

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WELIREG 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de belzutifán.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).
Comprimido ovalado, de color azul, de aproximadamente 13 x 8 mm, grabado con la inscripción “177” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de células renales (CCR)

WELIREG en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma renal de células claras avanzado, que ha progresado después de recibir dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Von Hippel-Lindau, que requieren tratamiento para un carcinoma de células renales localizado (CCR), hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC) o tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés) asociados a la enfermedad, y para quienes los procedimientos localizados no son adecuados.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de WELIREG es de 120 mg de belzutifán (tres comprimidos de 40 mg) administrados una vez al día, todos los días a la misma hora.

El tratamiento se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de WELIREG, se puede tomar tan pronto como sea posible en el mismo día. La dosis diaria habitual se debe reanudar al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

En caso de vomitar en cualquier momento después de tomar WELIREG, no se debe tomar otra dosis. La siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis para WELIREG debidas a reacciones adversas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas

Reacciones adversas	Gravedad*	Modificación de la dosis
Anemia (ver sección 4.4)	Grado 3 (hemoglobina < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; indicada una transfusión)	• Suspender temporalmente hasta que se resuelva a Grado ≤ 2 • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida (reducir en 40 mg); considerar la suspensión dependiendo de la gravedad y persistencia de la anemia
	Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales o indicada una intervención urgente)	• Suspender temporalmente hasta que se resuelva a Grado ≤ 2 • Reanudar con una dosis reducida (reducir en 40 mg) o suspender definitivamente en caso de recurrencia a Grado 4
Hipoxia (ver sección 4.4)	Grado 3 asintomática (disminución de la saturación de oxígeno en reposo (p. ej., pulsioximetría < 88% o Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Opción de continuar o suspender temporalmente hasta que se resuelva a Grado ≤ 2 • Reanudar con una dosis reducida (reducir en 40 mg) o suspender dependiendo de la gravedad y persistencia de la hipoxia
	Grado 3 sintomática (disminución de la saturación de oxígeno en reposo (p. ej., pulsioximetría < 88% o Pa O ₂ $\leq$ 55 mm Hg))	• Suspender temporalmente hasta que se resuelva a Grado ≤ 2 • Reanudar con una dosis reducida (reducir en 40 mg) o suspender dependiendo de la gravedad y persistencia de la hipoxia
	Grado 4 (compromiso de las vías respiratorias potencialmente mortal; necesidad de intervención)	• Suspender definitivamente

Reacciones adversas	Gravedad*	Modificación de la dosis
	urgente (p. ej., traqueotomía o intubación))	
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3	• Suspender temporalmente hasta que se resuelva a Grado ≤ 2 • Considerar reanudar con una dosis reducida (reducir en 40 mg) dependiendo de la gravedad y persistencia • Suspender definitivamente en caso de recurrencia a Grado 3
	Grado 4	• Suspender definitivamente

*Basado en los Criterios de Terminología Comunes para la clasificación de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (CTCAE del NCI, por sus siglas en inglés), versión 5.0

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal incluyendo enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en inglés) $>$ ULN o bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ ULN y cualquier AST) o moderada (bilirrubina total en el rango de $> 1,5 \times$ ULN y $\leq 3 \times$ ULN y cualquier AST o clasificación B en la escala de Child-Pugh). Belzutifán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Forma de administración

WELIREG es para uso oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar, ya que se desconoce si esto afecta a la absorción de belzutifán.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo en pacientes con tumores asociados a la enfermedad de VHL (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anemia

Se ha notificado anemia en pacientes que recibieron belzutifán en los ensayos clínicos (ver sección 4.8).

Se debe vigilar a los pacientes para detectar anemia antes de iniciar el tratamiento con belzutifán y periódicamente durante el mismo. En los pacientes que presenten anemia de Grado 3 se debe suspender temporalmente la administración de belzutifán y se tratará a estos pacientes conforme a la práctica médica habitual, incluida la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés), hasta su resolución a Grado ≤ 2 (para más información consulte la información de prescripción de los ESA). En caso de anemia de Grado 3 recurrente, se debe suspender definitivamente el tratamiento con belzutifán. En los pacientes que presenten anemia de Grado 4 se debe suspender temporalmente la administración de belzutifán y se debe suspender definitivamente en caso de anemia de Grado 4 recurrente (ver sección 4.2).

Hipoxia

Se ha notificado hipoxia en pacientes que recibieron belzutifán en los ensayos clínicos (ver sección 4.8).

Se debe vigilar la saturación de oxígeno de los pacientes mediante pulsioximetría antes de iniciar el tratamiento con belzutifán y periódicamente durante el mismo. En caso de hipoxia asintomática de Grado 3, se debe contemplar la administración de oxígeno suplementario y la continuación o suspensión temporal del tratamiento. En caso de suspensión temporal, la administración de belzutifán se debe reanudar con una dosis reducida. En los pacientes con hipoxia sintomática de Grado 3 se debe suspender temporalmente la administración de belzutifán, tratar la hipoxia y reanudar la administración de belzutifán con una dosis reducida. En caso de reaparición de hipoxia sintomática, se debe suspender definitivamente el tratamiento. En caso de hipoxia de Grado 4, se debe suspender definitivamente el tratamiento (ver sección 4.2).

