
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel

WELIREG® (belzutifan)

Rapport n°1 – Période du 27 septembre 2024 au 30 septembre 2025

Date du gel de la base de données : 30 septembre 2025.

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament WELIREG® (belzutifan), 40 mg, comprimés pelliculés, en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales (CCR), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), localisés et associés à la maladie de von Hippel-Lindau et pour qui les interventions localisées ne sont pas adaptées.

La mise à disposition du médicament dans le cadre des AAC a démarré le 27 septembre 2024.

Le 12 décembre 2024, le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'Agence Européenne des Médicaments a donné un avis favorable recommandant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle à WELIREG® (belzutifan) pour le traitement du carcinome rénal à cellules claires avancé et des tumeurs associées à la maladie de VHL. Le 12 février 2025, la Commission Européenne a délivré l'AMM à WELIREG® (belzutifan).

Le programme d'accès compassionnel a pris fin le 4 juillet 2025. La prise en charge des patients recevant WELIREG® (belzutifan) à cette date s'est poursuivie dans le cadre du programme d'accès précoce autorisé en France pour la même indication VHL le 19 juin 2025.

2- Données recueillies

2.A. Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Demande d'accès au traitement

Entre le 27 septembre 2024 et le 4 juillet 2025, 39 autorisations d'accès au traitement ont été délivrées par l'ANSM. Parmi celles-ci, 35 ont été validées par MSD France, et les formulaires d'initiation au

traitement ont été complétés pour 34 patients via la plateforme dédiée. Les commandes de traitement non validées pour 4 patients étaient dues à l'absence d'envoi du bon de commande par les centres responsables (pour 2 patients), à une confirmation des critères d'éligibilité en attente (pour 1 patient) et à une double signature manquante (pour 1 patient).

Cela porte à 35 le nombre total de patients inclus, constituant la population analysée.

L'exposition au traitement¹ a été confirmée pour un total de 27 patients, et les données de 25 patients étaient disponibles pour l'analyse².

Note : l'accès au traitement d'1 patient n'a pas été enregistré sur la plateforme dédiée et aucune information n'est disponible concernant le ou les professionnels de santé impliqués dans l'accès au traitement de ce patient.

Les caractéristiques présentées ci-dessous sont donc celles des 34 patients avec des données enregistrées dans la plateforme.

Caractéristiques des patients

Cette section présente des informations sur les caractéristiques générales des 34 patients.

Au total :

- 50,0 % (n = 17) des patients étaient des femmes ;
- L'âge moyen était de $49,5 \pm 12,2$ ans ;
- Le poids moyen était de $69,5 \pm 16,7$ kg ;
- La taille moyenne était de $171,1 \pm 10,0$ cm ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $23,6 \pm 4,8$ kg/m², 52,9 % des patients (n = 18) ayant un IMC normal, 23,5 % (n = 8) étant en surpoids, 11,8 % (n = 4) obèses et 11,8 % (n = 8) en insuffisance pondérale.

Caractéristiques de la maladie

Au moment de la demande d'accès au traitement, pour 34 patients :

- Le délai médian entre le diagnostic de la maladie de VHL et la demande d'accès au traitement était de 219,5 mois (IQR : 89,0, 348,5 mois) (soit 18,3 ans ; IQR : 7,4, 29,0) ;
- Tous les patients inclus pour lesquels des données étaient disponibles présentaient une mutation germinale confirmée du gène VHL (100,0 %, n = 34) ;
- La plupart des patients présentaient des hémangioblastomes du SNC (82,4 %, n = 28), suivis par des CCR (55,9 %, n = 19) et des TNEp (38,2 %, n = 13) ;
- Des localisations multiples ont été signalées chez 18 patients (51,4 % de tous les patients inclus). Parmi eux, la localisation cible par le traitement était le SNC (55,6 %, n = 10), le RCC (38,9 %, n = 7) et le TNEp (5,6 %, n = 1) ;
- Près de la moitié des patients (44,1 %, n = 15) avaient un ECOG de 0 et 41,2 % (n = 14) avaient un ECOG de 1. Seuls cinq patients (14,7 %) avaient un ECOG de 2 ;
- L'intervalle moyen entre la dernière imagerie de contrôle réalisée avant la demande d'accès au traitement et la date de cette demande était de $99,6 \pm 96,4$ jours (soit $3,3 \pm 3,2$ mois). Par ailleurs, presque tous les patients ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) (97,1 %, n = 33).

