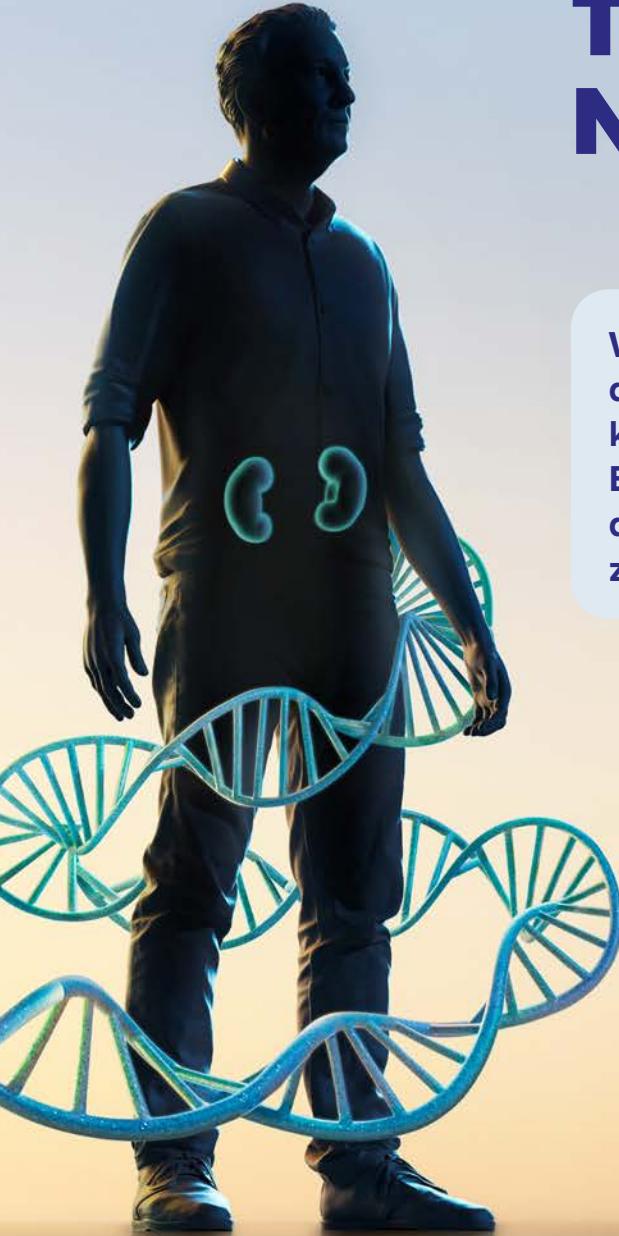




ENTDECKEN SIE WELIREG® (BELZUTIFAN), DEN ERSTEN
UND EINZIGEN HIF-2 α -INHIBITOR FÜR IHRE PATIENTEN
MIT VORBEHANDELTEM FORTGESCHRITTENEM RCC

THERAPIEANSÄTZE NEU DENKEN



WELIREG® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Nierenkrebs im Jahr 2022: Geschätzte weltweite Neuerkrankungen und Mortalität^{1,2}

