

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WELIREG 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di belzutifan.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).
Compressa ovale, di colore blu, di dimensioni di circa 13 x 8 mm, con impresso "177" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma a cellule renali (*renal cell carcinoma*, RCC)

WELIREG in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a cellule chiare, progredito a seguito di due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e di almeno due terapie mirate anti-VEGF.

Tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL)

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e seguita da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata di WELIREG è di 120 mg di belzutifan (tre compresse da 40 mg) somministrata una volta al giorno, alla stessa ora ogni giorno.

Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose di WELIREG, questa può essere assunta il prima possibile lo stesso giorno. La dose giornaliera regolare deve essere ripresa il giorno successivo. Non devono essere assunte ulteriori compresse per compensare la dose dimenticata.

Se si manifesta vomito in qualsiasi momento dopo l'assunzione di WELIREG, non si deve assumere un'altra dose. La dose successiva deve essere assunta il giorno seguente.

Modifiche della dose

Nella Tabella 1 sono riassunte le modifiche della dose di WELIREG in caso di reazioni avverse.

Tabella 1: Modifiche della dose raccomandata

Reazioni avverse	Severità*	Modifiche della dose
Anemia (vedere paragrafo 4.4)	Grado 3 (emoglobina < 8 g/dL; < 4,9 mmol/L; < 80 g/L; indicata trasfusione)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere fino alla risoluzione al Grado ≤ 2• Riprendere la somministrazione alla stessa dose o a una dose ridotta (ridurre di 40 mg); considerare l'interruzione in base alla severità e alla persistenza dell'anemia
	Grado 4 (conseguenze potenzialmente letali o indicato intervento urgente)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere fino alla risoluzione al Grado ≤ 2• Riprendere la somministrazione a una dose ridotta (ridurre di 40 mg) oppure interrompere definitivamente in caso di recidiva di Grado 4
Ipossia (vedere paragrafo 4.4)	Grado 3 asintomatico (saturazione di ossigeno a riposo diminuita (ad esempio, ossimetria < 88% o Pa O ₂ \leq 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none">• È possibile continuare o sospendere fino alla risoluzione al Grado ≤ 2• Riprendere la somministrazione a una dose ridotta (ridurre di 40 mg) oppure interrompere in base alla severità e alla persistenza dell'ipossia
	Grado 3 sintomatico (saturazione di ossigeno a riposo diminuita (ad esempio, ossimetria < 88% o Pa O ₂ \leq 55 mm Hg))	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere fino alla risoluzione al Grado ≤ 2• Riprendere la somministrazione a una dose ridotta (ridurre di 40 mg) oppure interrompere in base alla severità e alla persistenza dell'ipossia

Reazioni avverse	Severità*	Modifiche della dose
	Grado 4 (compromissione delle vie aeree potenzialmente letale; necessario intervento urgente (ad esempio, tracheotomia o intubazione))	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la somministrazione fino alla risoluzione al Grado ≤ 2 • Considerare di riprendere la somministrazione a una dose ridotta (ridurre di 40 mg) in base alla severità e alla persistenza. • Interrompere definitivamente in caso di recidiva di Grado 3
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente

*Secondo le definizioni dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), versione 5.0

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale inclusa la malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq il valore superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN o bilirubina totale da > 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi livello di AST) o moderata (bilirubina totale entro l'intervallo di $> 1,5 \times$ ULN e $\leq 3 \times$ ULN e qualsiasi livello di AST o Child-Pugh B). Belzutifan non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

WELIREG è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere e possono essere assunte con o senza cibo. Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate, poiché non è noto se ciò influisca sull'assorbimento di belzutifan.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza in pazienti con tumori associati alla malattia di VHL (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anemia

Negli studi clinici è stata segnalata anemia nei pazienti che ricevevano belzutifan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per l'anemia prima di iniziare il trattamento con belzutifan e periodicamente durante il trattamento. Per i pazienti che manifestano anemia di Grado 3, il trattamento con belzutifan deve essere sospeso e i pazienti devono essere trattati secondo la pratica medica standard, compresa la somministrazione di agente stimolante l'eritropoiesi (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) fino alla risoluzione al Grado ≤ 2 (per maggiori informazioni vedere le informazioni di prescrizione per gli ESA). In caso di recidiva di anemia di Grado 3, il trattamento con belzutifan deve essere interrotto. Per i pazienti che manifestano anemia di Grado 4, il trattamento con belzutifan deve essere sospeso e in caso di recidiva di anemia di Grado 4 il trattamento con belzutifan deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Ipossia

Negli studi clinici è stata segnalata ipossia nei pazienti che ricevevano belzutifan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per la saturazione dell'ossigeno mediante pulsossimetria prima di iniziare il trattamento con belzutifan e periodicamente durante il trattamento. Per l'ipossia asintomatica di Grado 3, si deve considerare la possibilità di somministrare ossigeno supplementare e di continuare o sospendere il trattamento. In caso di sospensione, la ripresa del trattamento con belzutifan deve avvenire ad una dose ridotta. Per i pazienti che manifestano ipossia sintomatica di Grado 3, si deve sospendere il trattamento con belzutifan, si deve trattare l'ipossia e riprendere il trattamento con belzutifan ad una dose ridotta. In caso di recidiva di ipossia sintomatica, il trattamento deve essere interrotto. In caso di ipossia di Grado 4, il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità embrio-fetale: Donne in età fertile