¹ Les patients exposés ont été définis comme présentant au moins l'un des éléments suivants : une administration de traitement documentée ; une interruption temporaire du traitement documentée dans un formulaire de suivi ; une reprise du traitement documentée dans un formulaire de suivi ; ou un arrêt définitif du traitement documenté dans le formulaire d'arrêt définitif.

² Les centres responsables pour les patients ID 008 et 541 ont confirmé que ces patients avaient commencé le traitement ; cependant, aucune donnée n'a été saisie dans le formulaire électronique. Par conséquent, leurs données sont manquantes.

Traitements antérieurs

Au moment de la demande d'accès au traitement, pour 34 patients :

- Le délai moyen entre la dernière intervention localisée et la demande d'accès au traitement était de $29,8 \pm 26,6$ mois, allant de 1,2 à 75,1 mois ;
- Les interventions consistaient principalement en une chirurgie (52,9 %, n = 18), suivie de la radiofréquence (14,7 %, n = 5) et de la radiothérapie (11,8 %, n = 4). Pour 20,6 % des patients (n = 7), d'autres types d'interventions ont été signalés
- La dernière hospitalisation due à la maladie de VHL a eu lieu en moyenne $19,8 \pm 24,4$ mois avant la demande d'accès au traitement ;
- Au total, 9 patients (26,5 % des patients inclus) ont reçu des traitements systémiques antérieurs, le traitement ciblé étant le plus courant parmi ces traitements, pris par 7 patients (20,6 % des patients inclus).

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, 40 professionnels de santé ont participé au programme d'accès compassionnel de WELIREG® (belzutifan), dont :

- 21 médecins (52,5 %) : 15 oncologues (71,4 %), 3 neurologues (14,3 %), 2 médecins spécialisés en oncologie (9,5 %) et 1 neurochirurgien (4,8 %) ;
- 19 pharmaciens (47,5 %).

Les professionnels de santé étaient affiliés à 24 centres de soins en France répartis dans huit régions françaises. Quatre régions (Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, Île-de-France et Pays de la Loire) représentaient 75 % des centres (n = 18). En outre, pour un centre, la région était inconnue car la demande d'accès au traitement correspondante n'était pas enregistrée dans la plateforme dédiée.

2.B. Conditions de prescription du WELIREG (belzutifan)

Conditions d'utilisation

Au total, 27 des 35 patients inclus (77,1 %) ont été exposés au WELIREG® (belzutifan).

Les données étaient disponibles pour 25 patients.

Le suivi des patients a commencé un mois (M1) après le début du traitement.

- Parmi les 25 patients pour lesquels des données étaient disponibles :
 - 25 (100,0 %) ont effectué la visite de suivi M1 ;
 - 15 (60,0 %) ont effectué la visite de suivi M2 ;
 - 11 (44,0 %) ont effectué la visite de suivi M3 ;
 - 1 (4,0 %) a effectué la visite de suivi M6.
- 5 modifications de la dose prescrite³ ou de la durée de traitement ont été signalées lors des visites de suivi :
 - 2 réductions de dose lors de la visite de suivi M1 ;
 - 1 réduction de la dose suivie d'une interruption temporaire et 1 réduction de la dose suivie d'un arrêt définitif, toutes deux lors de la visite de suivi M2 ;
 - 1 réduction de la dose lors de la visite de suivi M3 ;
 - Aucun changement n'a été signalé lors de la visite de suivi M6.

³ La dose recommandée pour WELIREG® (belzutifan) est de 120 mg/jour ; tout ajustement posologique ultérieur était réalisé à la discrétion du médecin prescripteur.

- Les 25 patients (pour lesquels des données étaient disponibles) utilisaient une méthode contraceptive hautement efficace, lors de toutes les visites de suivi ;
- 6 changements ont été signalés dans les traitements concomitants (lorsqu'ils étaient différents de ceux pris au début du traitement) :
 - 3 changements lors de la visite de suivi M1 (12,0 %),
 - 1 changement lors de la visite de suivi M2 (6,7 %),
 - 2 changements (18,2 %) lors de la visite de suivi M3,
 - Aucun changement n'a été signalé lors de la visite de suivi M6.
- Aucune procédure localisée pour une tumeur VHL n'a été signalée.

