

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 19-23 gennaio 2026

Medicinale: WELIREG (belzutifan)

Indicazione autorizzata: WELIREG in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate.

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr Indicazione autorizzata*

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☒
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☐
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐
Commento: <i>La malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) è una malattia genetica rara che predispone allo sviluppo di tumori, molti dei quali comportano la crescita anormale dei vasi sanguigni in diversi organi del corpo. I più frequenti sono tumori benigni a carico del cervello, del midollo spinale e della retina chiamati emangioblastomi; cisti e/o neoplasie renali (carcinoma a cellule chiare); cisti o neoplasie del pancreas; feocromocitoma surrenalico; tumore</i>		

del sacco endolinfatico.

L'età media alla diagnosi è 26 anni. L'età media di sopravvivenza per le persone con la sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL) è di 50 anni. La prognosi dipende dalla presenza e dalla gravità dei tumori, con il rischio di morte più elevato dovuto ai tumori renali a cellule chiare (RCC) e agli emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC)

Gli obiettivi dell'attuale gestione clinica e delle opzioni terapeutiche per i tumori associati alla malattia di VHL sono mirati a prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza e/o limitare la morbidità locoregionale, preservando il più possibile la normale funzionalità d'organo. La gestione spesso prevede un'attenta sorveglianza per tutta la vita e molteplici procedure locali a reni, cervello e/o midollo spinale, pancreas, ghiandole surrenali e retina. Tuttavia, la chirurgia non è risolutiva e fornisce una palliazione locale senza affrontare la natura multifocale della malattia.

Nell'UE, non esiste un'opzione terapeutica sistemica approvata per il trattamento dei tumori associati alla malattia di VHL per i quali le procedure localizzate (come chirurgia, radioterapia o ablazione) sono inadatte o indesiderate. Sebbene queste procedure trattano temporaneamente singoli tumori, non sono curative e nuovi tumori continuano a verificarsi.

Pertanto, poiché l'attuale strategia di gestione della malattia di VHL non produce impatto su esiti clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi IMPORTANTE.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☒

Lo studio registrativo di Welireg in questa indicazione è lo studio LITESPARK 004, studio clinico di Fase 2, in aperto, ha arruolato 61 pazienti affetti da malattia di VHL che presentavano almeno un tumore solido misurabile (secondo la definizione RECIST v1.1) localizzato al rene in assenza di un intervento chirurgico immediato. Nello studio sono stati inclusi anche ulteriori tumori associati alla malattia VHL, tra cui l'emangioblastoma del SNC e i pNET. I pazienti hanno ricevuto belzutifan alla dose di 120 mg per os una volta al giorno fino a progressione di malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti arruolati nello studio avevano un Performance status (PS) ECOG pari a 0 o 1, una diagnosi di sindrome di von Hippel-Lindau (VHL) basata su un'alterazione germinale del gene VHL e la presenza di almeno un tumore renale a cellule chiare (RCC) con diametro misurabile non superiore a 3,0 cm. Venivano esclusi dallo studio i pazienti che presentassero qualsiasi evidenza di malattia metastatica, sia RCC che riferita ad altri tumori associati alla malattia di VHL.

Al data cutoff (DOC) del 3 aprile 2023 nei pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare associato alla sindrome di von Hippel-Lindau (VHL-RCC) è stato riscontrato un tasso di risposte obiettive (ORR) del 67,2% (IC al 95%: 54-78,7), suddivise in 11,5% di risposte complete (CR), 55,7% di risposte parziali (PR) e 31,1% di stabilità di

malattia (SD). La percentuale di controllo della malattia (DCR), è stata raggiunta nel 98,4% dei casi. In nessun paziente si è riscontrata una progressione di malattia (PD) come migliore risposta al trattamento. La risposta al belzutifan è stata duratura, con la durata mediana della risposta (DOR) non raggiunta (intervallo: 41,3-NE).

Per quanto riguarda il VHL-CNS emangioblastoma l'ORR riportata è stata pari al 48,0% (IC 95%: 33,7, 62,6), con l'8,0% di CR. Il DCR è stato del 90,0% e la durata della risposta (DOR) non è stata raggiunta, ma con un 80,8% di pazienti in risposta per più di 36 mesi. Il tempo alla risposta mediano (TTR) è stato di 5,5 mesi. Per quanto riguarda i VHL-pNET l'ORR riportata è stata pari al 90,9% (IC 95%: 70,8, 98,9), con un 50% di CR e un DCR del 100%; la durata della risposta (DOR) non è stata raggiunta e il 94,7% dei pazienti in risposta manteneva la risposta a 36 mesi. Il tempo fino alla risposta (TTR) mediano è stato di 8,2 mesi. Un solo paziente ha sviluppato metastasi da carcinoma renale in assenza di ulteriori metastasi da pNET.

Il numero degli interventi successivi all'inizio del trattamento con belzutifan rispetto al periodo immediatamente precedente sono stati nettamente inferiori (59 vs 15), con una riduzione anche del numero di interventi per singolo paziente.

Il profilo di sicurezza è risultato globalmente maneggevole.

Le principali criticità relative all'efficacia di Welireg nell'indicazione VHL risultano essere la natura non controllata dello studio registrativo e il numero limitato di pazienti inclusi. Inoltre, l'efficacia per i tumori non-RCC era solo un endpoint secondario, con risultati derivanti esclusivamente da un'analisi ad interim. Per tali ragioni EMA ha richiesto la presentazione di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine dello Studio 004, insieme ai dati di efficacia e sicurezza di almeno altri 64 pazienti di uno studio di supporto (conditional approval).

In considerazione di tali criticità, attualmente le evidenze di efficacia sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto, pertanto il vantaggio terapeutico aggiunto è considerato NON VALUTABILE.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☐
Bassa	X	Molto bassa	☐
Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico a braccio singolo senza criteri di downgrading			
Giudizio Complessivo sull'Innovatività: Si ritiene che a Welireg non possa essere riconosciuta l'innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico importante , vantaggio terapeutico aggiunto non valutabile e qualità delle prove bassa			

Domanda: Welireg rispetto a per trattamento di pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate.

Setting: pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate.

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Welireg		Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Response Rate (valutato con: %)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	41/61 (67.2%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	--	---------

CI: Confidence interval