Negli esseri umani belzutifan può causare danni embrio-fetali, compresa la perdita del feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con belzutifan.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive con elevata efficacia durante il trattamento con belzutifan e per almeno una settimana dopo l'ultima dose, a causa del rischio potenziale per il feto (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Emorragia nel SNC in pazienti con emangioblastomi del SNC (HB-SNC) associati alla malattia di VHL

In pazienti con HB-SNC associati alla malattia di VHL è stata osservata emorragia nel SNC, anche con esito fatale. I medici devono prestare attenzione ai sintomi o ai segni di emorragia nel SNC in pazienti in trattamento con belzutifan con HB-SNC associati alla malattia di VHL.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè sostanzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi *in vitro* e farmacogenomici indicano che belzutifan è metabolizzato da UGT2B17 e da CYP2C19 e che belzutifan induce CYP3A4 in modo dipendente dalla concentrazione.

Effetti di belzutifan su altri medicinali

La co-somministrazione di belzutifan con substrati di CYP3A4, compresi i contraccettivi ormonali, diminuisce le concentrazioni dei substrati di CYP3A4, con possibile riduzione dell'efficacia di tali substrati. L'entità di questa diminuzione può essere più pronunciata nei pazienti che sono metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2). Deve essere evitata la co-somministrazione di belzutifan con substrati sensibili di CYP3A4, per i quali una minima riduzione della concentrazione può portare a fallimenti terapeutici del substrato. Se la co-somministrazione non può essere evitata, aumentare la dose del substrato sensibile di CYP3A4 in conformità con quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

La co-somministrazione di belzutifan con contraccettivi ormonali può portare al fallimento contraccettivo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6) o a un aumento di sanguinamenti intermestruali. Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere avvisate di utilizzare misure contraccettive non ormonali alternative o di far utilizzare al *partner* maschile un preservativo durante il trattamento con belzutifan.

In uno studio clinico, la somministrazione ripetuta di belzutifan 120 mg al giorno ha determinato una riduzione del 40% dell'area sotto la curva (AUC) di midazolam, un effetto compatibile con un induttore debole di CYP3A4. La somministrazione di belzutifan può comportare una moderata induzione di CYP3A4 nei pazienti che presentano esposizioni plasmatiche di belzutifan più alte (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione di MATE2-K da parte di belzutifan è attesa ad esposizioni clinicamente rilevanti e non si può escludere l'inibizione di MATE1.

Belzutifan, *in vitro*, è un induttore di CYP2B6 e di CYP2C8. Non sono state eseguite indagini *in vivo*. La co-somministrazione con belzutifan può determinare una diminuzione clinicamente rilevante della concentrazione plasmatica di substrati sensibili a CYP2B6 e/o CYP2C8.

Effetti di altri medicinali su belzutifan

La co-somministrazione di belzutifan con inibitori di UGT2B17 o di CYP2C19 aumenta le esposizioni plasmatiche di belzutifan, con possibile aumento dell'incidenza e della severità delle reazioni avverse a belzutifan. I pazienti devono essere monitorati per l'anemia e l'ipossia e la dose di belzutifan deve essere ridotta come raccomandato.

Gli effetti degli induttori potenti del CYP2C19 sull'esposizione a belzutifan non sono ancora stati studiati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione maschile e femminile

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con belzutifan.

Se somministrato in donne in gravidanza, belzutifan può causare danni embrio-fetali, compresa la perdita del feto (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Le donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive con elevata efficacia durante il trattamento con belzutifan e per almeno una settimana dopo l'assunzione dell'ultima dose. L'uso di belzutifan può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere avvisate di utilizzare misure contraccettive non ormonali alternative o di far utilizzare al *partner* maschile un preservativo durante il trattamento con belzutifan (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di belzutifan in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Carcinoma a cellule renali

Belzutifan non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con belzutifan.

Tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con belzutifan, il trattamento deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di belzutifan o dei suoi metaboliti nel latte materno, né sugli effetti sul bambino allattato al seno o sulla produzione di latte. A causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei bambini allattati al seno, avvisare le pazienti di non allattare durante il trattamento con belzutifan e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati ottenuti sugli animali, belzutifan può compromettere la fertilità nei maschi e nelle femmine in età riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I pazienti devono essere avvisati di questo rischio potenziale. Non è nota la reversibilità dell'effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Belzutifan altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di belzutifan possono manifestarsi capogiro e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli e di non usare macchinari finché non siano ragionevolmente certi che la terapia con belzutifan non abbia effetti negativi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di belzutifan è stata valutata in studi clinici su 576 pazienti con tumori solidi avanzati e tumori localizzati associati alla malattia di VHL trattati con 120 mg di belzutifan una volta al giorno. La durata mediana dell'esposizione a belzutifan è stata di 9,2 mesi (intervallo: da 0,1 a 55,4 mesi).

Durante il trattamento con belzutifan, le reazioni avverse più comuni sono state anemia (84,2%), stanchezza (42,7%), nausea (24,1%), dispnea (21,4%), capogiro (17,9%) e ipossia (16,3%).