Toxicidad embriofetal: mujeres en edad fértil

Belzutifán puede causar daño embriofetal, incluida la pérdida fetal, en humanos (ver secciones 4.6 y 5.3).

En las mujeres en edad fértil se debe comprobar si están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con belzutifán.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con belzutifán y hasta al menos una semana después de recibir la última dosis, debido al posible riesgo para el feto (ver secciones 4.5 y 4.6).

Hemorragia del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con hemangioblastomas del SNC asociados a la enfermedad de VHL

Se ha observado hemorragia del SNC, incluyendo casos con resultado mortal, en pacientes con hemangioblastomas del SNC asociados a la enfermedad de VHL. Los médicos deben tener precaución ante síntomas o signos de hemorragia del SNC en pacientes con hemangioblastomas del SNC asociados a la enfermedad de VHL que se traten con belzutifán.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* y farmacogenómicos indican que belzutifán se metaboliza por UGT2B17 y CYP2C19, y que belzutifán es un inductor del CYP3A4 de manera proporcional a la concentración.

Efectos de belzutifán sobre otros medicamentos

La administración conjunta de belzutifán con sustratos del CYP3A4, incluidos los anticonceptivos hormonales, disminuye las concentraciones de los sustratos del CYP3A4, lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. La magnitud de esta disminución puede ser más pronunciada en los pacientes que son metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19 (ver sección 5.2). Se debe evitar la administración conjunta de belzutifán con sustratos sensibles del CYP3A4, en los que una disminución mínima de su concentración puede provocar fallos terapéuticos del sustrato. Si no se puede evitar la administración conjunta, aumentar la dosis del sustrato sensible del CYP3A4 de acuerdo con su resumen de las características del producto.

La administración conjunta de belzutifán con anticonceptivos hormonales puede provocar el fracaso del anticonceptivo (ver secciones 4.4 y 4.6) o un aumento en el sangrado intermenstrual. Se recomienda a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo no hormonal alternativo o que su pareja masculina utilice preservativo durante el tratamiento con belzutifán.

En un ensayo clínico, la administración repetida de 120 mg de belzutifán una vez al día produjo una reducción del 40% en el área bajo la curva (AUC) de midazolam, un efecto compatible con un inductor débil del CYP3A4. La administración de belzutifán puede dar lugar a una inducción moderada del CYP3A4 en pacientes que tienen exposiciones plasmáticas más altas de belzutifán (ver sección 5.2).

Basado en datos *in vitro*, se espera que belzutifán inhiba MATE2-K a exposiciones clínicamente relevantes y no se puede descartar la inhibición de MATE1.

Belzutifán es un inductor del CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*. No se han realizado pruebas complementarias *in vivo*. La administración conjunta con belzutifán puede dar lugar a una disminución clínicamente relevante de la concentración plasmática de sustratos sensibles del CYP2B6 y/o CYP2C8.

Efectos de otros medicamentos sobre belzutifán

La administración conjunta de belzutifán con inhibidores de UGT2B17 o CYP2C19 aumenta las exposiciones plasmáticas de belzutifán, lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas de belzutifán. Se debe vigilar a los pacientes para detectar anemia e hipoxia y se debe reducir la dosis de belzutifán según las recomendaciones.

Todavía no se han estudiado los efectos de los inductores potentes del CYP2C19 en la exposición a belzutifán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en varones y mujeres

En las mujeres en edad fértil, se debe comprobar si están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con belzutifán.

Belzutifán puede causar daño embriofetal, incluida la pérdida fetal, cuando se administra a una mujer embarazada (ver secciones 4.4 y 5.3). Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con belzutifán y, hasta al menos, una semana después de la última dosis. El uso de belzutifán puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales que utilicen un método anticonceptivo no hormonal alternativo o que su pareja masculina utilice preservativo durante el tratamiento con belzutifán (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o la cantidad de datos es limitada, sobre el uso de belzutifán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Carcinoma de células renales

No se debe usar belzutifán durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con belzutifán.

Tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifán está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con belzutifán, se debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de belzutifán o sus metabolitos en la leche materna ni sobre sus efectos en el lactante amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados, se recomienda a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con belzutifán y durante al menos una semana después de la última dosis.

Fertilidad

Basado en los resultados obtenidos en animales, belzutifán puede afectar a la fertilidad en varones y mujeres en edad reproductiva (ver sección 5.3). Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial. Se desconoce la reversibilidad del efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de belzutifán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Tras la administración de belzutifán se puede producir mareo y fatiga (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con belzutifán no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, se ha evaluado la seguridad de belzutifán en 576 pacientes con tumores sólidos avanzados y tumores localizados asociados a la enfermedad de VHL tratados con 120 mg de belzutifán una vez al día. La mediana de duración de la exposición a belzutifán fue de 9,2 meses (rango: 0,1 a 55,4 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con belzutifán fueron anemia (84,2%), fatiga (42,7%), náuseas (24,1%), disnea (21,4%), mareo (17,9%) e hipoxia (16,3%).

