant des résultats finaux de l'étude LITESPARK-004 et des résultats d'au moins 64 patients avec un suivi d'au moins 24 mois de la cohorte B1 de l'étude en cours 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 hospitalière (PIH) • Médicament de prescription réservée aux 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.
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 sont 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 : 11 juin 2025 • Date d'adoption : 25 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 hypoxie¹.

Cela confère aux patients un risque à vie de développer de multiples tumeurs bénignes ou malignes^{1,2} notamment des carcinomes à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes rétiens et du système

¹ 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>.

² Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR et Association VHL-France - Recommandations nationales VHL 2018 v2021.docx

nerveux central (HB), des phéochromocytomes/paragangliomes, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des cystadénomes papillaires et une érythrocytose³.

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 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^{1,3}), la présence des tumeurs multifocales (par exemple deux hémangioblastomes ou d'un hémangioblastome et d'un CCR) est nécessaire pour établir le diagnostic^{4,5}. Un test génétique présymptomatique peut être proposé dès l'âge de 5 ans².

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)⁶. Leur incidence atteint 70 % à 60 ans⁷. 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 fréquentes⁸.

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 décès⁹. 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 000¹⁰. 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)⁶. En France, selon les données de la cohorte issue du registre exhaustif français PREDIR (PREDIspositions aux tumeurs du Rein - réseau

³ 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>.

⁴ « Orphanet: Maladie de von Hippel-Lindau ». Consulté le 26 avril 2025. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/892?name=von-hippel&mode=name>.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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>.

⁸ 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.

⁹ Feletti, A., et al. Von Hippel-Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. Neuro Oncol, 2016. 18(7): p. 1011-20.

¹⁰ « Orphanet: Maladie de von Hippel-Lindau ». Consulté le 26 avril 2025. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/892?name=von-hippel&mode=name>.

labellisé par l'INCa)¹¹ disponibles, environ 1 237 patients adultes atteints de la maladie de VHL étaient recensés en octobre 2024.

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 PREDIR¹².

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 organes¹².

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 lesquels les interventions localisées ne sont pas adaptées, il n'existe pas de traitement médicamenteux. A ce jour, belzutifan est le seul médicament disposant d'une AMM spécifique à la maladie de VHL dans ce périmètre d'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 immédiate¹³.

Compareurs 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)¹⁴ 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. »

¹¹ Cohorte non publiée : Registre PREDIR. France. Disponible sur : predir.org/View/index.aspx

¹² Le Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (PREDIpositions aux tumeurs du Rein). Disponible sur : <https://predir.org/View/index.aspx>

¹³ 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.

¹⁴ Liste des spécialités en accès dérogatoire - Welireg - ANSM [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/welireg#>

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

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'inscription 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** (NCT03401788), 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 réiniens (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 âgés de 12 ans et plus atteints d'un phéochromocytome/paragangliome (PPGL) – *Cohorte A1*, d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEp) – *Cohorte A2*, ou d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) *Cohorte C*, ou d'une tumeur solide avancée présentant des altérations génétiques liées à HIF-2 α – *Cohorte D*.

La cohorte B1 de cette étude a inclus des patients adultes 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 réiniens.

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 systèmes organiques.

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 FAS¹⁵).

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)¹⁶ ;
- 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).

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

Population de l'étude

L'âge médian des patients inclus a été de 41 ans [19 ; 66]. L'étude a compris 53 % 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 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'héangioblastomes du SNC, 32 (52 %) de lésions pancréatiques, 17 (28 %) d'héangioblastomes rétiens, 10 (16 %) de cystadénomes épидидymaires, 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'héangioblastomes rétiens.

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 de 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 principale d'arrêt a été la décision du patient (18,0 % ; 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 environ 38 mois de suivi médian.

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)
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 ¹⁷ , 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 de respectivement 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	
	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) ¹⁸	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)

¹⁷ En cas de réponse (complète ou partielle), celle-ci devait être confirmée au moins 4 semaines après le premier examen.

¹⁸ Les données disponibles les plus récentes sont issues du cut-off du 1 avril 2022.

Critères de jugement secondaires	belzutifan	
	01/04/2022	03/04/2023
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)	-

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, multicentrique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance du belzutifan dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un phéochromocytome/paragangliome (PPGL) – *Cohorte A1*, d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEp) – *Cohorte A2*, ou d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) *Cohorte C*, ou d'une tumeur solide avancée présentant des altérations génétiques liées à HIF-2 α – *Cohorte D*. Pour la cohorte B1, l'étude a débutée le 17/11/2022 (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 la cohorte B1 a été recrutée à partir de 4 centres situés en Chine. Les patients 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 qui ne soit pas supérieure à 3,0 cm ou 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 métastatique 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, évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1¹⁹ (population FAS de la cohorte B1²⁰).

