

Belzutifan (Welireg™) en tumores neuroendocrinos asociados a la enfermedad de von Hippel-Lindau

Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°20

Fecha de realización: 30 de agosto de 2023

Fecha de última actualización: 30 de agosto de 2023



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de belzutifan en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau y diagnóstico de tumores neuroendocrinos se basa en un análisis de subgrupo reportado en un único ensayo clínico no aleatorizado con escaso número de pacientes. En este estudio pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas localizados y que no requieren a tratamiento quirúrgico inmediato recibieron belzutifan. El impacto en la sobrevida global de los pacientes y el periodo libre de progresión, como también el potencial beneficio en la calidad de vida de los pacientes no fueron reportados. El estudio reportó que aquellos pacientes que lo utilizaron reportaron tasas de respuesta al 90%. La seguridad y eficacia frente a otras opciones terapéuticas actualmente disponibles y recomendadas para el tratamiento no puede ser establecida debido a que no se encontraron estudios comparativos.

En Argentina, la Asociación Argentina de Oncología Clínica no lo menciona dentro de las opciones actuales de tratamiento. Una guía de recomendaciones de los Estados Unidos lo mencionan como una opción terapéutica a considerar, solo en estadios localizados.

Utilizando precios de referencia internacionales el costo de adquisición para un mes de tratamiento fue estimado en aproximadamente 10,4 millones de ARS.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: González Lucas; Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo desconcentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan de las células de la cresta por lo que pueden presentarse en múltiples localizaciones del organismo, aunque la mayoría aparecen en el eje gastroenteropancreático (TNE-GEP).^{1,2}

Su comportamiento clínico es muy variable: pueden ser hormonalmente activos o no funcionantes y pueden comportarse con un crecimiento muy lento o altamente agresivo.^{1,2} La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo. Debido a que la mayoría de los TNE (aproximadamente el 80%) expresan una alta densidad de receptores de somatostatina en aquellos pacientes con tumores inoperables o enfermedad metastásica, los análogos de somatostatina (como el octreotide o el lanreotide) se consideran la primera línea de tratamiento, al igual que los análogos radiomarcados.^{1,2}

Aproximadamente el 5-10% de los TNE-GEP tienen un componente hereditario.¹ La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno de herencia autosómica dominante, caracterizado por la predisposición al desarrollo de tumores, tanto benignos como malignos.³ Se origina debido a mutaciones en el gen de supresión tumoral VHL localizado en el cromosoma 3p25.³ Los tumores neuroendocrinos pancreáticos aparecen en torno al 20% de los pacientes. La principal función de la proteína codificada por el gen VHL es regular la degradación proteolítica de las subunidades del factor inducible por hipoxia alfa 2 (HIF-2 α).³ La falta de una proteína funcional da como resultado la acumulación de HIF que induce la expresión de genes asociados con la proliferación celular, la angiogénesis y el crecimiento tumoral.³

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de belzutifan en personas con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

TECNOLOGÍA

Belzutifan es un inhibidor del HIF-2 α , donde al bloquear la posibilidad de interacción con otros factores provoca una reducción de la transcripción y expresión de los genes que estarían implicados en la proliferación tumoral.⁴

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2021 autorizó su comercialización para el tratamiento de personas adultas con diagnóstico de enfermedad de VHL que requieren terapia para carcinoma de células renales, hemangioblastomas del sistema nervioso central o tumores neuroendocrinos pancreáticos que no requiere cirugía inmediata.⁴ No se encontró disposición autorizante para su comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*).

Belzutifan es comercializado bajo el nombre comercial Welireg™ en envases conteniendo 90 comprimidos de 40 mg. La dosis de inicio recomendada es de 120 mg (3 comprimidos) una vez al día. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos inaceptables.⁴

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo del uso de belzutifan en tumores neuroendocrinos asociados con la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 29 de agosto de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (belzutifan [Supplementary Concept] OR belzutifan [tiab] OR welireg [tiab] OR MK6482 [tiab]) AND ("von Hippel-Lindau Disease"[Mesh] OR " von Hippel-Lindau Disease"[tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Jonasch y col. publicaron en el año 2021 los resultados de un ensayo clínico abierto y no aleatorizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad belzutifan en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal asociados a la enfermedad de VHL (estudio de fase 2 denominado 004; NCT03401788).⁵ Para su enrolamiento los pacientes requerían poseer la confirmación molecular en línea germinal del VHL. Los pacientes enrolados podían tener otros tumores asociados a la enfermedad de VHL, incluidos hemangioblastomas del sistema nervioso central y tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos. Fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedad metastásica o con requerimiento de cirugía inmediata.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) sobre la lesión tumoral renal, evaluada mediante un comité revisor independiente. Entre los objetivos secundarios se encontraban el grado de respuesta de otros tumores diferentes al cáncer renal. Los pacientes recibieron belzutifan a una dosis de 120mg por día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos adversos inaceptables.