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más frecuentes fueron anemia (28,8%) e hipoxia (12,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hipoxia (7,1%), anemia (4,7%) y disnea (1,2%).

Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a interrumpir la administración de belzutifán fueron anemia (7,1%), hipoxia (5,4%), fatiga (2,6%), náuseas (2,4%), disnea (1,7%) y mareo (1,6%). Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a reducir la dosis de belzutifán fueron hipoxia (6,3%), anemia (3,8%) y fatiga (1,7%). La reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión definitiva de belzutifán fue la hipoxia (1,4%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con belzutifán (n = 576) o notificadas desde la poscomercialización se incluyen en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con belzutifán*

Clasificación por Órganos y Sistemas	Todos los grados	Grado 3-4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia [†]	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	-
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^{‡#}	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	Muy frecuente	Frecuente
Hipoxia	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Peso aumentado	Frecuente	Frecuente

*Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 2 pueden incluir contribuciones de la enfermedad subyacente.

[†]Anemia incluye anemia y hemoglobina disminuida.

[‡]Incluye diferentes acontecimientos hemorrágicos de diferentes lugares no enumerados de forma individual.

Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más pacientes tratados con belzutifán fueron: hematuria, hemoptisis, contusión y epistaxis (cualquier grado); y hematuria (grados 3-4).

[#]Incluye hemorragia del SNC (se observó un caso mortal) (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia (ver sección 4.4)

En el 83% de los pacientes con CCR avanzado que recibieron belzutifán se produjo anemia, que fue de Grado 3 en el 32% y de Grado 4 en el 0,5%. La mediana de tiempo hasta la aparición de anemia fue de 29 días (rango: 1 día a 27 meses). De los pacientes con anemia, el 22% recibió solo transfusiones, el 20% recibió solo ESA y el 14% recibió transfusiones y ESA. La mediana del número de dosis de ESA administradas a los pacientes fue de 6,5 (rango: 1-87). Los pacientes recibieron un ESA según los niveles de hemoglobina y el criterio del médico (ver sección 5.1).

En el 90,2% de los pacientes con tumores asociados a la enfermedad de VHL tratados con belzutifán se produjo anemia, que fue de Grado 3 en el 11,5%. La mediana de tiempo hasta la aparición de

anemia de todos los grados fue de 30 días (rango: 1 día a 8 meses). De los pacientes con anemia, el 1,8% recibió solo transfusiones, el 16,4% recibió solo ESA y el 9,1%, recibió transfusiones y ESA. La mediana del número de dosis de ESA administradas a los pacientes fue de 5 (rango: 1-35). Los pacientes recibieron un ESA según los niveles de hemoglobina y el criterio del médico (ver sección 5.1).

La incidencia de anemia de Grado 3 aumentó con una mayor exposición a belzutifán en los pacientes con unos niveles basales de hemoglobina < 12 g/dl (ver sección 4.4).

Hipoxia (ver sección 4.4)

En el 15% de los pacientes con CCR avanzado que recibieron belzutifán se produjo hipoxia, el 10% de los pacientes presentaron hipoxia de Grado 3 y el 0,3% de los pacientes presentaron hipoxia de Grado 4. De los pacientes con hipoxia, el 70% recibió oxigenoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipoxia fue de 31 días (rango: 1 día a 21 meses).

Se notificó hipoxia (Grado 3) en el 1,6% de los pacientes con tumores asociados a la enfermedad de VHL que recibieron belzutifán. El tiempo hasta la aparición de hipoxia fue de 56 días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de belzutifán. En caso de sospecha de sobredosis, si es necesario, suspender belzutifán y establecer tratamiento sintomático. La dosis más alta de belzutifán que se ha estudiado clínicamente ha sido una dosis diaria total de 240 mg (120 mg dos veces al día o 240 mg una vez al día). Se produjo hipoxia de Grado 3 con 120 mg dos veces al día y trombocitopenia de Grado 4 con 240 mg una vez al día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX74

Mecanismo de acción

Belzutifán es un inhibidor del factor de transcripción inducible por hipoxia 2 alfa (HIF-2 α). Con niveles normales de oxígeno, la proteína VHL determina la degradación de HIF-2 α . La alteración de la función de la proteína VHL provoca la acumulación de HIF-2 α . En consecuencia, el HIF-2 α se transloca al núcleo y regula la expresión de genes asociados a la proliferación celular, la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Belzutifán se une al HIF-2 α y, en condiciones de hipoxia o alteración de la función de la proteína VHL, belzutifán bloquea la interacción HIF-2 α -HIF-1 β , lo que reduce la transcripción y la expresión de los genes diana del HIF-2 α .

