



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: BELZUTIFANUM**

***INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate, localizate: carcinom renal (RCC), hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, pancreatic neuroendocrine tumours) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate***

**Data depunerii dosarului**

**04.12.2025**

**Numărul dosarului**

**87392**

**PUNCTAJ: 52**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BELZUTIFANUM

1.2. DC: WELIREG 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XX74

1.4 Data eliberării APP: 12 februarie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>40 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. Al/Al x 90 (3x30) compr. film. (ambalaj multiplu) (4 ani)</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 127/16.02.2026:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. Al/Al x 90 (3x30) compr. film. (ambalaj multiplu) (4 ani)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>40 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>81.756,21</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>908,402</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL)

*WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate, localizate: carcinom renal (RCC), hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, pancreatic neuroendocrine tumours) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul cancerului.

### Doze

Doza recomandată de WELIREG este de 120 mg belzutifan (3 comprimate a 40 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a unui nivel inacceptabil de toxicitate.

### Doza omisă

În cazul în care se omite o doză de WELIREG, aceasta poate fi administrată cât mai curând posibil în aceeași zi. Doza zilnică uzuală trebuie reluată a doua zi. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă, în orice moment după administrarea WELIREG, apar vărsături, nu trebuie să se mai administreze o altă doză. Următoarea doză trebuie să fie administrată a doua zi.

### Modificări ale dozei

Modificările dozei de WELIREG în cazul apariției de reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei**

Reacții adverse	Severitate*	Modificarea dozei
Anemie	Gradul 3 (hemoglobină < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; transfuzie indicată)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune <math>\leq</math> gradul 2</li> <li>Se reia administrarea la aceeași doză sau la o doză redusă (se reduce cu 40 mg); se ia în considerare oprirea tratamentului, în funcție de severitatea și persistența anemiei</li> </ul>
	Gradul 4 (consecințe care pun viața în pericol sau intervenție de urgență indicată)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune <math>\leq</math> gradul 2</li> <li>Se reia administrarea la o doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește definitiv tratamentul la reparația reacției de gradul 4</li> </ul>
Hipoxie	Gradul 3 asimptomatic (scăderea saturației de oxigen în repaus (de exemplu, valoare < 88% pe pulsoximetru sau PaO <sub>2</sub> $\leq$ 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opțiune de a continua sau de a întrerupe temporar administrarea până la o remisiune <math>\leq</math> gradul 2</li> <li>Se reia administrarea la doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește tratamentul, în funcție de severitatea și persistența hipoxiei</li> </ul>
	Gradul 3 simptomatic (scăderea saturației de oxigen în repaus (de exemplu, valoare < 88% pe pulsoximetru sau PaO <sub>2</sub> $\leq$ 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe temporar administrarea până la o remisiune <math>\leq</math> gradul 2</li> <li>Se reia administrarea la doză redusă (se reduce cu 40 mg) sau se oprește tratamentul, în funcție de severitatea și persistența hipoxiei</li> </ul>
	Gradul 4 (compromitere a căilor respiratorii care pune viața în pericol; intervenție de urgență necesară (de exemplu, traheotomie sau intubație))	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se oprește definitiv tratamentul</li> </ul>
Alte reacții adverse	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe temporar administrarea dozei până la o remisiune <math>\leq</math> gradul 2</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ia în considerare reluarea la o doză redusă (se reduce cu 40 mg), în funcție de severitate și persistență</li> <li>• Se oprește definitiv tratamentul la reparația reacției de gradul 3</li> </ul>
	Gradul 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se oprește definitiv tratamentul</li> </ul>

\*- Pe baza Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 5.0

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Vârstnici**

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

#### **Insuficiență renală**

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv boală renală în stadiu terminal.

#### **Insuficiență hepatică**

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală  $\leq$  limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartataminotransferaza (AST)  $>$  LSVN sau bilirubina totală  $>$  1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare AST) sau moderată (bilirubina totală în intervalul  $>$  1,5 x LSVN și  $\leq$  3 x LSVN și orice valoare pentru AST sau Child-Pugh clasa B).

Belzutifan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### **Mod de administrare**

WELIREG este indicat administrării orale.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se cunoaște dacă acest lucru afectează absorbția belzutifan.

### **Mecanism de acțiune**

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice.

Belzutifan este un inhibitor al factorului de transcripție 2-alfa indus de hipoxie (HIF-2 $\alpha$ , *hypoxia-inducible factor 2 alpha*). La niveluri normale de oxigen, HIF-2 $\alpha$  este vizat pentru degradare de către proteina VHL. Afectarea funcției proteinei VHL are ca rezultat acumularea de HIF-2 $\alpha$ . În consecință, HIF-2 $\alpha$  se translocă în nucleu și reglează genele de expresie asociate cu proliferarea celulară, angiogeneza și dezvoltarea tumorilor. Belzutifan se leagă de HIF-2 $\alpha$  și, în condiții de hipoxie sau afectare a funcției proteinei VHL, belzutifan blochează interacțiunea HIF-2 $\alpha$ -HIF-1 $\beta$ , ceea ce duce la reducerea transcripției și expresiei genelor țintă HIF-2 $\alpha$ .

### **Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)**

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI BELZUTIFANUM și cu DC WELIREG 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate, localizate:

*carcinom renal (RCC), hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, pancreatic neuroendocrine tumours) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

### **Boala von Hippel-Lindau - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

#### *Caracteristicile bolii*

Boala **Von Hippel-Lindau (VHL)** este o afecțiune genetică rară asociată cu un risc crescut de dezvoltare a anumitor tipuri de tumori. Persoanele cu boala VHL pot prezenta tumori și/sau chisturi în până la zece regiuni ale organismului, inclusiv la nivelul creierului, măduvei spinării, ochilor, rinichilor, pancreasului, glandelor suprarenale, urechii interne, tractului reproducător, ficatului și plămânilor.

Majoritatea tumorilor asociate VHL sunt benigne (necanceroase), însă chiar și aceste tumori benigne pot avea consecințe clinice semnificative. Pe măsură ce cresc, aceste tumori și chisturile asociate pot exercita presiune asupra structurilor anatomice învecinate. Această presiune poate genera simptome precum durere severă sau alte manifestări clinice.

Boala VHL este determinată de o deleție sau de o modificare patogenă (variantă) la nivelul genei **VHL**. Manifestările bolii diferă de la o persoană la alta, inclusiv între membrii aceleiași familii. Deoarece nu se poate anticipa modul și momentul apariției manifestărilor bolii la fiecare individ, este esențială monitorizarea periodică pe parcursul întregii vieți pentru depistarea potențialelor manifestări ale VHL.

Hemangioblastoamele retiniene reprezintă cea mai frecventă manifestare inițială a bolii (multiple și bilaterale în aproximativ 50% dintre cazuri). De obicei sunt asimptomatice, însă pot determina dezlipire de retină, edem macular, glaucom și pierderea vederii.

Hemangioblastoamele sistemului nervos central (SNC) constituie manifestarea de debut în aproximativ 40% dintre cazuri și apar, în ansamblu, la 60–80% dintre pacienți. Acestea sunt localizate cel mai frecvent la nivelul cerebelului, dar pot apărea și în trunchiul cerebral și măduva spinării. Deși sunt tumori benigne, ele pot produce simptome prin comprimarea țesutului nervos adiacent. La nivel cerebelos, acestea sunt cel mai frecvent asociate cu creșterea presiunii intracraniene, determinând cefalee, vărsături și ataxie a membrelor sau a trunchiului (dificultate în controlul mișcărilor fine ale brațelor și picioarelor și instabilitate la mers).

Chisturile renale multiple sunt foarte frecvente, iar pacienții prezintă un risc crescut pe parcursul vieții de a dezvolta carcinom renal (până la 70%). Unii pacienți prezintă feocromocitoame, care pot fi asimptomatice, dar pot determina hipertensiune arterială.

De asemenea, pot apărea chisturi epididimare și cistadenoame (la aproximativ 60% dintre pacienții de sex masculin), precum și chisturi pancreatice multiple (la majoritatea pacienților). Tumorile non-secretoare ale celulelor insulare pancreatice apar la o minoritate dintre pacienți (10–15%). Tumorile sacului endolimfatic (ELST) sunt, de asemenea, descrise (până la 10% dintre cazuri) și pot determina pierderea auzului. Paragangliomele de cap și gât sunt rare (aproximativ 0,5%).

Vârsta medie la diagnosticarea tumorilor (de exemplu, hemangioblastom, carcinom renal) în boala VHL este considerabil mai mică decât în cazurile sporadice neereditare. Manifestările clinice ale bolii VHL pot varia între membrii aceleiași familii.

### *Epidemiologie*

Boala VHL este un sindrom ereditar rar cauzat de mutații germinale ale genei supresoare tumorale **von Hippel–Lindau**, localizată pe cromozomul 3p25, care se transmite în mod autosomal dominant. Această afecțiune apare la aproximativ un caz la 36.000 de nașteri vii. Dezvoltarea tumorilor în acest context este determinată de inactivarea sau pierderea alelei de tip sălbatic rămasă într-o celulă susceptibilă.

Persoanele afectate prezintă un risc pe tot parcursul vieții de a dezvolta tumori și formațiuni chistice în mai multe organe, inclusiv la nivelul rinichilor, creierului și măduvei spinării, pancreasului și retinei. Tumorile pot fi benigne (necanceroase) sau maligne și pot apărea inițial în perioada adultului tânăr; cu toate acestea, semnele și simptomele bolii VHL pot surveni pe tot parcursul vieții, cu o penetranță aproape completă până la vârsta de 70 de ani. Tumorile sunt frecvent identificate simultan în mai multe organe, într-un mod multicentric, iar pacienții afectați prezintă un risc crescut de apariție a tumorilor recurente pe parcursul vieții.

Prevalența bolii VHL este estimată între 1 la 31.000 și 1 la 91.000 de persoane (aproximativ 10.000 de cazuri în Statele Unite și aproximativ 200.000 de cazuri la nivel mondial). Determinarea unui număr precis este dificilă.

Această afecțiune afectează în mod egal bărbații și femeile, precum și toate grupurile etnice, și este întâlnită în toate regiunile lumii.

### *Management și tratament*

Obiectivele managementului clinic actual sau ale opțiunilor terapeutice pentru tumorile asociate bolii VHL sunt prevenirea apariției metastazelor la distanță și/sau limitarea morbidității locoregionale, menținând în același timp, pe cât posibil, funcția normală a organelor. Managementul implică adesea supraveghere extensivă pe tot parcursul vieții și efectuarea mai multor proceduri locale la nivelul rinichilor, creierului și/sau măduvei spinării, pancreasului, glandelor suprarenale și retinei. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală nu este curativă; aceasta oferă un beneficiu paliativ local și nu abordează natura multifocală a bolii. În plus, efectuarea mai multor intervenții chirurgicale asupra aceluiași organe și/sau asupra unor organe diferite, de-a lungul vieții acestor pacienți, este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative, inclusiv complicații pe termen lung și/sau pierderea funcției organelor.

Decizia privind necesitatea unei intervenții chirurgicale imediate sau a unei terapii locale pentru un anumit pacient cu VHL reprezintă o decizie clinică luată de medicii curanți împreună cu pacientul, după evaluarea mai multor factori. Aceste considerații multifactoriale includ:

1. caracteristicile specifice tumorii, precum dimensiunea, localizarea și cinetica de creștere; și
2. caracteristicile pacientului, precum numărul intervențiilor sau procedurilor anterioare, funcția actuală a organelor, comorbiditățile preexistente și preferințele pacientului.

Pentru pacienții cu carcinom renal asociat VHL (VHL-RCC), scopul îndepărtării chirurgicale a tumorilor este prevenirea bolii metastatice, menținând în același timp, pe cât posibil, funcția renală. În general, dacă tumora RCC are un diametru <3 cm, se recomandă supravegherea activă, deoarece riscul de metastaze este foarte redus. Dacă dimensiunea tumorii este între 3–4 cm, supravegherea activă poate fi în continuare realizată, iar necesitatea intervenției chirurgicale poate să nu fie considerată imediată în următoarele situații:

1. tumora prezintă o creștere relativ lentă;
2. leziunea este constituită dintr-un chist complex cu componentă solidă, iar dimensiunea componentei solide este <3 cm;
3. pacientul a suferit multiple nefrectomii parțiale sau prezintă o tumoră localizată central într-un rinichi unic, situație în care conservarea maximă a funcției renale și/sau amânarea dializei este de o importanță clinică majoră;
4. pacientul prezintă comorbidități semnificative care reduc fezabilitatea intervenției chirurgicale; sau
5. preferința pacientului este pentru o abordare non-chirurgicală.

Pentru pacienții cu hemangioblastoame ale sistemului nervos central asociate VHL (VHL-CNS HB), principalul tratament constă în rezecția chirurgicală atent indicată pentru tumorile simptomatice. Tumorile asimptomatice care prezintă risc iminent de obstrucție a lichidului cefalorahidian trebuie tratate prompt.

Pentru pacienții cu tumori neuroendocrine pancreatice asociate VHL (VHL-pNET), dimensiunea tumorii și cinetica de creștere sunt luate în considerare conform consensului VHL Alliance privind managementul pNET, pentru a minimiza riscul de metastaze. Intervenția chirurgicală este recomandată pentru tumorile cu diametru  $\geq 3$  cm la nivelul corpului pancreatic și  $\geq 2$  cm la nivelul capului pancreasului.

În Uniunea Europeană nu există, în prezent, nicio opțiune terapeutică sistemică aprobată pentru tratamentul tumorilor asociate bolii VHL pentru care procedurile localizate (precum chirurgia, radioterapia sau ablația) sunt inadecvate sau nedorite. Deși aceste proceduri pot aborda temporar tumorile individuale, ele nu sunt curative, iar noi tumori continuă să apară. Prin urmare, *există o nevoie medicală nesatisfăcută pentru opțiuni de tratament sistemic care să reducă dimensiunea tumorilor VHL și/sau rata de creștere a acestora și/sau să întârzie sau să elimine necesitatea intervenției chirurgicale la anumiți pacienți cu neoplazii asociate bolii VHL, inclusiv carcinom renal (RCC), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (CNS HB) și tumori neuroendocrine pancreatice (pNET).*

## **Eficacitate și siguranță clinică**

### *Studiu clinic la pacienți adulți cu tumori asociate bolii von Hippel-Lindau (VHL)*

Eficacitatea belzutifan a fost investigată în cadrul studiului LITESPARK-004, un studiu clinic deschis, de fază 2, la 61 pacienți cu boală VHL care aveau cel puțin o tumoră solidă măsurabilă (conform definiției din RECIST v1.1) localizată la nivel renal și care nu necesita intervenție chirurgicală imediată. Pacienții puteau avea și alte tumori asociate bolii VHL, cum sunt hemangioblastoamele SNC și pNET. Pacienților li s-a administrat belzutifan în doză de 120 mg o dată pe zi. Pacienții au fost evaluați radiologic la aproximativ 12 săptămâni de la inițierea tratamentului și la interval de 12 săptămâni după aceea. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii sau un nivel de toxicitate inacceptabil. Pacienții trebuiau să aibă un scor ECOG PS de 0 sau 1. Studiul a exclus pacienții care prezentau orice dovadă de boală metastazată, RCC sau alte tumori asociate bolii VHL, o necesitate imediată de intervenție chirurgicală pentru tratamentul tumorii, orice procedură chirurgicală majoră finalizată cu 4 săptămâni înainte de înscrierea în studiu, orice eveniment cardiovascular major cu 6 luni înainte de administrarea medicamentului de studiu sau tratamente sistemice anterioare pentru RCC asociat bolii VHL.

Dintre cei 61 pacienți înrolați în LITESPARK-004, caracteristicile populației au fost: vârsta mediană de 41 ani, 3,3% cu vârsta de 65 de ani sau peste; 52,5% bărbați; 90,2% de rasă caucaziană; 82,0% au avut un scor ECOG PS de 0 și 16,4% au avut un scor ECOG PS de 1. Șaptezeci și șapte la sută dintre pacienți au avut proceduri chirurgicale anterioare pentru RCC. Alte tumori asociate bolii VHL la pacienți au inclus leziunile pancreatice (100,0%), dintre care 36,1% au fost tumori neuroendocrine pancreatice, hemangioblastoamele SNC (82,0%) și angioamele retiniene (19,7%).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității pentru tratamentul RCC asociat bolii VHL a fost RRO măsurată prin evaluarea radiologică folosind RECIST v1.1, conform evaluării de către o comisie de evaluare independentă (IRC - independent review committee). Criteriile finale suplimentare de evaluare a eficacității au inclus DOR și TTR. Printre criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și DOR în alte tumori asociate bolii VHL.

Tabelul 2 prezintă rezultatele de eficacitate din studiul LITESPARK-004 pentru tumorile RCC asociate bolii VHL, pe baza unei analize intermediare cu un timp median de urmărire de 49,7 luni.

**Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate în tumorile RCC asociate bolii VHL, în studiul LITESPARK-004**

<b>Criteriu final de evaluare</b>	<b>Belzutifan n=61</b>
<b>RRO* % (Î 95%)</b>	67,2% (54,0; 78,7)
Răspuns complet	11,5%
Răspuns parțial	55,7%
<b>Durata răspunsului†</b>	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (8,6+, 44,4+)
% cu durata ≥ 12 luni	100,0%
<b>Timpul până la răspuns</b>	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,1 (2,7; 41,2)

Date privind eficacitatea, cu un timp median de urmărire de 49,7 luni (data-limită a preluării: 3 aprilie 2023); NR = Neatins

\* - Răspuns: Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial; † - Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; + - Denotă un răspuns continuu

Criteriile finale de evaluare a eficacității pentru tratamentul altor tumori asociate bolii VHL au inclus RRO și DOR, conform evaluării IRC utilizând RECIST v1.1. Aceste rezultate sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea belzutifan pentru alte tumori asociate bolii VHL**

Criteriu final de evaluare	Belzutifan n=61	
	Pacienți cu hemangioblastoame ale SNC evaluabile n=50	Pacienți cu tumori neuroendocrine pancreatice evaluabile n=22
<b>RRO* % (Î 95%)</b>	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Răspuns complet	8,0%	50,0%
Răspuns parțial	40,0%	40,9%
<b>Durata răspunsului<sup>†</sup></b>		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% cu durata ≥ 12 luni	95,5%	100,0%

Date privind eficacitatea, cu un timp median de urmărire de 49,7 luni (data-limită a preluării: 3 aprilie 2023)

\* - Răspuns: Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

† - Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

+ - Denotă un răspuns continuu

NR = Neatins

### Profilul de siguranță

Siguranța belzutifan a fost evaluată în studii clinice la 576 pacienți cu tumori solide avansate și tumori localizate asociate bolii VHL tratați cu belzutifan 120 mg o dată pe zi. Durata mediană a expunerii la belzutifan a fost de 9,2 luni (interval: 0,1 până la 55,4 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse în timpul tratamentului cu belzutifan au fost anemia (84,2%), fatigabilitatea (42,7%), greața (24,1%), dispneea (21,4%), amețelile (17,9%) și hipoxia (16,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 au fost anemia (28,8%) și hipoxia (12,2%). Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost hipoxia (7,1%), anemia (4,7%) și dispneea (1,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea temporară a administrării dozei de belzutifan au fost anemia (7,1%), hipoxia (5,4%), fatigabilitatea (2,6%), greața (2,4%), dispneea (1,7%) și amețelile (1,6%). Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei de belzutifan au fost hipoxia (6,3%), anemia (3,8%) și fatigabilitatea (1,7%). Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea temporară a tratamentului cu belzutifan a fost hipoxia (1,4%).

### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienții tratați cu belzutifan (n=576) sau raportate în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ) și foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții tratați cu belzutifan \***

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Toate gradele	Gradul 3 – 4
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		
Anemie <sup>†</sup>	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Amețeală	Foarte frecvente	-
<b>Tulburări vasculare</b>		
Hemoragie <sup>##</sup>	Foarte frecvente	Frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Dispnee	Foarte frecvente	Frecvente
Hipoxie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		
Fatigabilitate	Foarte frecvente	Frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>		
Creștere ponderală	Frecvente	Frecvente

\*- La frecvența reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 2 este posibil să fi contribuit afecțiunea preexistentă.

†- Anemia include anemie și valori scăzute ale hemoglobinei.

‡- Include diferite evenimente hemoragice din diferite locuri, care nu sunt enumerate individual.

Termenii asociați hemoragiei care au apărut la 5 sau mai mulți pacienți tratați cu belzutifan au fost: hematurie, hemoptizie, contuzie și epistaxis (de orice grad), precum și hematurie (de gradele 3 – 4).

#- Include hemoragie la nivelul SNC (a fost observat un caz cu evoluție letală).

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Anemia

Anemia a apărut la 83% dintre pacienții cu RCC avansat tratați cu belzutifan; 32% au avut anemie de gradul 3 și 0,5% au avut anemie de gradul 4. Timpul median până la debutul anemiei a fost de 29 zile (interval: 1 zi până la 27 luni). Dintre pacienții cu anemie, la 22% s-au administrat doar transfuzii, la 20% dintre pacienți s-au administrat doar MSE și la 14% s-au administrat atât transfuzii, cât și MSE. Numărul median de doze de MSE administrate pacienților a fost de 6,5 (interval: 1 – 87). Pacienților li s-a administrat un MSE pe baza valorilor hemoglobinei și conform deciziei medicului curant.

Anemia a apărut la 90,2% dintre pacienții cu tumori asociate bolii VHL cărora li s-a administrat belzutifan, iar 11,5% dintre pacienți au avut anemie de gradul 3. Timpul median până la debutul evenimentelor de anemie de toate gradele a fost de 30 zile (interval: 1 zi până la 8 luni). Dintre pacienții cu anemie, la 1,8% s-au administrat doar transfuzii, la 16,4% dintre pacienți s-au administrat doar MSE și la 9,1% dintre pacienți s-au administrat atât transfuzii, cât și MSE. Numărul median de doze de MSE administrate pacienților a fost de 5 (interval: 1 – 35). Pacienților li s-a administrat un MSE pe baza valorilor hemoglobinei și conform deciziei medicului curant.

Incidența anemiei de gradul 3 a crescut odată cu expunerea mai mare la belzutifan la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei < 12 g/dl.

## Hipoxia

Hipoxia a apărut la 15% dintre pacienții cu RCC avansat cărora li s-a administrat belzutifan; 10% dintre pacienți au avut hipoxie de gradul 3 și 0,3% pacienți au avut hipoxie de gradul 4. Dintre pacienții cu hipoxie, 70% au fost tratați cu oxigenoterapie. Timpul median până la debutul hipoxiei a fost de 31 zile (interval: 1 zi până la 21 luni).

Hipoxia (de gradul 3) a fost raportată la 1,6% dintre pacienții cu tumori asociate bolii VHL cărora li s-a administrat belzutifan. Timpul până la debutul hipoxiei a fost de 56 zile.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 25 iunie 2025, acordă un **beneficiu terapeutic moderat** pentru medicamentul cu DCI *BELZUTIFANUM* și cu DC *WELIREG 40 mg (comprimat filmat)* pentru indicația terapeutică: „în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți care necesită tratament pentru carcinom cu celule renale (CCR), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET), localizate și asociate cu boala von Hippel-Lindau, pentru care intervențiile localizate nu sunt adecvate”.

Locul în strategia terapeutică:

Medicamentul **WELIREG 40 mg** reprezintă o **opțiune terapeutică de primă linie** pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule renale (CCR), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET), localizate și asociate cu boala von Hippel-Lindau, pentru care intervențiile localizate nu sunt adecvate.

Ținând cont de următoarele elemente:

- observarea unui **răspuns global la tratament** de:
  - **67,2%** (n = 41/61; IC95% [54,0; 78,7]) în populația totală a studiului LITESPARK-004 și **83,3%** (n = 15/18; IC95% [58,6; 96,4]) în cohorta B1 a studiului LITESPARK-015, la pacienții cu tumori solide măsurabile de CCR asociate bolii VHL;
  - **48,0%** (IC95% [33,7; 62,6]) și **90,9%** (IC95% [70,8; 98,9]) în grupurile VHL-SNC (n = 50) și, respectiv, VHL- pNET (n = 22) din studiul LITESPARK-004;
  - **60,0%** (IC95% [26,2; 87,8]) și **66,7%** (IC95% [34,9; 90,1]) în grupurile VHL-SNC (n = 10) și, respectiv, VHL- pNET (n = 12) din studiul LITESPARK-015;
- contextul unei patologii caracterizate prin tumori care nu prezintă tendință de regresie spontană și care au o evoluție clinică foarte variabilă;
- existența unei **nevoi medicale neacoperite** pentru tratamente eficiente și bine tolerate la pacienții pentru care intervențiile localizate nu sunt adecvate;

Și luând în considerare:

- **absența datelor comparative**, ca urmare a designului studiilor LITESPARK-004 și LITESPARK-015;
- **lipsa unor comparații indirecte robuste** sau a unor analize cu braț de control extern care să permită evaluarea valorii adăugate a medicamentului;
- **lipsa unor date solide privind criteriile de morbiditate și mortalitate**;
- **incertitudinile privind profilul de siguranță** al belzutifanului, determinate de mecanismul de acțiune nou și de experiența clinică limitată;
- **absența datelor privind calitatea vieții**;

Comisia de Transparență consideră că medicamentul *WELIREG (belzutifan) 40 mg, comprimat filmat, asigură o îmbunătățire minoră a beneficiului terapeutic, fiind încadrat la ASMR IV*, în strategia terapeutică actuală pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule renale (CCR), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET), localizate și asociate cu boala von Hippel-Lindau, pentru care intervențiile localizate nu sunt adecvate.