Interruptions temporaires

Sept interruptions temporaires ont été signalées, comme suit :

- Cinq lors de la visite de suivi M1 (20,0 %) concernant 5 patients et dues à :
 - La survenue d'effets indésirables chez 3 patients (n = 3, 60,0 %) ;
 - La décision du patient (n = 1, 20,0 %) ;
 - Autre (non spécifié) (n = 1, 20,0 %) ;
- Deux lors de la visite de suivi M2 (13,3 %) concernant 2 patients et dues à la survenue d'effets indésirables (n=2, 100%) ;
- Aucune interruption n'a été signalée lors des visites de suivi M3 et M6 ;
- Le traitement a été repris après six des sept interruptions ;
- La durée moyenne du traitement repris était de $17,3 \pm 24,3$ jours et variait entre 2,0 et 66,0 jours.

Efficacité

Les médecins responsables ont rapporté l'évaluation de la réponse au traitement au cours du suivi des patients :

- Visite de suivi M1 (25 patients) : Réponse non évaluable a été rapportée pour 12 patients (48,0 %), stabilisation de la maladie et réponse partielle, combinées, également pour 12 patients (48,0 %) et progression de la maladie pour 1 patient (4,0 %). Aucune réponse complète n'a été signalée.
- Visite de suivi M2 (15 patients) : Réponse non évaluable a été rapportée pour 5 patients (33,3 %), stabilisation de la maladie et réponse partielle, combinées, pour 9 patients (60.0 %) et réponse complète pour 1 patient (6,7 %). Aucune progression de la maladie n'a été signalée.
- Visite de suivi M3 (11 patients) : Réponse non évaluable a été rapportée pour 1 patient (9,1 %), stabilisation de la maladie et réponse partielle, combinées, pour 9 patients (81.9 %), et réponse complète pour 1 patient (9,1 %). Aucune progression de la maladie n'a été rapportée.
- Visite de suivi M6 : Le seul patient disposant de données disponibles a présenté une évaluation de la maladie stable.

Aucune visite de suivi ultérieure n'a été enregistrée, car le programme d'accès précoce à WELIREG® (belzutifan) avait débuté. Les patients qui recevaient un traitement dans le cadre du programme d'accès compassionnel ont migré vers le programme d'accès précoce à WELIREG® (belzutifan).

Arrêts définitifs

Deux arrêts définitifs ont été signalés, correspondant à des doses de 120 mg/jour et 80 mg/jour. Ces arrêts étaient dus à la progression de la maladie pour un patient et à la décision du patient d'arrêter le traitement, pour le deuxième patient.

2.C. Données nationales de pharmacovigilance

Dans le cadre de l'AAC pour le WELIREG® (belzutifan), pendant la période du 21 octobre 2024 au 30 septembre 2025, 9 cas de pharmacovigilance concernant 9 patients et rapportant 23 effets indésirables (EI) ont été signalés.

Parmi ces 9 cas de pharmacovigilance, 4 présentaient un critère de gravité dont une issue fatale pour 1 cas (**Tableau 1**). Ce cas, rapportant l'EI « Mort », ne dispose d'aucune information clinique ou chronologique permettant d'évaluer le rôle potentiel de WELIREG®. La cause du décès n'est notamment pas précisée.

Tableau 1. Nombre de cas liés au traitement pour la période concernée.

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
9*	4	1

*La causalité rapportée de l'événement indésirable était soit lié, soit inconnu, soit non évalué.
Un cas présentait le critère de gravité mettant la vie en danger.

Parmi les 23 EI rapportés dans les 9 cas de pharmacovigilance :

- 7 présentaient un critère de gravité, dont issue fatale pour l'EI « Mort » et mise en jeu du pronostic vital pour l'EI attendu « Hypoxie » (avec réintroduction positive) et l'EI inattendu « Hypotension » ;
- 15 ont été considérés comme inattendus (document de référence : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen approuvé à la date du présent rapport) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Classification des événements indésirables liés au traitement par SOC et PT, selon la classification MedDRA.

Classe d'organes (SOC) Terme préférentiel (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles sanguins et lymphatiques						
Anémie	0	0	4	0	4	0
Thrombocytopénie	0	0	0	1	0	1
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	0	1	0	0	0	1
Troubles oculaires						
Décollement de la rétine	0	0	0	1	0	1
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	0	0	0	1	0	1
Nausées	0	0	1	0	1	0
Troubles généraux et réactions au site d'administration						
Asthénie	0	0	0	2	0	2

Classe d'organes (SOC) Terme préférentiel (PT)	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Aggravation de l'état	0	1	0	0	0	1
Mort	0	1	0	0	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Blessures, empoisonnements et complications liées aux procédures						
Erreur de schéma d'administration	0	0	0	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypochlorémie	0	1	0	0	0	1
Hypokaliémie	0	1	0	0	0	1
Troubles du système nerveux						
Vertiges	0	0	1	0	1	0
Céphalée	0	0	0	2	0	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Hypoxie	1	0	1	0	2	0
Troubles vasculaires						
Hypotension	0	1	0	0	0	1
Total	1	6	7	9	8	15

Au total, 14 EI ont conduit à une modification (2), une interruption (4) ou un arrêt du traitement (8).

Les 8 EI ayant conduit à un arrêt du traitement sont : asthénie, aggravation de l'état, diarrhée, céphalée, hyperthyroïdie, hypochlorémie, hypokaliémie et nausée.

Un cas de situation spéciale (Erreur de schéma d'administration, sans EI) a été rapporté.

3- Conclusion

Au total, 35 patients ont été inclus dans le programme d'autorisation d'accès compassionnel pour WELIREG® (belzutifan) pendant la période allant du 27 septembre 2024 au 30 septembre 2025, parmi lesquels 27 ont confirmé avoir été exposés au traitement.

Vingt-quatre centres ont été impliqués. Les demandes d'accès au traitement ont été principalement formulées par des oncologues (71,4 %). La majorité des patients et des centres participants étaient issus de 4 régions françaises, qui représentaient 81,1 % des inclusions. Les centres participants étaient principalement des hôpitaux universitaires publics (70,8 % des 24 centres participants connus).

Les caractéristiques des patients, y compris les données démographiques de base, étaient généralement conformes à celles des participants de l'essai clinique LITESPARK-004. De légères variations ont été observées dans la proportion de femmes incluses (50 % vs 48 % dans LS-004) et dans l'âge médian (49,6 ans vs 41,0 ans dans LS-004).

En résumé, 100,0 % des patients inclus dans le programme d'accès compassionnel avaient déjà subi une intervention liée à la maladie de VHL, tout comme 97,0 % des patients inclus dans l'étude LS-004. Les hémangioblastomes du SNC et les TNEp ont été rapportés à des fréquences similaires dans

l'étude LS004 (82 % et 36 %) et dans le programme compassionnel (82,4 % et 38,2 %). Des différences ont été signalées dans l'indice de performance ECOG (ECOG 0 : 44,1 % vs 82,0 % chez les participants à l'étude LS-004 ; ECOG 1 : 41,2 % vs 16,0 % chez les participants à l'étude LS-004).

Les différences observées sont largement attribuables à des critères d'éligibilité différents. L'étude LS-004 a inclut des patients présentant au moins une tumeur RCC mesurable, aucune tumeur RCC > 3,0 cm nécessitant une intervention chirurgicale immédiate, aucune maladie métastatique, n'ayant jamais reçu de traitement et ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1. En revanche, ce programme d'accès compassionnel incluait des patients sans restriction quant à la taille de la tumeur, au traitement anticancéreux antérieur ou au score ECOG au moment de la demande d'accès au traitement.

L'efficacité a été évaluée dans le cadre de ce programme d'accès compassionnel tout au long de la réponse au traitement au cours du suivi des patients. Il est important de mentionner que les patients participant à des essais cliniques ont bénéficié d'un suivi plus long que ceux participant au programme d'accès compassionnel. Par conséquent, les comparaisons directes de l'efficacité du traitement restent limitées. Une stabilisation de la maladie a été rapportée chez 28,0 % des patients (n = 7/25) à M1, 26,7 % (n = 4/15) à M2, 45,5 % (n = 5/11) à M3, et 100,0 % (n = 1/1) à M6. Une réponse partielle a été rapportée pour 20,0 % des patients (n = 5/25) à M1, 33,3 % (n = 5/15) à M2, 36,4 % (n = 4/11) à M3. Une réponse complète a été rapportée pour le seul patient suivi à M6.

Parmi les 27 patients dont l'exposition au WELIREG® (belzutifan) a été confirmée dans le cadre de cette AAC, 9 ont présenté au moins un EI. Quatre patients ont présenté des EI graves (issue fatale dans 1 cas : cas rapportant l'EI « Mort » non documenté ne permettant pas d'évaluer le rôle potentiel de WELIREG® (belzutifan).

L'EI le plus fréquent était l'anémie.

L'analyse des données recueillies sur la période n'a pas mis en évidence de signal de sécurité pour le WELIREG® (belzutifan).

Sur la base des données présentées dans ce rapport, aucune modification des informations de sécurité de WELIREG® (belzutifan) n'est jugée nécessaire.

L'évaluation des bénéfices et des risques du WELIREG® (belzutifan) reste inchangée.