

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	16.12.2024
Leverandør:	MSD (Norge) AS
Navn:	Søren Toksvig Klitkou
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	404 51 138
E-post:	soren.klitkou@msd.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Ja
Handelsnavn	Welireg™
Generisk navn (virkestoff(er))	belzutifan

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	Merck Sharp & Dohme B.V.
ATC-kode	L01X X74
Administrasjonsform	Filmdrasjerte tabletter
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler. Belzutifan er en hemmer av hypoksiinduserbar faktor 2-alfa (HIF-2 α). Belzutifan er en HIF-2 α -hemmer. HIF er involvert i cellenes oppfattelse av hypoksi og spiller en rolle i utløsning av adaptive mekanismer som respons på hypoksi. I VHL-sykdom kan dette ukontrollerte HIF-signalet hemmes av belzutifan.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	WELIREG er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller nevroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/005636
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	12/2024, foreligger
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	03/2025
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter <i>Tidspunkt må oppgis</i>	2/2025

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Nei
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	
Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	Nei, innføring vil ikke kreve etablering av ny infrastruktur
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	N/A
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	N/A
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	Pasienter med hemangiom i retina eller hemangioblastom i CNS (ofte multiple), familiært, bilateralt eller tidlig debut (<40 år) av feokromocytom, multippel eller tidlig debut (<40 år) av klarcellet nyrecellecarcinom, eller svulst i endolymfatisk sacculus bør utredes med tanke på VHL.

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	VHL er en genetisk tilstand som disponerer for godartede og ondartede svulster i flere organsystemer. Sykdommen nedarves autosomt dominant og skyldes punktmutasjoner eller delesjoner av deler eller hele VHL-genet. VHL kan defineres av følgende kriterier: minst to manifestasjoner på VHL, en VHL manifestasjon og påvist mutasjon i VHL-genet, en person med minst en VHL-manifestasjon og en førstegradsslektning med en VHL-manifestasjon eller mutasjon i VHL-genet som er kjent å gi sykdom Referanse: Anders P. Jørgensen, Jens Bollerslev og Ketil Heimdal. Von Hippel Lindau (VHL) OUS-metodebok, sist oppdatert 29.04.2024
--	---

Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	Onkologi Endokrinologi
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	CNS-tumor, pNET-tumor, RCC
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	For øyeblikket er det ingen medikamentelle behandlingsanbefalinger for VHL-sykdom. Den vanligste behandlingsmetoden er kirurgi, etterfulgt av strålebehandling. Hemangiomi i retina behandles primært med laser eller kryoterapi. Hemangioblastom i CNS behandles kirurgisk ved symptomer eller ved tegn til vekst som forventes å gi symptomer. Nevroendokrine svulster (NET) i bukspyttkjertelen behandles primært kirurgisk. Behandling av VHL-relaterte RCC innebærer aktiv overvåkning inntil den største nyretumoren når omtrent 3 cm, på hvilket tidspunkt det anbefales å utføre en nefron-sparende kirurgisk intervensjon (reseksjon).
Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	Prognose for VHL varierer ut fra kliniske manifestasjoner og tidspunktet for oppdagelse. Ved tidlig oppdagelse av manifestasjoner og kirurgisk inngrep, er prognosen god for de fleste pasienter.
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	Belzutifan skal brukes hos pasienter med manifestasjoner av VHL hvor kirurgisk inngrep eller strålebehandling er kontraindisert, eller uegnet
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	Insidens og prevalens i Norge er ikke kjent. Internasjonalt er prevalensen angitt fra 1 per 36 000 til 1 per 91 000. Ifølge eksperter i endokrinologi og genetik (ref. samtale) er det ca. 30 pasienter i Norge med VHL-diagnose. Ca. 10 pasienter i denne gruppen kan bli relevant for behandling med Belzutifan. Referanse: Anders P. Jørgensen, Jens Bollerslev og Ketil Heimdal Von Hippel Lindau (VHL) OUS-metodebok, sist oppdatert 29.04.2024

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	Nei
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	Nei

Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	Nei
---	-----

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	NCT03401788 Litespark-004 A Phase 2 Study of Belzutifan (PT2977, MK-6482) for the Treatment of Von Hippel Lindau (VHL) Disease-Associated Renal Cell Carcinoma (RCC) (MK-6482-004)		
Studietype og -design	A phase 2, open-label, single arm trial		
Formål	To evaluate the efficacy and safety of belzutifan in participants with VHL disease who have at least 1 measurable RCC tumor.		
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Inklusjonskriterier: -diagnosis of von Hippel Lindau disease, based on a germline VHL alteration -at least 1 measurable solid RCC tumor and no RCC tumor that requires immediate surgical intervention. The diagnosis of RCC can be radiologic (histologic diagnosis not required). Participants may have VHL disease-associated tumors in other organ systems Eksklusjonskriterier: -prior treatment with belzutifan or another HIF-2 α inhibitor -any systemic anti-cancer therapy (includes anti-vascular endothelial growth factor [VEGF] therapy or any systemic investigational anti-cancer agent) -immediate need for surgical intervention for tumor treatment		

	-evidence of metastatic disease on screening imaging		
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Belzutifan administered orally at a dose of 120 mg once daily (in three 40-mg tablets) unless unacceptable adverse events or disease progression occurred.		
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	None		
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	The primary end point was objective response to treatment with belzutifan (complete response or partial response), as defined according to RECIST, version 1.1 Secondary end points were duration of response, time to response, and progression-free survival; other secondary end points were the efficacy of belzutifan in the treatment of non–renal cell carcinoma neoplasms associated with VHL disease (including retinal and central nervous system hemangioblastomas and pancreatic lesions [i.e., serous cystadenomas and pancreatic neuroendocrine tumors]) and the safety of belzutifan.		
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>	Patients with central nervous system (CNS) hemangioblastomas enrolled in LITESPARK-004 (n=50) Summaries of the response endpoints will also be provided for subgroups based on site of primary tumors other than		

	RCC at Screening. The analyses of ORR, DOR, TTR, PFS, and TTS will be performed in each of these subgroups.		
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	Pågående studie, publiserte resultater basert på median oppfølgingstid 37.8 måneder (data cutoff 01.04.2022 IA4). Data cutoff 03.04.2023 IA5 median oppfølgingstid 49.7 måneder.		
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Pågående Data cutoff 01.04.2022 IA4 Data cutoff 03.04.2023 IA5 median oppfølgingstid 49.7 måneder		
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>	Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for von Hippel–Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. Clinical Cancer Research. 2024;30(9):1750-7. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med. 2021;385(22):2036-46.		

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Litespark-010 – 1L Locally advanced or metastatic ccRCC Litespark-003 – 1L Locally advanced or metastatic ccRCC Litespark-012 – 1L Advanced ccRCC Litespark-022 - Confirmed ccRCC post nephrectomy and no prior systemic therapy Litespark-011 - Unresectable, locally advanced or metastatic ccRCC with disease progression after 1L or 2L anti-PD-1 or -PD-L1 therapy Litespark-005 - Unresectable, locally advanced or metastatic ccRCC with disease progression after prior PD-1 or PD-L1 checkpoint inhibitor and VEGF-TKI treatment Litespark-015 - Treatment of Advanced Pheochromocytoma/ Paraganglioma (PPGL), Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET), Von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Solid Tumors With HIF-2 α Related Genetic Alterations

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon	
<i>Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen</i>	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	Kostnad-per-QALY analyse I en helseøkonomisk analyse av kostnader og helseeffekter vil det tas hensyn til kirurgi og senere behandlinger som følger av et sykdomsforløp for VHL. Modellen vil inneholde et livstidsperspektiv på sykdomsforløpet inklusive utvikling av metastatisk kreftsykdom og død.
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	Voksne pasienter med von Hippel-Lindaus sykdom som trenger behandling for assosiert, lokalisert nyrecellekarsinom (RCC), hemangioblastomer i sentralnervesystemet (CNS) eller neuroendokrine tumorer i bukspyttkjertelen (pNET), og hvor lokaliserte prosedyrer er uegnet.
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	Litespark 004 studien var en open-label, enarmet studie som fulgte pasienter med VHL- RCC, CNS, og pNET med tanke på tumorvekst, responsrater og kirurgi. Helseøkonomisk modelleres sykdomsutvikling basert på register.
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	Data fra Litespark 004 studien evt supplert av data fra vitenskapelig litteratur.

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Produktet har ikke fått pris per 16.12.2024.
---	--

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	FINOSE skal ikke benyttes siden tilgang til behandling med belzutifan behandles i ulike refusjonskanaler i de forskjellige landene.

12 Andre relevante opplysninger	
<i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	<p>Ja</p> <p>Anders Palmstrøm Jørgensen – OUS Rikshospitalet</p> <p>Eystein Husebye – Haukeland universitetssykehus, Bergen</p> <p>Ekspertene deltok i Nordisk VHL møte i Stockholm, 23.april 2023</p>
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Direktoratet for medisinske produkter.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	