#### [NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare TA1011, publicat la data de 16 octombrie 2024, **belzutifan este recomandat cu acces gestionat (managed access)**, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, **ca opțiune** pentru tratamentul *bolii von Hippel-Lindau (VHL) la adulți, care necesită tratament pentru carcinoame cu celule renale asociate VHL, hemangioblastoame ale sistemului nervos central sau tumori neuroendocrine pancreatice, atunci când procedurile localizate sunt inadecvate sau nedorite, numai dacă sunt respectate condițiile prevăzute în acordul de acces gestionat pentru belzutifan.*

Boala VHL este o afecțiune genetică ce afectează semnificativ calitatea vieții pacienților, precum și a familiilor și îngrijitorilor acestora. Afecțiunea crește riscul dezvoltării anumitor tumori, iar **intervenția chirurgicală reprezintă principala opțiune terapeutică disponibilă în prezent**. În prezent, **nu există medicamente autorizate care să trateze cauza de bază a bolii VHL**.

Dovezile de eficacitate clinică provenite dintr-un **studiu de dimensiuni reduse** sugerează că **belzutifan reduce dimensiunea tumorilor și poate prelungi perioada până la progresia bolii**, însă **magnitudinea exactă a beneficiului rămâne incertă**.

Există, de asemenea, **incertitudini în modelul economic**, precum și **ipoteze care ar putea favoriza belzutifanul**, astfel încât **estimările privind cost-eficacitatea sunt incerte**, iar medicamentul nu poate fi recomandat pentru utilizare de rutină în acest moment.

Totuși, **belzutifan are potențialul de a fi cost-eficient**, însă sunt necesare **date suplimentare pentru reducerea incertitudinilor**. Colectarea de dovezi suplimentare din studiile clinice și din practica NHS ar putea contribui la

clarificarea acestora. Prin urmare, **belzutifan este recomandat pentru utilizare în cadrul unui acord de acces gestionat (managed access).**

### **SMC (Scottish Medical Consortium)**

Avizul SMC 2587 din 08 septembrie 2023 prezintă următoarea concluzie: *pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau (VHL) care necesită tratament pentru carcinom cu celule renale (RCC), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET) asociate VHL, pentru care procedurile localizate sunt inadecvate sau nedorite, belzutifan (Welireg®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland*, în urma unei evaluări complete realizate prin procedura pentru medicamente orfane.

Într-un studiu de fază II, cu un singur braț, la pacienți adulți cu boala VHL care necesitau tratament pentru tumori asociate bolii, belzutifan a fost asociat cu rate de răspuns global de cel puțin 64% pentru carcinomul cu celule renale (RCC), 44% pentru hemangioblastoamele SNC și 91% pentru tumorile neuroendocrine pancreatice (pNET).

Avizul SMC ia în considerare beneficiile unei Scheme de Acces pentru Pacienți (Patient Access Scheme – PAS), care îmbunătățește cost-eficacitatea tratamentului cu belzutifan. Această recomandare se aplică numai în contextul existenței unei scheme PAS aprobate în NHS Scotland, care să asigure rezultatele de cost-eficacitate pe baza cărora a fost luată decizia, sau în situația în care prețul de listă/PAS este echivalent sau mai mic.

De asemenea, această recomandare ia în considerare opiniile exprimate în cadrul unei întâlniri Patient and Clinician Engagement (PACE).

### **IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)**

Conform raportului A25-44, publicat la data de 25 iunie 2025, s-a evaluat existența unui **beneficiu suplimentar al belzutifanului**, administrat în monoterapie, comparativ cu **terapia de comparație adecvată (ACT)**, la *pacienți adulți cu boala von Hippel-Lindau (VHL) care necesită tratament pentru carcinom cu celule renale localizat, hemangioblastoame ale sistemului nervos central sau tumori neuroendocrine pancreatice asociate, pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate.*

**Terapia de comparație adecvată (ACT)** a fost definită ca **supraveghere activă (watchful waiting)**.

Evaluarea a fost realizată pe baza **rezultatelor relevante pentru pacienți**, utilizând datele furnizate de companie în dosarul de evaluare. **Nu sunt disponibile date adecvate** pentru evaluarea belzutifanului în comparație cu terapia de comparație adecvată la pacienții adulți cu boala VHL care necesită tratament pentru tumorile asociate.

În consecință, **nu există niciun indiciu privind un beneficiu suplimentar al belzutifanului față de ACT**, iar **beneficiul suplimentar nu este dovedit**.

Evaluarea beneficiului suplimentar este realizată de IQWiG, iar decizia finală privind existența acestuia aparține Comitetului Federal Comun (G-BA).

### G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportului G-BA, publicat la data de 18 septembrie 2025, s-a evaluat existența unui **beneficiu suplimentar al belzutifanului** pentru indicația terapeutică, conform autorizației de punere pe piață din 12 februarie 2025: „*WELIREG în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau care necesită tratament pentru carcinom cu celule renale localizat (RCC), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET) asociate, pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate*”.

**Terapia de comparație adecvată (ACT)** pentru belzutifan este reprezentată de **abordarea de monitorizare prin supraveghere activă („watch and wait”)**.

Pentru evaluarea beneficiului, compania farmaceutică a depus **studiul pivotal de fază II LITESPARK-004**, un studiu **necontrolat**, precum și rezultatele unei **comparații descriptive cu studiul retrospectiv, non-intervențional Von Hippel-Lindau Natural History**.