Un total de 61 pacientes (mediana de edad 41 años) fueron enrolados y recibieron belzutifan. Veintidós (22) de ellos tenían diagnóstico de TNE-GEP. Luego de una mediana de seguimiento de 21,8 meses se observó una respuesta parcial en 17 pacientes y completa en 3 (TRO 90,9%; IC 95%: 70,8–98,9). El tiempo medio para la respuesta fue de 5,5 meses (RIC: 2,5–16,4).

Los eventos adversos severos (grado 3-4) relacionados con el tratamiento fueron reportados

para todos los pacientes. Los más comúnmente reportados fueron anemia (8%), hipertensión (8%) y fatiga (5%).

Se encontró un ensayo clínico no aleatorizado (fase II) en curso para evaluar la eficacia y seguridad de belzutifan el tratamiento de tumores asociados con la enfermedad de VHL (NCT04924075).⁶

COSTOS

En los Estados Unidos, el precio de adquisición reportado de belzutifan es de 29.754 dólares estadounidenses (USD) por 90 comprimidos de 40 mg (equivalentes a 10.413.653 ARS) lo que equivale a un costo anual de tratamiento de 362.007 USD (equivalentes a 126.699.445 ARS).⁷

RECOMENDACIONES

Las guías de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) recomienda considerar el uso de belzutifan para tumores neuroendocrinos resecables solo en el contexto de pacientes con mutaciones en la línea germinal del gen VHL demostrada.² Los datos sobre su uso para tumores grandes, localmente avanzados considerados irresecables o con enfermedad a distancia son extremadamente limitados.

La valoración del beneficio clínico según la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) fue de 3 puntos sobre 5. No clasificando como una magnitud sustancial del beneficio clínico en el ámbito no curativo.⁸

En Argentina, la Asociación Argentina de Oncología Clínica no menciona su utilización dentro de sus recomendaciones en oncología.⁹ La guía de recomendaciones elaborada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) no menciona la utilización el uso de belzutifan para tumores neuroendocrinos.¹ Actualmente el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) se encuentra evaluando su utilización para el tratamiento de tumores asociados con la enfermedad de VHL.¹⁰

REFERENCIAS

1. Castellón JC, Gordo TA, Bayonas AC, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(9):2692-2706. doi:10.1007/S12094-023-03205-6/FIGURES/5
2. Armstrong SA, Bishop AJ, Bui MM, et al. NCCN Guidelines Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2023). Published online 2023. Accessed September 28, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
3. Larcher A, Belladelli F, Fallara G, et al. Multidisciplinary management of patients diagnosed with von Hippel-Lindau disease: A practical review of the literature for clinicians. *Asian J Urol*. 2022;9(4):430-442. doi:10.1016/J.AJUR.2022.08.002
4. U.S. Food and Drug Administration. WELIREG (BELZUTIFAN) | NDA #215383. Accessed August 31, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215383s000lbl.pdf
5. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(22):2036-2046. doi:10.1056/NEJMOA2103425
6. U.S. National Library of Medicine (NCT04924075). Belzutifan/MK-6482 for the 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 (MK-6482-015) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed September 3, 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04924075>
7. Drugs.com. Welireg (belzutifan) Tablet prices. Accessed August 31, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/welireg>
8. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards: Belzutifan. Accessed August 31, 2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-314-1>
9. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Recomendaciones actuales para el tratamiento oncológico 2022-2023 (V3.1). Accessed May 21, 2023. https://drive.google.com/file/d/1Gd4UYeZ1AmSsgfV0QKyX4c_IIPBGKLHk/view
10. National Institute for Health and Care Excellence. Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease [ID3932]. Accessed August 31, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10817>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud