To the European Medicines Agency

Amsterdam, the Netherlands

Subject: Belzutifan for von Hippel-Lindau disease

*[****Date****]*

To whom it may concern:

My family ***[Adjust as needed]*** is affected by a rare hereditary cancer syndrome, called von Hippel-Lindau disease (VHL). It is a genetic disease in which tumors can grow in our brains, spines, eyes, ears, kidneys, adrenal glands, pancreas, and epididymis/broad ligaments. Children from the age of 1 year old can start developing these tumours, and there is currently no cure. Currently, VHL patients are screened by CT and MRI scans from early childhood until the end of their life for tumour growth, which can then often be treated surgically before the tumor spreads. However, even with timely surgeries to avoid metastatic cancer, problems can occur as a result of the tumors and repeated surgeries, including blindness, cognitive and loss-of-function from multiple brain surgeries, paralysis or limited mobility, kidney insufficiency requiring dialysis or transplantation, type 1 diabetes, deafness, adrenal and pancreatic insufficiency requiring lifelong medication, and infertility.

***[add personal stories, if wanted]***

There is a new medicine for VHL, approved by the FDA in the USA (August 2021) and in final approval by NICE in the UK (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10817), called belzutifan (commercial name Welireg). Belzutifan has changed the lives of people living with VHL, by specifically altering the biology of cells lacking the VHL protein [1]. It is a tablet that can be taken at home, and has only limited side effects. The approval was based on a phase 2 clinical trial following 61 VHL patients, and recorded clear clinical benefit for those patients across all tumour types, including a drastic reduction in the number of surgeries needed [2]. A recent update with nearly 2.5 years of follow-up of those same 61 VHL patients reported that belzutifan continued to show antitumour activity in VHL disease–related neoplasms, including tumours/cancers in the kidney, pancreas, brain, spine and eyes, with no new safety concerns [3]. The investigators of that follow-up study recommend that their “results support the use of belzutifan as a systemic treatment for VHL disease.”

However, in Europe, belzutifan is only available in the context of a clinical trial, and those are mostly only for patients with metastatic kidney cancer, who are not VHL patients. There are approximately 12,500 VHL patients in the 27 EU countries. The EMA has not even started the process of approving belzutifan, despite its widespread use in the USA for nearly 1.5 years. In the meanwhile, European VHL patients are dying from inoperable brain tumors, becoming type 1 diabetics unnecessarily, becoming dialysis patients because their remaining kidney tissue has a new tumor, irreversibly going blind or deaf, and even in the best scenarios, undergoing unnecessary surgeries. The psychosocial impact is enormous, disrupting lives and work, knowing from online forums that their counterparts in the USA, and shortly in the UK, have access to a treatment that is not available to European patients. At enormous personal costs, several patients are moving to the USA, or seeking treatment there, in order to access belzutifan.

We call upon the EMA for immediate action, and consideration of belzutifan for VHL patients. This discrepancy of access between the USA and EU is unacceptable. There are no serious safety concerns, and no patients have died from treatment-related effects. However, patients ARE dying for lack of action by the EMA.

We sincerely hope that the EMA will consider belzutifan for VHL patients.

Sincerely,

***[NAME]***

***[CITY, COUNTRY]***

References:

1. [Choueiri TK, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. Nat Med. 2021 May;27(5):802-805.](https://www.nature.com/articles/s41591-021-01324-7)
2. [Jonasch E, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med. 2021 Nov 25;385(22):2036-2046.](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103425)
3. [Jonasch E, et al. LITESPARK-004 (MK-6482-004) phase 2 study of belzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor (HIF-2α), for von Hippel-Lindau (VHL) disease: Update with more than two years of follow-up data. Reported at the American Society of Clinical Oncology meeting, June 2022, Chicago, IL, USA.](file:///C:\Users\Daniel\AppData\Local\Temp\MicrosoftEdgeDownloads\6993bd51-7689-45cc-a035-fdea11e90d01\1.%09https:\ascopubs.org\doi\abs\10.1200\JCO.2022.40.16_suppl.4546)

**An die Europäische Arzneimittel-Agentur**

**Amsterdam, Niederlande**

**Betrifft: Belzutifan für die von-Hippel-Lindau-Krankheit**

**[Datum]**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Meine Familie [bei Bedarf anpassen] ist von einem seltenen, erblich bedingten Krebssyndrom betroffen, der sogenannten von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL). Es handelt sich um eine genetische Krankheit, bei der Tumore im Kleinhirn, Rückenmark, Innenohr, in den Augen, Nieren, Nebennieren, in der Bauchspeicheldrüse und den Nebenhoden/Breiten Mutterbändern wachsen können. Diese Tumoren können bereits bei Kindern ab dem 1. Lebensjahr auftreten. Bislang gibt es keine Heilung. Derzeit werden VHL-Patienten von der frühen Kindheit bis zum Lebensende durch CT- und MRT-Scans auf Tumorwachstum untersucht, um frühzeitig operativ tätig werden zu können, bevor sich der Tumor ausbreitet.