Datele prezentate sunt considerate **neadevate pentru a demonstra un beneficiu suplimentar al belzutifanului** comparativ cu terapia de comparație adecvată. În consecință, **nu sunt disponibile dovezi suficiente pentru evaluarea beneficiului suplimentar**.

Prin urmare, **un beneficiu suplimentar al belzutifanului nu este dovedit** pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau asociată cu carcinom cu celule renale (RCC), hemangioblastoame ale sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET), pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate și este necesară inițierea tratamentului.

### **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI *BELZUTIFANUM* și cu DC *WELIREG 40 mg comprimate filmate*, pentru indicația terapeutică: „*WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate, localizate: carcinom renal (RCC), hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, pancreatic neuroendocrine tumours) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 5 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Franța, Germania, Marea Britanie și Grecia.

Scoția nu constituie un stat membru distinct, ci face parte din Regatul Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord, fiind astfel inclusă în raportare la nivel de stat.

#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

##### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Boala Von Hippel–Lindau (VHL) este o afecțiune genetică rară asociată cu un risc crescut de dezvoltare a anumitor tipuri de tumori. Persoanele cu boala VHL pot prezenta tumori și/sau chisturi în până la zece regiuni ale organismului, inclusiv la nivelul creierului, măduvei spinării, ochilor, rinichilor, pancreasului, glandelor suprarenale, urechii interne, tractului reproducător, ficatului și plămânilor.

Boala von Hippel-Lindau (VHL) reprezintă un **sindrom tumoral ereditar rar**, caracterizat prin apariția multiplă și recurentă a unor tumori, inclusiv carcinom renal cu celule clare, hemangioblastoame ale sistemului nervos central și tumori neuroendocrine pancreatice, însă **evoluția naturală a bolii este de lungă durată și nu este asociată, în mod obișnuit, cu o supraviețuire globală sub 24 de luni**. Argumentele prezentate de companie în vederea încadrării indicației în criteriul referitor la pacienți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni nu sunt susținute de datele epidemiologice și clinice disponibile pentru boala von Hippel-Lindau (VHL). Conform informațiilor disponibile în baza de date *Orphanet*, **supravegherea periodică și detectarea precoce a tumorilor, urmate de intervenții terapeutice adecvate, au redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea asociate bolii, iar speranța medie de viață a pacienților cu VHL este estimată în prezent la aproximativ 64 de ani**.

Estimările de supraviețuire prezentate de companie (12–24 luni) sunt derivate din date referitoare la forme avansate sau metastatice ale unor tumori specifice (de exemplu carcinom renal metastatic sau tumori neuroendocrine pancreatice avansate) și **nu pot fi extrapolate la populația vizată de indicația autorizată pentru Belzutifan, care include pacienți cu boala VHL ce prezintă tumori localizate asociate bolii și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate. În cadrul bolii VHL, aceste tumori sunt frecvent diagnosticate într-un stadiu precoce și gestionate prin monitorizare activă și intervenții locale repetate, ceea ce determină o evoluție cronică a bolii pe parcursul mai multor decenii. În consecință, utilizarea unor estimări de supraviețuire corespunzătoare stadiilor oncologice avansate pentru a caracteriza prognosticul general al pacienților cu boala VHL nu reflectă evoluția reală a acestei patologii**.

În consecință, având în vedere **evoluția naturală a bolii von Hippel-Lindau**, caracterizată printr-o **supraviețuire pe termen lung și o speranță medie de viață estimată la aproximativ 64 de ani** conform datelor disponibile în literatura de specialitate și în baza de date *Orphanet*, precum și faptul că indicația autorizată pentru **Belzutifan vizează pacienți cu tumori asociate bolii VHL pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate, dar care nu sunt definite printr-un prognostic vital limitat**, criteriul referitor la „DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni” **se consideră neîndeplinit pentru această indicație**.

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Rezultatele studiului clinic **LITESPARK-004** au evaluat eficacitatea **Belzutifan** la pacienți adulți cu boala von Hippel-Lindau și tumori asociate pentru care intervențiile locale nu sunt adecvate. Conform datelor raportate, **rata de răspuns obiectiv (objective response rate – ORR)** a fost de aproximativ **67% la pacienții cu carcinom renal asociat VHL, aproximativ 48% la pacienții cu hemangioblastoame ale sistemului nervos central și peste 90% la pacienții cu tumori neuroendocrine pancreatice**. De asemenea, **durata răspunsului tumoral (duration of response – DOR)** a fost **prelungită, majoritatea pacienților menținând răspunsul tumoral pentru perioade mai mari de 12 luni**, iar la momentul analizei **mediana duratei răspunsului nu a putut fi estimată**.

Aceste rezultate indică un **control tumoral susținut în timpul tratamentului și sugerează că administrarea belzutifan determină menținerea răspunsului sau încetinirea evoluției bolii pe o perioadă semnificativ mai mare de 3 luni la pacienții incluși în studiu**.

Studiul LITESPARK-004 a fost un studiu de fază II, deschis, cu un singur braț de tratament, iar beneficiul asupra supraviețuirii globale nu a constituit obiectiv primar și nu a fost evaluat comparativ. În aceste condiții, **creșterea supraviețuirii medii cu minimum 3 luni nu poate fi demonstrată pe baza datelor disponibile**; cu toate acestea, **rezultatele privind rata de răspuns și durata răspunsului tumoral susțin faptul că tratamentul cu belzutifan determină menținerea controlului bolii pentru perioade semnificativ mai mari de 3 luni**.