Le reazioni avverse di Grado 3 o 4 più comuni sono state anemia (28,8%) e ipossia (12,2%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state ipossia (7,1%), anemia (4,7%) e dispnea (1,2%).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della dose di belzutifan sono state anemia (7,1%), ipossia (5,4%), stanchezza (2,6%), nausea (2,4%), dispnea (1,7%) e capogiro (1,6%). Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose di belzutifan sono state ipossia (6,3%), anemia (3,8%) e stanchezza (1,7%). La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della somministrazione di belzutifan è stata l'ipossia (1,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel set di dati aggregati per i pazienti trattati con belzutifan (n=576) o segnalate nell'uso successivo all'immissione in commercio sono elencate nella Tabella 2. Tali reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con belzutifan*

Classificazione per sistemi e organi	Tutti i gradi	Grado 3 - 4
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia [†]	Molto comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso		
Capogiro	Molto comune	-
Patologie vascolari		
Emorragia ^{‡#}	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Dispnea	Molto comune	Comune
Ipossia	Molto comune	Molto comune
Patologie gastrointestinali		
Nausea	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		
Peso aumentato	Comune	Comune

*Le frequenze delle reazioni avverse elencate nella Tabella 2 possono includere contributi dalla malattia di base.

[†]Anemia include anemia ed emoglobina diminuita.

[‡]Include diversi eventi di sanguinamento da siti diversi non elencati singolarmente.

I termini di emorragia che si sono manifestati in 5 o più pazienti trattati con belzutifan sono stati: ematuria, emottisi, contusione ed epistassi (qualsiasi grado); ed ematuria (gradi 3-4).

[#]Include emorragia nel SNC (è stato osservato un caso fatale) (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Anemia (vedere paragrafo 4.4)

L'anemia si è manifestata nell'83% dei pazienti con RCC avanzato che hanno ricevuto belzutifan, il 32% aveva anemia di Grado 3 e lo 0,5% aveva anemia di Grado 4. Il tempo mediano di insorgenza dell'anemia è stato di 29 giorni (intervallo: da 1 giorno a 27 mesi). Tra i pazienti con anemia, il 22% ha ricevuto solo trasfusioni, il 20% ha ricevuto solo ESA e il 14% ha ricevuto sia trasfusioni sia ESA. Il numero mediano di dosi di ESA somministrate ai pazienti è stato pari a 6,5 (intervallo: 1-87). I pazienti hanno ricevuto un ESA sulla base dei livelli di emoglobina e a discrezione del medico (vedere paragrafo 5.1).

L'anemia si è manifestata nel 90,2% dei pazienti con tumori associati alla malattia di VHL che hanno ricevuto belzutifan; l'11,5% dei pazienti aveva anemia di Grado 3. Il tempo mediano di insorgenza di eventi di anemia di qualsiasi Grado è stato di 30 giorni (intervallo: da 1 giorno a 8 mesi). Tra i pazienti con anemia, l'1,8% ha ricevuto solo trasfusioni, il 16,4% ha ricevuto solo ESA e il 9,1% dei pazienti ha ricevuto sia trasfusioni sia ESA. Il numero mediano di dosi di ESA somministrate ai pazienti è stato pari a 5 (intervallo: 1-35). I pazienti hanno ricevuto un ESA sulla base dei livelli di emoglobina e a discrezione del medico (vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza dell'anemia di Grado 3 è aumentata con l'aumento dell'esposizione a belzutifan nei pazienti con livelli basali di emoglobina < 12 g/dL (vedere paragrafo 4.4).

Ipossia (vedere paragrafo 4.4)

L'ipossia si è manifestata nel 15% dei pazienti con RCC avanzato che hanno ricevuto belzutifan, il 10% dei pazienti aveva ipossia di Grado 3 e lo 0,3% aveva ipossia di Grado 4. Tra i pazienti con ipossia, il 70% è stato trattato con ossigenoterapia. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipossia è stato di 31 giorni (intervallo: da 1 giorno a 21 mesi).

L'ipossia (Grado 3) è stata segnalata nell'1,6% dei pazienti con tumori associati alla malattia di VHL che hanno ricevuto belzutifan. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipossia è stato di 56 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di belzutifan. In caso di sovradosaggio sospetto, se necessario, sospendere la somministrazione di belzutifan e iniziare una terapia di supporto. La dose più alta di belzutifan studiata clinicamente è stata pari a 240 mg di dose totale giornaliera (120 mg due volte al giorno o 240 mg una volta al giorno). Con l'assunzione di 120 mg due volte al giorno si è verificata ipossia di Grado 3, mentre con l'assunzione di 240 mg una volta al giorno si è verificata trombocitopenia di Grado 4.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antineoplastico, altri agenti antineoplastici. Codice ATC: L01XX74

Meccanismo d'azione

Belzutifan è un inibitore del fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia fattore 2 alfa (HIF-2 α). In presenza di livelli normali di ossigeno, HIF-2 α è oggetto di degradazione da parte della proteina VHL. La compromissione della funzione della proteina VHL comporta l'accumulo di HIF-2 α . Di conseguenza, HIF-2 α trasloca nel nucleo e regola l'espressione di geni associati alla proliferazione cellulare, all'angiogenesi e alla crescita tumorale. Belzutifan si lega a HIF-2 α e, in condizioni di ipossia o di compromissione della funzione della proteina VHL, belzutifan blocca l'interazione HIF-2 α -HIF-1 β , determinando una riduzione della trascrizione e dell'espressione dei geni bersaglio di HIF-2 α .