Efectos farmacodinámicos

Se vigilaron los niveles plasmáticos circulantes de eritropoyetina (EPO) en los pacientes, como un marcador farmacodinámico de la inhibición del HIF-2 α . Se observó que las reducciones de EPO fueron dependientes de la dosis/exposición y mostraban un efecto de estabilización sobre la reducción a las exposiciones alcanzadas con dosis superiores a 120 mg una vez al día. La inhibición máxima de

EPO se produjo al cabo de dos semanas de administración consecutiva de belzutifán (disminución porcentual media con respecto al valor basal de aproximadamente un 60%). Los niveles medios de EPO volvieron gradualmente a los valores basales después de 12 semanas de tratamiento.

A la dosis recomendada de belzutifán (120 mg una vez al día), no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc.

Eficacia clínica

Ensayo clínico en pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado

Se evaluó la eficacia de belzutifán en el ensayo LITESPARK-005, un ensayo clínico de Fase 3, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo para comparar belzutifán con everolimus en 746 pacientes con CCR de células claras no resecable, localmente avanzado o metastásico, que ha progresado después de administrar inhibidores de puntos de control PD-1/L1 y tratamientos dirigidos al receptor del VEGF en secuencia o en combinación. Los pacientes podían haber recibido hasta 3 pautas de tratamiento previas y debían presentar enfermedad cuantificable según los criterios RECIST v1.1. Se excluyó del ensayo a los pacientes con hipoxia, metástasis activas en el SNC y enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 120 mg de belzutifán o 10 mg de everolimus por vía oral una vez al día. La aleatorización se estratificó en función de las categorías de riesgo del Consorcio Internacional de Base de Datos de CCR Metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (favorable frente a intermedio frente a riesgo alto) y del número de tratamientos previos dirigidos al receptor del VEGF (1 frente a 2-3).

Se evaluó radiológicamente a los pacientes en la Semana 9 desde la fecha de aleatorización, luego cada 8 semanas hasta la Semana 49 y posteriormente cada 12 semanas.

De los 746 pacientes del ensayo LITESPARK-005, 369 pacientes recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF. Las características basales de esos pacientes fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 33 a 82 años), 40% de 65 años o más; 11% de 75 años o más; 79% varones; 78% de raza blanca; 12% de raza asiática; 1% de raza negra o afroamericanos; 42% con estado funcional ECOG de 0 y 56% con estado funcional ECOG de 1. Líneas de tratamientos previos: el 17% de los pacientes había recibido 2, el 81% había recibido 3 y el 2% había recibido 4 líneas de tratamientos previos. La distribución de pacientes según las categorías de riesgo del IMDC fue 22% favorable, 66% intermedio y 12% de riesgo alto.

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST v1.1 y la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST v1.1. En la población total, el ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas de la SLP (HR: 0,75 [IC del 95% 0,63, 0,90], valor de p 0,00077) y la TRO (21,9% frente a 3,5%, valor de p < 0,00001) en los pacientes aleatorizados a belzutifán en comparación con everolimus en un análisis intermedio preespecificado (mediana de seguimiento de 13,5 meses [rango: 0,2 a 31,8 meses]).

La Tabla 3 resume las variables primarias de eficacia en el subgrupo de pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF en el ensayo LITESPARK-005. En las Figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la SLP y la SG.

Tabla 3. Resultados de eficacia en el ensayo LITESPARK-005 para los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF

Variable	Belzutifán n = 187	Everolimus n = 182
SLP*		
Número de acontecimientos, n (%)	127 (67,9%)	130 (71,4%)
Mediana [†] de SLP en meses (IC del 95%)	4,6 (3,5, 7,3)	5,4 (3,8, 6,5)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [‡] (IC del 95%)	0,73 (0,57, 0,94)	
SG[¶]		
Número de acontecimientos, n (%)	128 (68,1%)	125 (68,7%)
Mediana [†] de SG en meses (IC del 95%)	21,8 (17,4, 25,8)	18,1 (14,2, 23,9)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [‡] (IC del 95%)	0,94 (0,74, 1,21)	
% de TRO* (IC del 95%)	24,1% (18,1, 30,8)	3,3% (1,2, 7,0)
Respuesta completa, n (%)	5 (2,7%)	0 (0%)
Respuesta parcial, n (%)	40 (21,4%)	6 (3,3%)
Duración de la respuesta*		
Mediana en meses (rango)	NA (1,9+, 23,1+)	17,2 (3,8, 17,2)

*Basado en el primer análisis intermedio preespecificado (mediana de seguimiento de 13,2 meses), evaluado mediante RCIE

[†]A partir del método del límite de producto (Kaplan-Meier) para datos censurados