Doch selbst bei rechtzeitigen Operationen, beispielsweise zur Vermeidung von Krebsmetastasen, können als Folge der Tumore und wiederholter Operationen Probleme auftreten, wie Erblindungen, kognitive Störungen und Funktionsverluste durch mehrfache Hirnoperationen, Lähmungen oder eingeschränkte Beweglichkeit, Niereninsuffizienz, die eine Dialyse oder Transplantation erfordert, Typ-1-Diabetes, Taubheit, Nebennieren- und Bauchspeicheldrüseninsuffizienz, die lebenslange Medikamente erfordern sowie Unfruchtbarkeit.

(persönliche Geschichten hinzufügen, falls gewünscht)

Es gibt ein neues Medikament gegen VHL, das in den USA von der FDA (August 2021) zugelassen wurde und sich im Vereinigten Königreich in der endgültigen Zulassungsphase beim NICE befindet (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10817). Es heißt Belzutifan (Handelsname Welireg). Belzutifan verbessert das Leben von Menschen, die mit VHL leben, indem es die Biologie der Zellen, denen das VHL-Protein fehlt, gezielt verändert [1]. Es handelt sich um Tabletten, die zu Hause eingenommen werden können und nur geringe Nebenwirkungen haben. Die Zulassung basierte auf einer klinischen Phase-2-Studie mit 61 VHL-Patienten, bei der ein deutlicher klinischer Nutzen für diese Patienten bei allen Tumorarten festgestellt wurde, einschließlich einer drastischen Verringerung der Zahl der erforderlichen Operationen [2]. In einer kürzlich aktualisierten Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von fast 2,5 Jahren bei denselben 61 VHL-Patienten wurde berichtet, dass Belzutifan ohne weitere Sicherheitsbedenken weiterhin eine anti-tumorale Aktivität bei mit der VHL-Krankheit zusammenhängenden Neoplasmen, einschließlich Tumoren/Krebserkrankungen der Niere, der Bauchspeicheldrüse, des Gehirns, des Rückenmarks und der Augen zeigt [3]. Die Prüfer dieser Folgestudie fassen zusammen: „Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung von Belzutifan als systemische Behandlung der VHL-Krankheit".

In Europa ist Belzutifan jedoch nur im Rahmen klinischer Studien erhältlich. Diese sind meist nur für Patienten mit metastasierendem Nierenkrebs zugänglich, die zumeist nicht VHL-Patienten sind. In den 27 EU-Ländern gibt es etwa 12.500 VHL-Patienten. Die EMA hat jedoch noch nicht das Verfahren zur Zulassung von Belzutifan eingeleitet, obwohl es in den USA seit fast 1,5 Jahren weit verbreitet ist. In der Zwischenzeit sterben europäische VHL-Patienten an inoperablen Hirntumoren, werden unnötigerweise zu Typ-1-Diabetikern, werden zu Dialysepatienten, weil ihr verbliebenes Nierengewebe einen neuen Tumor aufweist, erblinden oder ertauben irreversibel oder aber müssen sich selbst in den besten Fällen unnötigen Operationen unterziehen. Die psychosozialen Auswirkungen sind enorm, sie beeinträchtigen die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit. In Online-Foren erfahren sie, dass ihre Kollegen in den USA und bald auch im Vereinigten Königreich Zugang zu einer Behandlung haben, die den europäischen Patienten nicht zur Verfügung steht. Unter enormen persönlichen Kosten ziehen mehrere Patienten in die USA oder lassen sich dort behandeln, um Zugang zu Belzutifan zu erhalten.

Wir fordern die EMA auf, unverzüglich zu handeln und Belzutifan für VHL-Patienten verfügbar zu machen. Die Diskrepanz beim Zugang zwischen den USA und der EU ist inakzeptabel. Es gibt keine ernsthaften Sicherheitsbedenken und kein Patient ist an den Folgen der Tablettentherapie gestorben. Es sterben aber Patienten, weil die EMA nicht handelt.

Wir hoffen aufrichtig, dass die EMA Belzutifan für VHL-Patienten in Europa schnellstmöglich zugänglich machen wird.

Mit freundlichen Grüßen,

[Name]

[Stadt, Land]

Quellen:

1. [Choueiri TK, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. Nat Med. 2021 May;27(5):802-805.](https://www.nature.com/articles/s41591-021-01324-7)
2. [Jonasch E, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med. 2021 Nov 25;385(22):2036-2046.](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103425)
3. [Jonasch E, et al. LITESPARK-004 (MK-6482-004) phase 2 study of belzutifan, an oral hypoxia-inducible factor 2α inhibitor (HIF-2α), for von Hippel-Lindau (VHL) disease: Update with more than two years of follow-up data. Reported at the American Society of Clinical Oncology meeting, June 2022, Chicago, IL, USA.](file:///C:\Users\Daniel\AppData\Local\Temp\MicrosoftEdgeDownloads\6993bd51-7689-45cc-a035-fdea11e90d01\1.%09https:\ascopubs.org\doi\abs\10.1200\JCO.2022.40.16_suppl.4546)