Effetti farmacodinamici

I livelli plasmatici di eritropoietina (EPO) circolante sono stati monitorati nei pazienti come marcatore farmacodinamico dell'inibizione di HIF-2 α . Si è osservato che le riduzioni di EPO sono dipendenti dalla dose/esposizione ed è stato dimostrato un effetto *plateau* sulla riduzione alle esposizioni ottenute con dosi superiori a 120 mg una volta al giorno. La soppressione massima di EPO si è verificata dopo 2 settimane di somministrazione consecutiva di belzutifan (diminuzione percentuale media di circa il 60% rispetto al basale). I livelli medi di EPO sono tornati gradualmente ai valori basali dopo 12 settimane di trattamento.

Alla dose raccomandata (120 mg una volta al giorno) di belzutifan, non si sono riscontrati effetti clinicamente rilevanti sull'intervallo QTc.

Efficacia clinica

Studio clinico in pazienti adulti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato

L'efficacia di belzutifan è stata valutata nel LITESPARK-005, uno studio clinico di Fase 3 in aperto, randomizzato, controllato con controllo attivo, che ha confrontato belzutifan rispetto ad everolimus in 746 pazienti con RCC a cellule chiare non resecabile, localmente avanzato o metastatico, progredito successivamente all'uso di terapie con inibitori del checkpoint PD-1/L1 e terapie mirate contro il recettore VEGF, in sequenza o in associazione. I pazienti potevano aver ricevuto fino a 3 regimi di trattamento precedenti e dovevano presentare una malattia misurabile secondo i criteri RECIST v1.1. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con ipossia, con metastasi attive a livello del sistema nervoso centrale e con malattia cardiaca clinicamente significativa. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere 120 mg di belzutifan o 10 mg di everolimus per via orale una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata in base alle categorie di rischio secondo i criteri dell'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) (favorevole versus intermedio versus sfavorevole) e al numero di precedenti terapie mirate contro il recettore VEGF (1 versus 2-3).

I pazienti sono stati valutati radiologicamente alla Settimana 9 dalla data di randomizzazione, poi ogni 8 settimane fino alla Settimana 49 e a seguire ogni 12 settimane.

Tra i 746 pazienti dello studio LITESPARK-005, 369 pazienti avevano ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF. Le caratteristiche basali di questi pazienti erano: età mediana 63 anni (intervallo: da 33 a 82 anni), il 40% di età pari o superiore a 65 anni; l'11% di età pari o superiore a 75 anni; il 79% di sesso maschile; il 78% di etnia bianca; il 12% di etnia asiatica; l'1% di etnia nera o afro-americana; il 42% aveva un performance status ECOG pari a 0 e il 56% aveva performance status ECOG pari a 1. Linee di terapie precedenti: il 17% dei pazienti era stato sottoposto a 2 precedenti linee di terapia, l'81% a 3 precedenti linee di terapia e il 2% a 4 precedenti linee di terapia. La distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata 22% favorevole, 66% intermedio e 12% sfavorevole.

Gli outcome primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST v1.1 e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). Gli outcome secondari di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*duration of response*, DoR) valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST v1.1.

Nella popolazione globale, lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della PFS (HR: 0,75 [IC 95% 0,63, 0,90], p-value 0,00077) e dell'ORR (21,9% versus 3,5%, p-value < 0,00001) nei pazienti randomizzati a ricevere belzutifan rispetto a quelli randomizzati a ricevere everolimus nell'analisi *ad interim* pre-specificata (tempo mediano di follow-up di 13,5 mesi [intervallo: da 0,2 a 31,8 mesi]).

Nella Tabella 3 sono riassunti i principali risultati di efficacia dello studio LITESPARK-005 nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di

PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF. Le Figure 1 e 2 mostrano le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS.

Tabella 3: Risultati di efficacia nello studio LITESPARK-005 nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF

Endpoint	Belzutifan n=187	Everolimus n=182
PFS*		
Numero di eventi, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
PFS mediana [†] in mesi (IC 95%)	4,6 (3,5; 7,3)	5,4 (3,8; 6,5)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,73 (0,57; 0,94)	
OS[¶]		
Numero di eventi, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
OS mediana [†] in mesi (IC 95%)	21,8 (17,4; 25,8)	18,1 (14,2; 23,9)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,94 (0,74; 1,21)	
ORR* % (IC 95%)	24,1% (18,1; 30,8)	3,3% (1,2; 7,0)
Risposta completa, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Risposta parziale, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Durata della risposta*		
Mediana in mesi (intervallo)	NR (1,9+; 23,1+)	17,2 (3,8; 17,2)

* In base alla prima analisi *ad interim* pre-specificata (tempo mediano di follow-up di 13,2 mesi), come valutato dal BICR

[†] Dal metodo di stima del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati

[‡] In base al modello di regressione di Cox

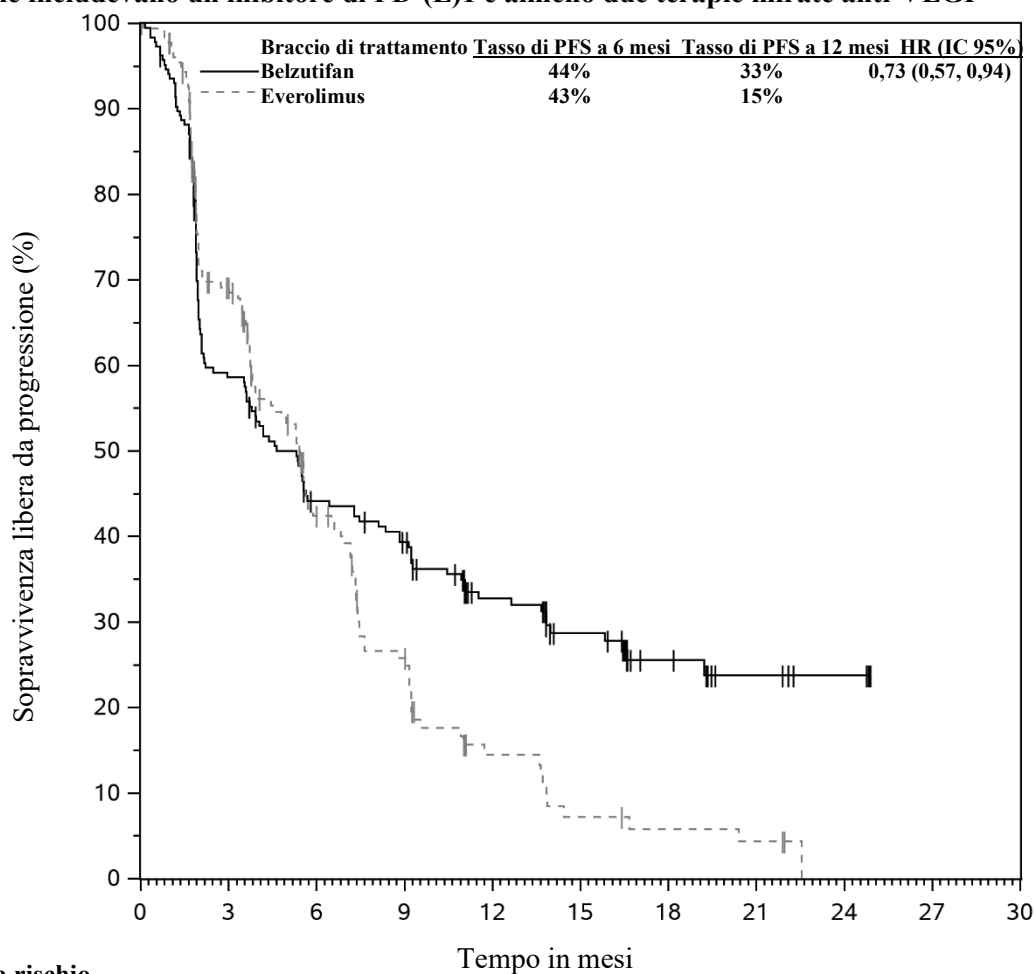
[¶] In base all'analisi finale (tempo mediano di follow-up di 18,9 mesi)

+ Indica una risposta in corso

NR = Non raggiunto

Il tempo alla risposta mediano (*time to response*, TTR) è stato di 3,7 mesi (intervallo: 1,7-16,6) nel braccio belzutifan e di 3,0 mesi (intervallo: 1,8- 5,4) nel braccio everolimus (tempo mediano di follow-up di 13,5 mesi), nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF nello studio in LITESPARK-005.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio LITESPARK-005 nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF*