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)²¹ ;
- 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, VHL-TNEp), 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 70 % d'hommes, le statut ECOG a été 0 pour la totalité des patients inclus (100 %).

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

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

- 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 rétinien.

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, n (%)	0	0
- Décès, n (%)	0	0

Résultats sur les critères de jugement secondaire :

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 de respectivement 8,4 mois et 14,9 mois.

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

Critères de jugement secondaires	belzutifan	
	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) ²²	-	-
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, 12 patients (20 %) ont eu au moins une réduction de dose. L'ensemble de ces patients ont eu une réduction de dose à 80 mg, et 4 ont eu une réduction de dose supplémentaire à 40mg. 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) 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 %).

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

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 (20 %).

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 le cadre du développement clinique 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 à partir du 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.

Selon les informations transmises par le laboratoire, au 6 juin 2025, 37 patients ont fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) validée par l'ANSM dans l'indication évaluée :

- Aucune fiche de suivi d'arrêt de traitement n'a été retournée à ce jour.
- Par le biais des informations de Pharmacovigilance, 3 arrêts de traitement ont été rapportés : un décès de cause inconnue [n = 1], à des céphalées et vertiges en attente du lien de causalité [n = 1] et à une hémorragie de la moelle épinière de causalité inconnue selon le notificateur [n = 1].
- Concernant les localisations tumorales rapportées (un patient peut être atteint de plusieurs localisations tumorales concomitantes) : 20 patients (54 %) sont atteints de carcinomes des cellules rénales (CCR), 27 patients (73 %) sont atteints d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC), 13 patients (35 %) sont atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) et la localisation n'est pas renseignée à date pour 3 patients (8 %). La localisation visée par le traitement est le carcinome des cellules rénales (CCR) pour 9 patients (24 %), l'hémangioblastome du système nerveux central (SNC) pour 23 patients (62 %), la tumeur neuroendocrine pancréatique (TNEp) pour 2 patients (5 %) et elle est non renseignée à date pour 3 patients (8 %).

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=24 ; IC_{95%} [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (n = 20 ; 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'inscription 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-2α. 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 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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

WELIREG (belzutifan) est un traitement de 1ère intention pour le traitement des patients adultes atteints d'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 VHL et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie génétique grave, rare, évolutive, débilitante, dont les complications engagent de multiples handicaps et à terme le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible faute de données comparatives issues par exemple d'un essai clinique monobras avec bras de contrôle externe, ou d'autres formes de

comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique. Les données disponibles sont issues d'analyses des études LITESPARK-004 et LITESPARK-015, non comparatives, multicentriques, qui ont inclus notamment des patients atteints d'au moins un carcinome à cellules rénales (CCR) et d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de VHL naïfs de traitement et pour lesquels des interventions localisées ne sont pas adaptées qui ont suggéré une activité sur la croissance tumoral.

- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention en l'absence de thérapie disponible, pour le traitement des patients adultes atteints d'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 VHL et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, de sa prévalence et de son incidence. Dès lors que la maladie de VHL est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients avec une prévalence estimée à 1/53 000 et une incidence annuelle à la naissance estimée à 1/36 000.
- du besoin médical actuellement non couvert chez les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage

WELIREG (belzutifan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par WELIREG (belzutifan) 40 mg, comprimé pelliculé, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de WELIREG (belzutifan) 40 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications/dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à sa réévaluation dans un délai maximal de 5 ans, la Commission souhaite disposer de données comparatives à la prise en charge usuelle sans WELIREG, a minima versus un comparateur externe (e.g., histoire naturelle de la maladie) issu d'un registre historique.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- l'observation d'un taux de réponse globale de :
 - 67,2 % (n = 41/61 ; IC_{95%} [54,0 ; 78,7]) dans la population globale de l'étude LITESPARK-004 et de 83,3 % (n = 15/18 ; IC_{95%} [58,6 ; 96,4]) dans la population de la cohorte B1 de l'étude LITESPARK-015, soit chez les patients avec des tumeurs solides mesurables de CCR associée à la maladie de VHL,
 - 48,0 % (IC_{95%} [33,7 ; 62,6]) et 90,9 % (IC_{95%} [70,8 ; 98,9]) respectivement dans les groupes VHL- SNC (n = 50) et VHL- TNEp (n = 22) de l'étude LITESPARK-004,
 - 60,0 % (IC_{95%} [26,2 ; 87,8]) et 66,7 % (IC_{95%} [34,9 ; 90,1]) respectivement dans les groupes VHL- SNC (n = 10) et VHL- TNEp (n = 12) de l'étude LITESPARK-015.
- Ceci, dans un contexte de pathologie impliquant des tumeurs n'ayant pas une tendance à régresser de manière spontanée et d'évolution très variable (avis d'expert).
- du besoin médical non couvert à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez des patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées ;

et prenant en compte :

- l'absence de données comparatives du fait du schéma des études LITESPARK-004 et LITESPARK-015 ;
- 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 ;
- l'absence de données robustes sur des critères de morbi-mortalité ;
- les incertitudes sur le profil de tolérance du belzutifan du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité ;
- l'absence de données de qualité de vie.

La Commission considère que WELIREG (belzutifan) 40 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle et pour les patients pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

5.5 Population cible

La population cible de WELIREG (belzutifan) correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (HbSNC), ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

Le nombre de patients atteints de la maladie de VHL peut être estimé à partir des données du registre exhaustif français PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein - réseau labellisé par l'INCa) disponibles les patients 1 237 cas adultes étaient recensés en octobre 2024.

Parmi eux, 455 patients disposaient d'au moins un suivi au cours des cinq dernières années dans un centre de référence ou de compétence du réseau PREDIR, suggérant la présence de manifestation(s) liée(s) à la maladie de VHL.

Parmi ces patients, 363 (80 %) présentaient au moins une tumeur d'intérêt associée à la maladie de VHL : CCR, hémangioblastome du SNC, TNEp.

Enfin, une intervention localisée n'était pas adaptée pour 144 (40 %) d'entre eux, en raison d'une forme diffuse, de localisations tumorales non accessibles à la chirurgie, d'une croissance trop rapide des tumeurs, de comorbidités liées à la maladie, de complications liées aux précédentes interventions localisées, de la volonté de préserver la fonction de l'organe.

La population cible a donc été approchée à partir de ces données de prévalence et ce malgré les limites de cette estimation concernant l'éligibilité à une intervention localisée car certaines données pertinentes pour son évaluation pouvant faire défaut dans la base de données du réseau PREDIR.

La population cible est estimée à environ 144 patients.

5.6 Demande de données

La commission souhaite être destinataire des données de sécurité et d'efficacité issus des résultats finaux de l'étude LITESPARK-004 et des résultats de la cohorte B1 de l'étude en cours LITESPARK-015 attendus au cours du premier trimestre 2027.

Par ailleurs, compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données comparatives à la prise en charge usuelle sans WELIREG, a minima versus un comparateur externe (e.g., histoire naturelle de la maladie) issu d'un registre historique. Une évaluation de l'efficacité comparative de WELIREG est attendue à partir de données en vie réelle ou issues d'essais cliniques. Dans l'hypothèse où une comparaison indirecte serait envisagée, la méthodologie retenue doit permettre la prise en compte appropriée des biais de confusion et des modificateurs d'effet. Par ailleurs, l'appréciation de l'efficacité clinique à long terme devra s'appuyer sur des critères centrés sur le patient, incluant notamment des données de qualité de vie et des éléments comparatifs concernant le délai avant intervention chirurgicale ou avant tout autre traitement indiqué pour la maladie.

La Commission souhaite également disposer de données descriptives sur l'utilisation de WELIREG en pratique courante en France, y compris pour les patients ayant débuté le traitement en accès précoce, incluant :

- les caractéristiques des patients traités (âge, sexe, localisations et caractéristiques tumorales, justification clinique de la mise sous traitement) ;
- la posologie et la durée de traitement et le type de prescripteurs ;
- les données de tolérance à long terme et les motifs d'arrêt de traitement ;
- le recours, au cours du suivi, à des traitements chirurgicaux ou non chirurgicaux indiqués pour la maladie (radiofréquence, cryothérapie, radiothérapie stéréotaxique, etc.).

La Commission recommande que les centres experts en charge du suivi des patients en France soient associés à la construction du protocole de collecte des données descriptives en pratique courante.

La Commission réévaluera WELIREG sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de cinq ans à compter de la date du présent avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ **Autres demandes**

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement comme souhaité par les associations de patient.

→ **Portée de l'avis**

Sans objet.