[‡]Basado en el modelo de regresión de Cox

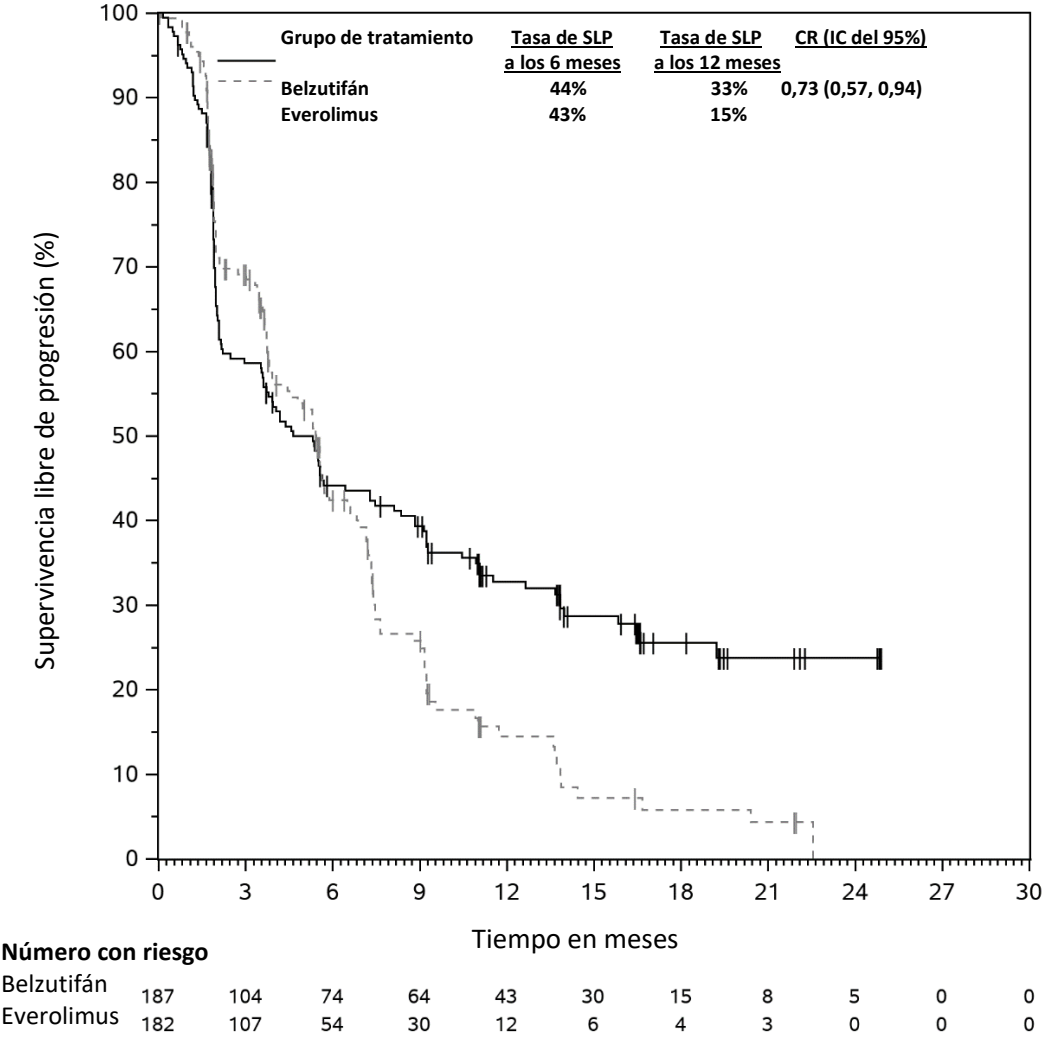
[¶]Basado en el análisis final (mediana de seguimiento de 18,9 meses)

+Denota respuesta continua

NA = no alcanzada

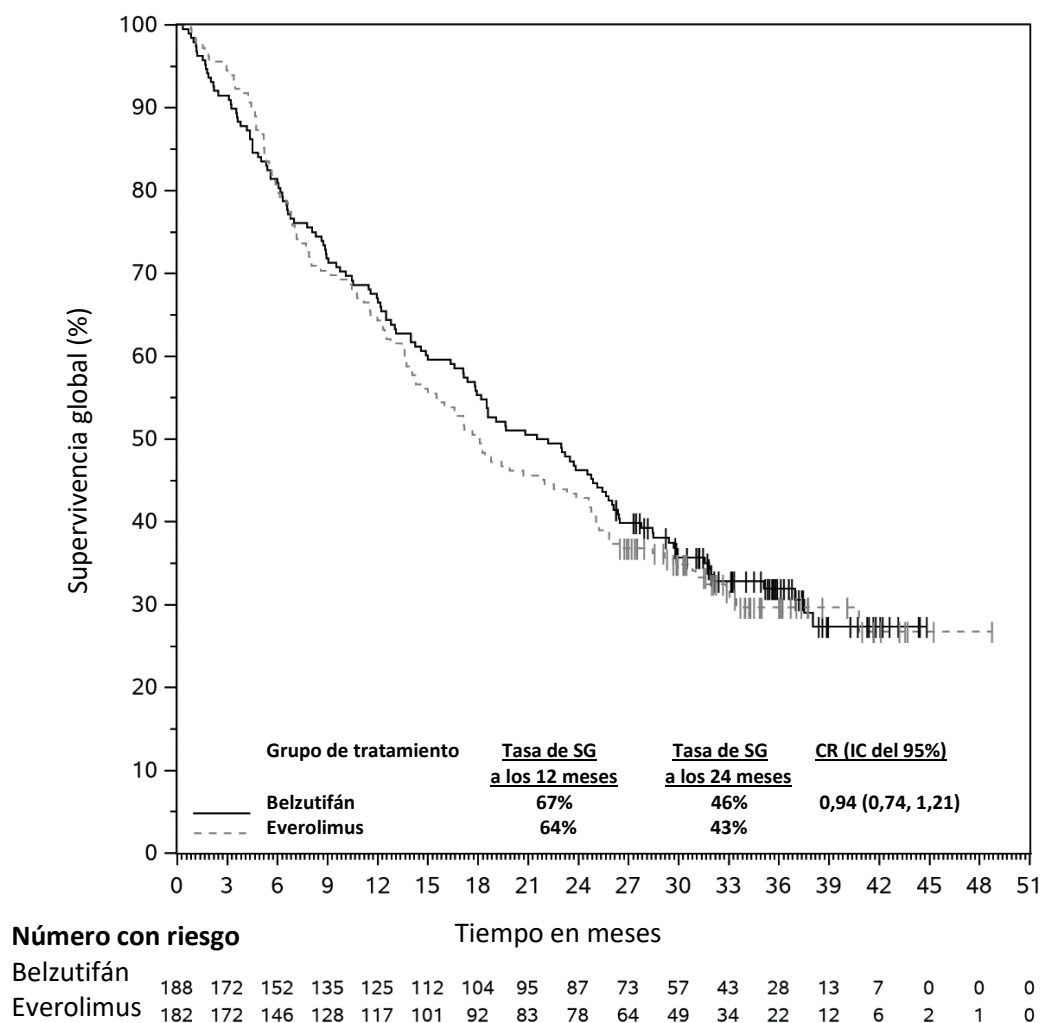
La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3,7 meses (rango: 1,7-16,6) en el grupo de belzutifán y de 3,0 meses (rango: 1,8-5,4) en el grupo de everolimus (mediana de seguimiento de 13,5 meses), en el subgrupo de pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF en el ensayo LITESPARK-005.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo LITESPARK-005 para pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF*



* Mediana de seguimiento de 13,2 meses

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo LITESPARK-005 para pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento que incluyeron un inhibidor de PD-(L)1 y al menos dos tratamientos dirigidos al VEGF*



* Mediana de seguimiento de 18,9 meses

Ensayo clínico en pacientes adultos con tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Se investigó la eficacia de belzutifán en el ensayo LITESPARK-004, un ensayo clínico de Fase 2, abierto, en 61 pacientes con enfermedad de VHL que tenían al menos un tumor sólido medible (definido según los criterios RECIST v1.1) localizado en el riñón y que no requería cirugía inmediata. Los pacientes también podían presentar otros tumores asociados a la enfermedad de VHL, como hemangioblastomas en el SNC y tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés). Los pacientes recibieron belzutifán en una dosis de 120 mg una vez al día. Se evaluó radiológicamente a los pacientes aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente cada 12 semanas. El tratamiento se continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 o 1. Se excluyó del ensayo a los pacientes que tenían alguna evidencia de enfermedad metastásica, ya sea CCR u otros tumores asociados a la enfermedad de VHL, una necesidad inmediata de intervención quirúrgica para el tratamiento del tumor, cualquier intervención de cirugía mayor practicada en las cuatro semanas previas a la inclusión en el ensayo, cualquier acontecimiento cardiovascular importante en los 6 meses previos a la administración del fármaco del ensayo o tratamientos sistémicos previos para CCR asociado a la enfermedad de VHL.

Entre los 61 pacientes incluidos en el ensayo LITESPARK-004, las características de la población fueron: mediana de edad de 41 años, 3,3% de 65 años o más; 52,5% varones; 90,2% de raza blanca; y 82,0% con un estado funcional ECOG de 0 y 16,4% con un estado funcional ECOG de 1. El setenta y siete por ciento de los pacientes se había sometido a intervenciones quirúrgicas previas por un CCR. Otros tumores asociados a la enfermedad de VHL en los pacientes, incluían lesiones pancreáticas (100,0%), de las cuales el 36,1% eran tumores neuroendocrinos pancreáticos, hemangioblastomas en el SNC (82,0%) y angiomas retinianos (19,7%).

La variable primaria de eficacia para el tratamiento del CCR asociado a la enfermedad de VHL fue la TRO, medida mediante evaluación radiológica por parte de un comité de revisión central independiente (RCI) usando los criterios RECIST v1.1. Otras variables de eficacia fueron la duración de la respuesta y el tiempo hasta la respuesta. La TRO y la duración de la respuesta en otros tumores asociados a la enfermedad de VHL se evaluaron como variables secundarias de eficacia.

La Tabla 4 resume los resultados de eficacia para los tumores del CCR asociados a la enfermedad de VHL en el ensayo LITESPARK-004, basados en un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 49,7 meses.

Tabla 4. Resultados de eficacia en los tumores del CCR asociados a la enfermedad de VHL en el ensayo LITESPARK-004

Variable	Belzutifán n = 61
% de TRO* (IC del 95%)	67,2% (54,0, 78,7)
Respuesta completa	11,5%
Respuesta parcial	55,7%
Duración de la respuesta[†]	
Mediana en meses (rango)	NA (8,6+, 44,4+)
% con una duración $\geq$ 12 meses	100,0%
Tiempo hasta la respuesta	
Mediana en meses (rango)	11,1 (2,7, 41,2)

Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 49,7 meses (fecha de corte 3 de abril de 2023)

*Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas

[†]Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier

+Indica una respuesta continua

NA = no alcanzada

Las variables de eficacia para el tratamiento de otros tumores asociados a la enfermedad de VHL fueron la TRO y la duración de la respuesta, evaluadas mediante RCI usando los criterios RECIST v1.1. Estos resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia para belzutifán en otros tumores asociados a la enfermedad de VHL

Variable	Belzutifán n = 61	
	Pacientes con hemangioblastomas en el SNC evaluables n = 50	Pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos evaluables n = 22
% de TRO* (IC del 95%)	48% (33,7, 62,6)	90,9% (70,8, 98,9)
Respuesta completa	8,0%	50,0%
Respuesta parcial	40,0%	40,9%
Duración de la respuesta[†]		
Mediana en meses (rango)	NA (0,0+, 47,5+)	NA (11,0+, 48,3+)
% con duración ≥ 12 meses	95,5%	100,0%

Datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 49,7 meses (fecha de corte 3 de abril de 2023)

*Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o parcial confirmadas

[†]Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier

+Indica una respuesta continua

NA = no alcanzada

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con WELIREG en todos los grupos de la población pediátrica en neoplasias renales y enfermedad de VHL (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de belzutifán es similar en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos, incluido el CCR avanzado. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la media geométrica simulada de la C_{max} en estado estacionario (CV%) es de 1,5 mcg/ml (46%) y el $AUC_{0-24 h}$ es de 20,8 mcg•h/ml (64%) en los pacientes tratados con 120 mg de belzutifán. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días.

Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de 120 mg de belzutifán, las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) de belzutifán se alcanzaron entre 1 y 2 horas después de la dosis.

Efecto de los alimentos

Una comida rica en grasas y calorías retrasó la concentración máxima de belzutifán aproximadamente dos horas, pero no tuvo efecto sobre la exposición (AUC). Se observó una disminución moderada de la C_{max} , del 24%, después de la ingesta de una comida rica en grasas y calorías, pero no fue clínicamente significativa. Por tanto, belzutifán se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución medio (CV%) es de 120 l (28,2%). La unión de belzutifán a las proteínas plasmáticas es del 45%. La proporción de concentración de belzutifán en sangre con respecto a la concentración en plasma es de 0,88.

Biotransformación

Belzutifán se metaboliza principalmente por UGT2B17 y CYP2C19 y, en menor medida, por CYP3A4. Tanto UGT2B17 como CYP2C19 presentan polimorfismos genéticos (ver "Poblaciones especiales: *metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19*").

Evaluación in vitro de interacciones medicamentosas

Belzutifán es un sustrato de UGT2B17, CYP2C19 y CYP3A4. El transporte activo no es un determinante importante de la disposición de belzutifán. Belzutifán no es un inhibidor de enzimas CYP, enzimas UGT o transportadores con la excepción de MATE2-K y, potencialmente, MATE1. Belzutifán no es un inductor de CYP1A2; sin embargo, belzutifán induce CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 de forma dependiente a la concentración (ver sección 4.5).

Eliminación

En base al análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento medio (CV%) es de 5,89 l/h (60,6%) y la semivida de eliminación media es de aproximadamente 14 h.

Tras la administración oral de belzutifán marcado radioactivamente a sujetos sanos, aproximadamente el 49,6% de la dosis se excretó en la orina y el 51,7% en las heces (principalmente como metabolitos inactivos). Aproximadamente el 6% de la dosis se recuperó como fármaco inalterado en la orina.

Linealidad

La C_{max} y el AUC plasmáticos aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 40 mg a 120 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Basado en un análisis de farmacocinética poblacional de belzutifán en sujetos sanos y pacientes con cáncer, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición media a belzutifán entre sujetos con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal leve y moderada [evaluada mediante la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés)]. En un ensayo específico de farmacocinética en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, la exposición a belzutifán (AUC_{0-INF}) disminuyó un 6% y aumentó un 14%, antes y después de la hemodiálisis, respectivamente (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Basado en un análisis de farmacocinética poblacional de belzutifán en sujetos sanos y pacientes con cáncer, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición media a belzutifán entre sujetos con función hepática normal (bilirrubina total y AST $\leq$ ULN) y aquellos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 1 a 1,5 x ULN y cualquier AST). En un ensayo específico de farmacocinética, la exposición a belzutifán (AUC_{0-INF}) aumentó en un 52% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B en la escala de Child-Pugh). No se han estudiado los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19

Los pacientes que son metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19 muestran mayores exposiciones a belzutifán, lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas de belzutifán, por lo que deben ser vigilados estrechamente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Belzutifán se metaboliza principalmente por UGT2B17 y CYP2C19. La actividad de estas enzimas varía entre las personas portadoras de diferentes variantes genéticas, lo que puede afectar a las concentraciones de belzutifán. Los metabolizadores lentos son personas que se considera que tienen poca o ninguna actividad enzimática. En pacientes que son metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19, el CYP3A4 puede ser una vía de eliminación principal.

Aproximadamente el 15% de raza blanca, el 11% de latinos, el 6% de afroamericanos, el 38% del sur de Asia y el 69% del este de Asia son metabolizadores lentos de UGT2B17. Aproximadamente el 2% de raza blanca, el 1% de latinos, el 5% de afroamericanos, el 8% del sur de Asia y el 13% del este de Asia son metabolizadores lentos de CYP2C19. Aproximadamente el 0,4% de raza blanca, el 0,1% de latinos, el 0,3% de afroamericanos, el 3% del sur de Asia y el 9% del este de Asia son metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19. Las frecuencias esperadas en la población japonesa de metabolizadores lentos de UGT2B17, CYP2C19 y duales de UGT2B17 y CYP2C19 son aproximadamente del 77%, 19% y 15%, respectivamente. Las frecuencias esperadas en la población de Estados Unidos para los metabolizadores lentos de UGT2B17, CYP2C19 y duales de UGT2B17 y CYP2C19 son aproximadamente del 16%, 3% y 0,5%, respectivamente, basado en la proporción reportada de la población de EE. UU. representada por los principales grupos raciales/étnicos.

El efecto de los metabolizadores lentos de CYP2C19 y UGT2B17 en la exposición a belzutifán se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. Según el modelo farmacocinético poblacional, se calcula que los pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2C19, UGT2B17 o duales de UGT2B17 y CYP2C19, mostrarían una exposición (AUC_{0-24h} en estado estacionario) de 1,3, 2,7 o 3,3 veces la exposición a la dosis recomendada, respectivamente, comparado con un paciente de referencia típico (metabolizador rápido de UGT2B17, metabolizador rápido/intermedio de CYP2C19). No se recomienda ajustar la dosis en función de los análisis de respuesta a la exposición para la eficacia y la seguridad y el perfil de riesgo/beneficio.

Efectos de la edad, el sexo, la etnia, la raza y el peso corporal

En base al análisis farmacocinético poblacional, la edad (rango: 19 a 90 años), el sexo, la etnia, la raza y el peso corporal (rango: 42,1 a 166 kg) no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de belzutifán. Es posible que existan diferencias potenciales en la exposición entre razas debido a diferentes frecuencias de enzimas metabolizadoras (ver "Poblaciones especiales: metabolizadores lentos duales de UGT2B17 y CYP2C19").

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Los estudios de toxicidad oral a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración realizados en ratas y perros revelaron anemia en todas las dosis, incluso a niveles de exposición más bajos que los niveles de exposición en humanos. Aunque la anemia fue reversible, esto es relevante para los humanos.

Carcinogénesis

Se ha realizado un estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 durante 26 semanas con belzutifán a dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo que corresponde a exposiciones de hasta 28 veces la exposición humana a la dosis aprobada. No se observaron hallazgos neoplásicos relacionados con belzutifán en ningún nivel de dosis y no se identificó riesgo carcinogénico en el estudio.

Mutagénesis

Belzutifán no fue genotóxico en los ensayos *in vitro* de mutagénesis bacteriana y de micronúcleos, ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas con una exposición 1,7 veces mayor que la humana.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de fertilidad con belzutifán. En el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses en ratas, se observó atrofia/degeneración testicular irreversible y oligospermia a exposiciones inferiores a la humana a la dosis recomendada de 120 mg al día. No se observó toxicidad testicular en perros hasta una exposición similar a la humana. En los estudios de toxicidad de 3 meses en ratas o perros no se observaron hallazgos en los órganos reproductores femeninos, pero HIF-2 α tiene un papel funcional en el útero durante la implantación del embrión y el establecimiento del embarazo en ratones. La inhibición de HIF-2 α por la exposición a belzutifán tiene el potencial de interferir con la implantación del embrión, lo que podría afectar a la fertilidad femenina. En un estudio del desarrollo embriofetal en ratas, la administración de belzutifán durante la organogénesis causó letalidad embriofetal hasta el 100%, reducción del peso corporal fetal y anomalías esqueléticas fetales, con exposiciones similares o inferiores a la humana a la dosis recomendada de 120 mg al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Succinato acetato de hipromelosa
Celulosa microcristalina (E 460)
Manitol (E 421)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Sílice coloidal anhidra (E 551)
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E 1203)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talco (E 553b)
Laca de aluminio carmín índigo (E 132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/aluminio.
Envase que contiene 90 comprimidos recubiertos con película (3 cajas de 30 comprimidos).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1893/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/febrero/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.