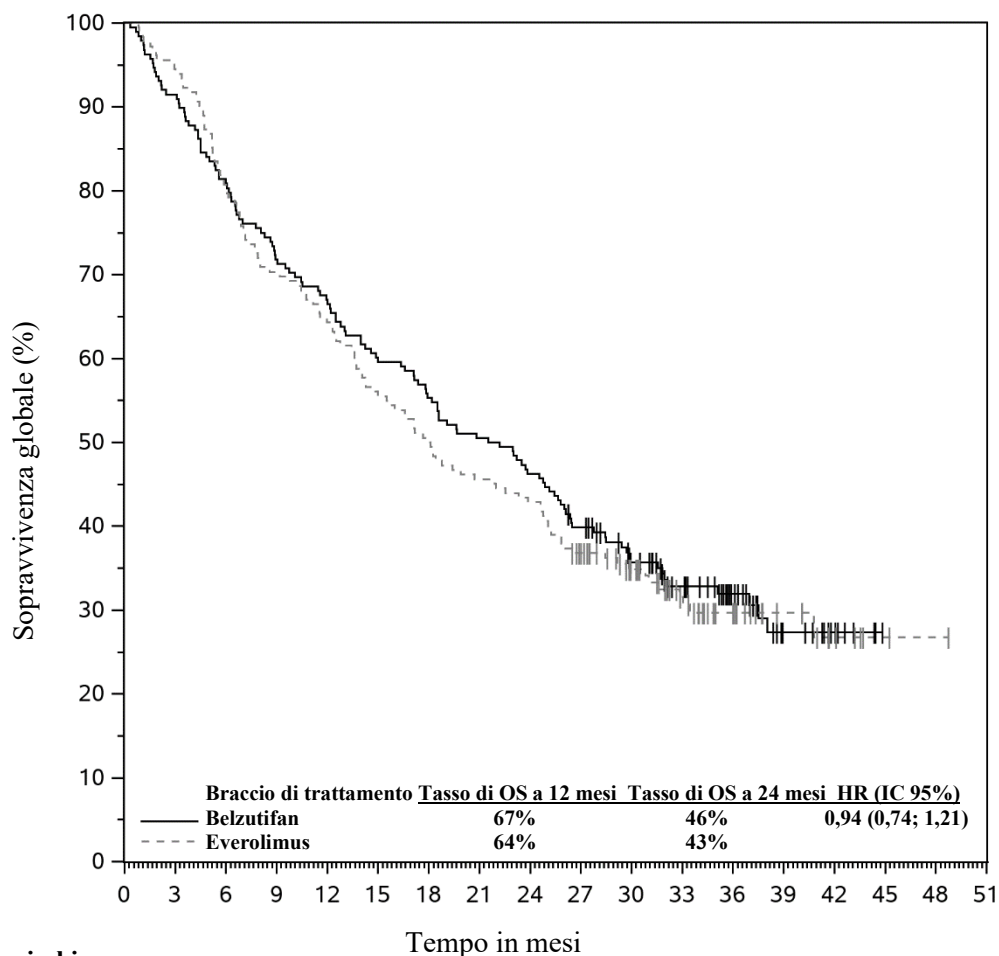


Numero a rischio

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Belzutifan	187	104	74	64	43	30	15	8	5	0	0
Everolimus	182	107	54	30	12	6	4	3	0	0	0

* Tempo di follow-up mediano pari a 13,2 mesi

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio LITESPARK-005 nei pazienti che hanno ricevuto due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e almeno due terapie mirate anti-VEGF*



Numero a rischio

	Tempo in mesi																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Belzutifan	188	172	152	135	125	112	104	95	87	73	57	43	28	13	7	0	0	0
Everolimus	182	172	146	128	117	101	92	83	78	64	49	34	22	12	6	2	1	0

* Tempo di follow-up mediano pari a 18,9 mesi

Studio clinico in pazienti adulti con tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL)

L'efficacia di belzutifan è stata studiata nel LITESPARK-004, uno studio clinico di Fase 2, in aperto, su 61 pazienti con malattia di VHL che presentavano almeno un tumore solido misurabile (secondo la definizione RECIST v1.1) localizzato al rene e che non richiedevano un intervento chirurgico immediato. I pazienti potevano anche presentare altri tumori associati alla malattia VHL, come emangioblastomi del SNC e pNET. I pazienti hanno ricevuto belzutifan alla dose di 120 mg una volta al giorno. I pazienti sono stati valutati radiologicamente circa 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e a seguire ogni 12 settimane. Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti dovevano presentare un PS ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano qualsiasi evidenza di malattia metastatica, sia RCC che altri tumori associati alla malattia di VHL, una necessità immediata di intervento chirurgico per il trattamento del tumore, un intervento chirurgico maggiore nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento nello studio, un evento cardiovascolare maggiore nei 6 mesi precedenti la somministrazione del medicinale oggetto dello studio o che erano stati sottoposti a precedenti trattamenti sistemici per l'RCC associato alla malattia di VHL.

Tra i 61 pazienti arruolati nello studio LITESPARK-004, le caratteristiche della popolazione erano: età mediana 41 anni, 3,3% di età pari o superiore a 65 anni; il 52,5% di sesso maschile; il 90,2% di etnia bianca; l'82,0% con un PS ECOG pari a 0 e il 16,4% con un PS ECOG pari a 1. Il 77% dei pazienti era stato sottoposto a precedenti interventi chirurgici per l'RCC. Gli altri tumori associati alla malattia

di VHL nei pazienti includevano lesioni pancreatiche (100,0%), di cui il 36,1% erano tumori neuroendocrini pancreatici, emangioblastomi del SNC (82,0%) e angiomi retinici (19,7%).

L'endpoint primario di efficacia per il trattamento dell'RCC associato alla malattia di VHL è stato l'ORR misurato mediante valutazione radiologica secondo i criteri RECIST v1.1, valutato da un comitato di revisione centrale indipendente (*independent review committee*, IRC). Gli ulteriori endpoint di efficacia includevano la DOR e il TTR. L'ORR e la DOR per gli altri tumori associati alla malattia di VHL sono stati valutati come endpoint secondari di efficacia.

Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati di efficacia per i tumori RCC associati alla malattia di VHL nello studio LITESPARK-004, sulla base di un'analisi *ad interim* con un tempo di follow-up mediano di 49,7 mesi.