Prin urmare, **criteriul referitor la menținerea remisiunii sau încetinirea progresiei bolii pe o durată mai mare de 3 luni poate fi considerat îndeplinit pe baza datelor clinice disponibile**.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Boala von Hippel-Lindau (VHL) este o **afecțiune genetică rară** caracterizată prin dezvoltarea multiplă și recurentă a unor tumori benigne și maligne, inclusiv hemangioblastoame ale sistemului nervos central și retinei, carcinom renal cu celule clare și tumori neuroendocrine pancreatice. Conform datelor disponibile în baza de date **Orphanet, prevalența bolii von Hippel-Lindau este estimată la aproximativ 1 caz la 36.000 de persoane**, ceea ce corespunde unei prevalențe semnificativ sub pragul de 5 cazuri la 10.000 de persoane stabilit pentru definirea bolilor rare la nivelul Uniunii Europene.

Boala are evoluție cronică și este asociată cu morbiditate semnificativă, determinată de apariția repetată a tumorilor la nivelul mai multor organe, necesitând monitorizare pe termen lung și intervenții terapeutice repetate. În

plus, anumite manifestări tumorale asociate bolii, în special carcinomul renal sau hemangioblastoamele sistemului nervos central, pot determina complicații severe și pot pune viața în pericol.

Boala von Hippel-Lindau este clasificată ca boală rară și este înregistrată în baza de date **Orphanet cu codul ORPHA:892**, această platformă reprezentând una dintre principalele surse europene de referință pentru identificarea și caracterizarea bolilor rare.

În aceste condiții, indicația terapeutică pentru **Belzutifan la pacienți adulți cu boala von Hippel-Lindau care necesită tratament pentru tumori asociate și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate se încadrează în criteriul referitor la medicamente destinate tratamentului bolilor rare care afectează mai puțin de 5 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană și care reprezintă afecțiuni cronice, grave și potențial amenințătoare de viață.**

Având în vedere prevalența redusă a bolii von Hippel-Lindau, estimată la aproximativ 1 caz la 36.000 de persoane, conform datelor disponibile în baza de date Orphanet, precum și caracterul cronic, sever și potențial amenințător de viață al acestei afecțiuni, criteriul referitor la „DCI-uri noi sau DCI compensate cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană sau care pun în pericol viața ori reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului” se consideră îndeplinit pentru indicația terapeutică a Belzutifan.

#### Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul cancerului.

#### *Doze*

**Doza recomandată de WELIREG este de 120 mg belzutifan (3 comprimate a 40 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.**

Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a unui nivel inacceptabil de toxicitate.

#### *Doza omisă*

În cazul în care se omite o doză de WELIREG, aceasta poate fi administrată cât mai curând posibil în aceeași zi. Doza zilnică uzuală trebuie reluată a doua zi. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă, în orice moment după administrarea WELIREG, apar vărsături, nu trebuie să se mai administreze o altă doză. Următoarea doză trebuie să fie administrată a doua zi.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

**Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează**



aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Prețul conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 127/16.02.2026:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. Al/Al x 90 (3x30) compr. film. (ambalaj multiplu) (4 ani)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>40 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>81.756,21</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>908,402</b>

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient, pentru o perioadă de un un an calendaristic, este prezentat în tabelul 5.

**Tabelul 5: Calculul costurilor terapiei**

<b>Medicament</b>	<b>Preț/ ambalaj (lei)</b>	<b>Preț/ UT (lei)</b>	<b>Costul terapiei/an/pacient</b>
<b>WELIREG 40 mg comprimate filmate</b>	<b>81.756,21</b>	<b>908,402</b>	<b>994.700,19</b>

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

## 5. PUNCTAJ

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	
3.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>

## 6. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI BELZUTIFANUM** și cu **DC WELIREG 40 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*WELIREG este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu boala von Hippel-Lindau, care necesită tratament pentru afecțiunile asociate, localizate: carcinom renal (RCC), hemangioblastoame la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau tumori neuroendocrine pancreatice (pNET, pancreatic neuroendocrine tumours) și pentru care procedurile localizate nu sunt adecvate*”, **nu întrunește punctajul de includere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Welireg (*WELIREG, INN-belzutifan*)
2. EPAR Welireg (*Welireg, INN - belzutifan*)
3. Aviz HAS (*WELIREG 40 mg*)
4. Ghid NICE (*Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease*)
5. Aviz SMC (*belzutifan-welireg-final-sept-2023-for-website.pdf*)
6. Raport IQWiG (*A25-44 - Belzutifan - Extract of dossier assessment - Version 1.0*)
7. Raport G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1196/#english>)
8. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/892>
9. [https://www.orpha.net/en/drug/trade\\_name/616465](https://www.orpha.net/en/drug/trade_name/616465)
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>
11. <https://mdsearchlight.com/genetic-disorders/von-hippel-lindau-syndrome/>
12. <https://rarediseases.org/rare-diseases/von-hippel-lindau-disease/>
13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8652351/>
14. <https://jkcuhl.com/index.php/jkcuhl/article/view/206>

Raport finalizat în data de: 10.03.2026

Director General DGIF  
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS  
Farm. Sp. Octavian Matei