Tabella 4: Risultati di efficacia per i tumori RCC associati alla malattia di VHL nello studio LITESPARK-004

Endpoint	Belzutifan n=61
ORR* % (IC 95%)	67,2% (54,0; 78,7)
Risposta completa	11,5%
Risposta parziale	55,7%
Durata della risposta[†]	
Mediana in mesi (intervallo)	NR (8,6+; 44,4+)
% con durata ≥ 12 mesi	100,0%
Tempo alla risposta	
Mediana in mesi (intervallo)	11,1 (2,7; 41,2)

Dati di efficacia con un follow-up mediano di 49,7 mesi (data di cut-off 3 aprile 2023)

* Risposta: Migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica una risposta in corso

NR = non raggiunto

Gli endpoint di efficacia per il trattamento di altri tumori associati alla malattia di VHL includevano l'ORR e la DOR, valutati dall'IRC mediante i criteri RECIST v1.1. Tali risultati sono mostrati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia di belzutifan per altri tumori associati alla malattia di VHL

Endpoint	Belzutifan n=61	
	Pazienti con emangioblastomi del SNC valutabili n=50	Pazienti con tumori neuroendocrini pancreatici valutabili n=22
ORR* % (IC 95%)	48% (33,7; 62,6)	90,9% (70,8; 98,9)
Risposta completa	8,0%	50,0%
Risposta parziale	40,0%	40,9%
Durata della risposta[†]		
Mediana in mesi (intervallo)	NR (0,0+; 47,5+)	NR (11,0+; 48,3+)
% con durata ≥ 12 mesi	95,5%	100,0%

Dati di efficacia con un follow-up mediano di 49,7 mesi (data di cut-off 3 aprile 2023)

* Risposta: Migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica una risposta in corso

NR = Non raggiunto

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con WELIREG in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le neoplasie renali e la malattia di VHL (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di belzutifan è simile sia nei soggetti sani sia nei pazienti con tumori solidi incluso l'RCC avanzato. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica simulata allo stato stazionario (CV%) della C_{max} è di 1,5 mcg/mL (46%) e l' AUC_{0-24hr} è di 20,8 mcg•hr/mL (64%) nei pazienti trattati con 120 mg di belzutifan. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 3 giorni.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione di una singola dose da 120 mg di belzutifan per via orale, le concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} mediano) di belzutifan vengono raggiunte da 1 a 2 ore dopo l'assunzione della dose.

Effetti del cibo

Un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie ha ritardato il picco di concentrazione di belzutifan di circa 2 ore, ma non ha avuto alcun effetto sull'esposizione (AUC). In seguito al consumo di un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie si è verificata una modesta riduzione della C_{max} pari al 24%, ma tale riduzione non è risultata clinicamente significativa. Di conseguenza, belzutifan può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione medio (CV%) è di 120 L (28,2%). Il legame alle proteine plasmatiche di belzutifan è del 45%. Il rapporto di concentrazione sangue/plasma di belzutifan è 0,88.

Biotrasformazione

Belzutifan viene metabolizzato principalmente da UGT2B17 e CYP2C19 e in misura minore da CYP3A4. Sia UGT2B17 che CYP2C19 presentano polimorfismi genetici (vedere "Popolazioni speciali - *Metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19*").

Valutazione in vitro delle interazioni farmacologiche

Belzutifan è un substrato di UGT2B17, CYP2C19 e CYP3A4. Il trasporto attivo non è un fattore determinante per la distribuzione di belzutifan. Belzutifan non è un inibitore degli enzimi CYP, degli enzimi UGT o dei trasportatori, ad eccezione di MATE2-K e potenzialmente di MATE1. Belzutifan non induce CYP1A2, tuttavia, induce CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 in modo dipendente dalla concentrazione (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance media (CV%) è di 5,89 L/hr (60,6%) e l'emivita media di eliminazione è di circa 14 ore.

In seguito alla somministrazione orale di belzutifan radiomarcato a soggetti sani, circa il 49,6% della dose è stato escreto nelle urine e il 51,7% nelle feci (principalmente come metaboliti inattivi). Circa il 6% della dose è stato recuperato come farmaco immodificato nelle urine.

Linearità

La C_{max} plasmatica e l'AUC sono aumentate proporzionalmente all'interno dell'intervallo di dosi compreso tra 40 mg e 120 mg.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione di belzutifan in soggetti sani e pazienti con cancro, non sono state osservate differenze clinicamente significative dell'esposizione media a belzutifan tra soggetti con funzione renale normale e quelli con compromissione renale lieve e moderata (valutata in base alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR)). In uno studio farmacocinetico dedicato, l'esposizione a belzutifan (AUC_{0-INF}) è diminuita del 6% ed è aumentata del 14% nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale rispettivamente prima e dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione di belzutifan in soggetti sani e pazienti con cancro, non sono state osservate differenze clinicamente significative dell'esposizione media a belzutifan tra soggetti con funzione epatica normale (bilirubina totale e $AST \leq ULN$) e quelli con compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq ULN$ e $AST > ULN$ o bilirubina totale $>$ da 1 a 1,5 x ULN e qualsiasi livello di AST). In uno studio farmacocinetico dedicato, l'esposizione a belzutifan (AUC_{0-INF}) è aumentata del 52% nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B). I pazienti con compromissione epatica severa non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.2).

Metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19

I pazienti che sono metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19 presentano un'esposizione più elevata a belzutifan, che può aumentare l'incidenza e la severità delle reazioni avverse a belzutifan e devono pertanto essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Belzutifan viene metabolizzato principalmente da UGT2B17 e CYP2C19. L'attività di questi enzimi varia tra gli individui portatori di diverse varianti genetiche, che possono influire sulle concentrazioni di belzutifan. I metabolizzatori lenti sono individui che si ritiene presentino poca o nessuna attività enzimatica. Nei pazienti che sono metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19, il CYP3A4 può essere una via di eliminazione importante.

Circa il 15% dei soggetti di etnia caucasica, l'11% di etnia latina, il 6% di etnia afroamericana, il 38% di etnia dell'Asia del sud e il 69% di etnia dell'Asia orientale sono metabolizzatori lenti di UGT2B17. Circa il 2% dei soggetti di etnia caucasica, l'1% di etnia latina, il 5% di etnia afroamericana, l'8% di etnia dell'Asia del sud e il 13% di etnia dell'Asia orientale sono metabolizzatori lenti di CYP2C19. Circa lo 0,4% dei soggetti di etnia caucasica, lo 0,1% di etnia latina, lo 0,3% di etnia afroamericana, il 3% di etnia dell'Asia del sud e il 9% dell'Asia orientale sono metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19. Le frequenze previste nella popolazione giapponese per i metabolizzatori lenti di UGT2B17, CYP2C19 e sia di UGT2B17 che di CYP2C19 sono rispettivamente di circa il 77%, il 19% e il 15%. Le frequenze previste nella popolazione degli Stati Uniti per i metabolizzatori lenti di UGT2B17, CYP2C19 e sia di UGT2B17 che di CYP2C19 sono rispettivamente di circa il 16%, il 3% e lo 0,5%, in base alla percentuale di popolazione statunitense rappresentata dai principali gruppi etnici.

L'impatto dei metabolizzatori lenti di CYP2C19 e UGT2B17 sull'esposizione a belzutifan è stato valutato in un'analisi farmacocinetica di popolazione. Sulla base del modello farmacocinetico di popolazione, si prevede che i pazienti che sono metabolizzatori lenti di CYP2C19, UGT2B17 o sia di UGT2B17 che di CYP2C19 abbiano esposizioni (AUC_{0-24hr} allo stato stazionario) rispettivamente pari

a 1,3, 2,7 o 3,3 volte superiori a quelle di un paziente di riferimento tipico (metabolizzatore rapido di UGT2B17, metabolizzatore rapido/intermedio di CYP2C19) per la dose raccomandata. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose sulla base delle analisi di esposizione-risposta per l'efficacia e la sicurezza e del profilo beneficio/rischio.

Effetti di età, genere, etnia e peso corporeo

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, fattori quali età (intervallo: da 19 a 90 anni), genere, etnia e peso corporeo (intervallo: da 42,1 a 166 kg) non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di belzutifan. Possono verificarsi differenze potenziali di esposizione tra le varie etnie a causa delle diverse frequenze degli enzimi metabolizzatori (vedere "Popolazioni speciali - Metabolizzatori lenti sia di UGT2B17 che di CYP2C19").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Gli studi di tossicità orale a dosi ripetute sui ratti e sui cani per una durata fino a 3 mesi hanno rilevato anemia a tutte le dosi, inclusi a livelli di esposizione inferiori a quelli di esposizione nell'uomo. Nonostante l'anemia sia stata reversibile, ciò è rilevante per l'uomo.

Cancerogenesi

È stato condotto uno studio di cancerogenicità di 26 settimane su topi transgenici rasH2 con belzutifan a dosi fino a 600 mg/kg/giorno, corrispondenti a esposizioni fino a 28 volte superiori all'esposizione nell'uomo della dose approvata. Non sono stati osservati effetti neoplastici correlati a belzutifan a nessun livello di dose e non è stato identificato alcun rischio cancerogeno nello studio.

Mutagenesi

Belzutifan non è risultato genotossico nei test di mutagenesi batterica e del micronucleo *in vitro* e in un test del micronucleo *in vivo* sui ratti a un'esposizione pari a 1,7 volte quella nell'uomo.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con belzutifan. Nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 3 mesi condotto sui ratti, sono state osservate atrofia/degenerazione testicolare irreversibile e oligospermia a esposizioni inferiori all'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di 120 mg al giorno. Non è stata osservata alcuna tossicità testicolare nei cani fino a un'esposizione simile a quella nell'uomo. Negli studi di tossicità della durata di 3 mesi condotti sui ratti e sui cani non sono stati riscontrati effetti sugli organi riproduttivi femminili, ma HIF-2 α ha un ruolo funzionale nell'utero durante l'impianto dell'embrione e l'inizio della gravidanza nei topi. L'inibizione di HIF-2 α tramite l'esposizione a belzutifan ha il potenziale di interferire con l'impianto dell'embrione, portando a una compromissione della fertilità femminile.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto sui ratti, la somministrazione di belzutifan durante l'organogenesi ha causato letalità embrio-fetale fino al 100%, riduzione del peso corporeo del feto e anomalie scheletriche fetali a esposizioni simili o inferiori all'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di 120 mg al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa acetato succinato
Cellulosa microcristallina (E460)

Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica (E468)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Polivinile alcool (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Indigotina lacca di alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.

Confezione contenente 90 (3 scatole da 30 compresse) compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1893/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

8 gennaio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.