Neue Fälle

Sterberate

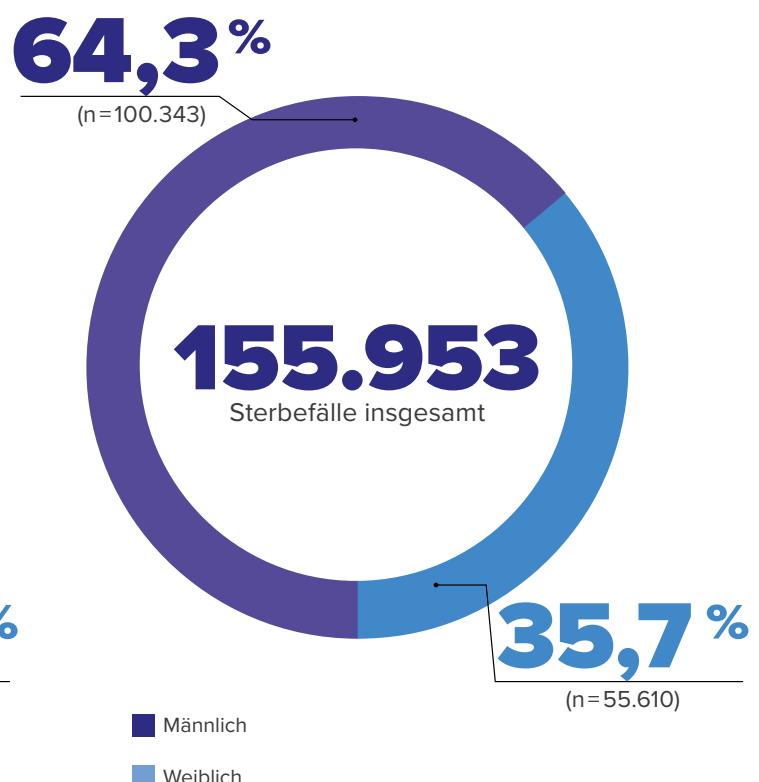
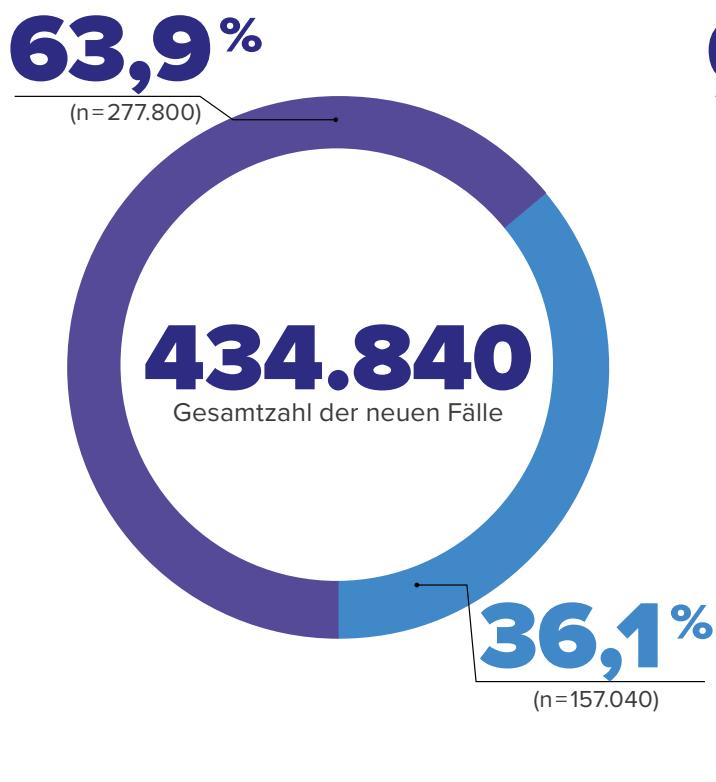
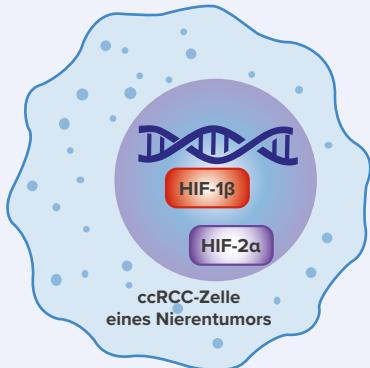


Abb. erstellt von MSD nach 1

- Nierenkrebs ist die 14.-häufigste Krebserkrankung weltweit.¹
- RCC macht ~80 % aller malignen Nierentumore aus.²

Pathophysiologie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (ccRCC)³⁻⁸

1. Chromosomenanomalien und Genmutationen^{3,4}



- Das ccRCC ist durch bestimmte Chromosomenanomalien und Genmutationen gekennzeichnet
- Diese Anomalien treten auch beim VHL-Gen auf, was eine Kaskade von Ereignissen auslösen und HIF-abhängige und -unabhängige onkogene Signalwege fördern kann

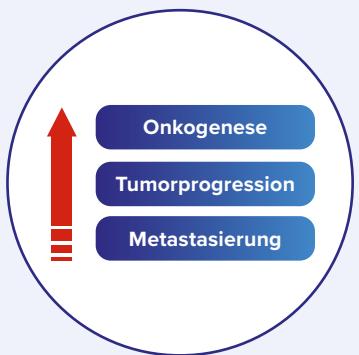
VHL reguliert den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF)-2α, ein Transkriptionsfaktor und einer der Schlüsselfaktoren für das Tumorwachstum beim fortgeschrittenen ccRCC^{3,5}

2. Mutation des VHL-Gens beim ccRCC



- Somatische Mutation des VHL-Gens⁴
- Seltene autosomal dominant vererbte Mutation im VHL-Gen (beim VHL-Syndrom)⁶

3. Aktivierung von karzinogenen Signalwegen



- Die VHL-Dysregulation kann die nachgeschaltete Transkriptionsaktivität beeinflussen, was durch die Aktivierung karzinogener Signalwege zur Oncogenesis, Tumorigenesis und Metastasierung beim ccRCC führen kann³

Eine spontane somatische Mutation des VHL-Gens wurde bei bis zu 92 % der ccRCC-Tumore festgestellt.⁷
Bei etwa 1/3 der ccRCC-Patienten kann es zu einer fortgeschrittenen Erkrankung kommen.⁸

Das VHL-Protein: ein wichtiger Regulator von HIF-2 α ^{3,5,9–13}

Der Transkriptionsfaktor HIF-2 α passt Zellen an den Sauerstoffbedarf und deren -versorgung an.⁵

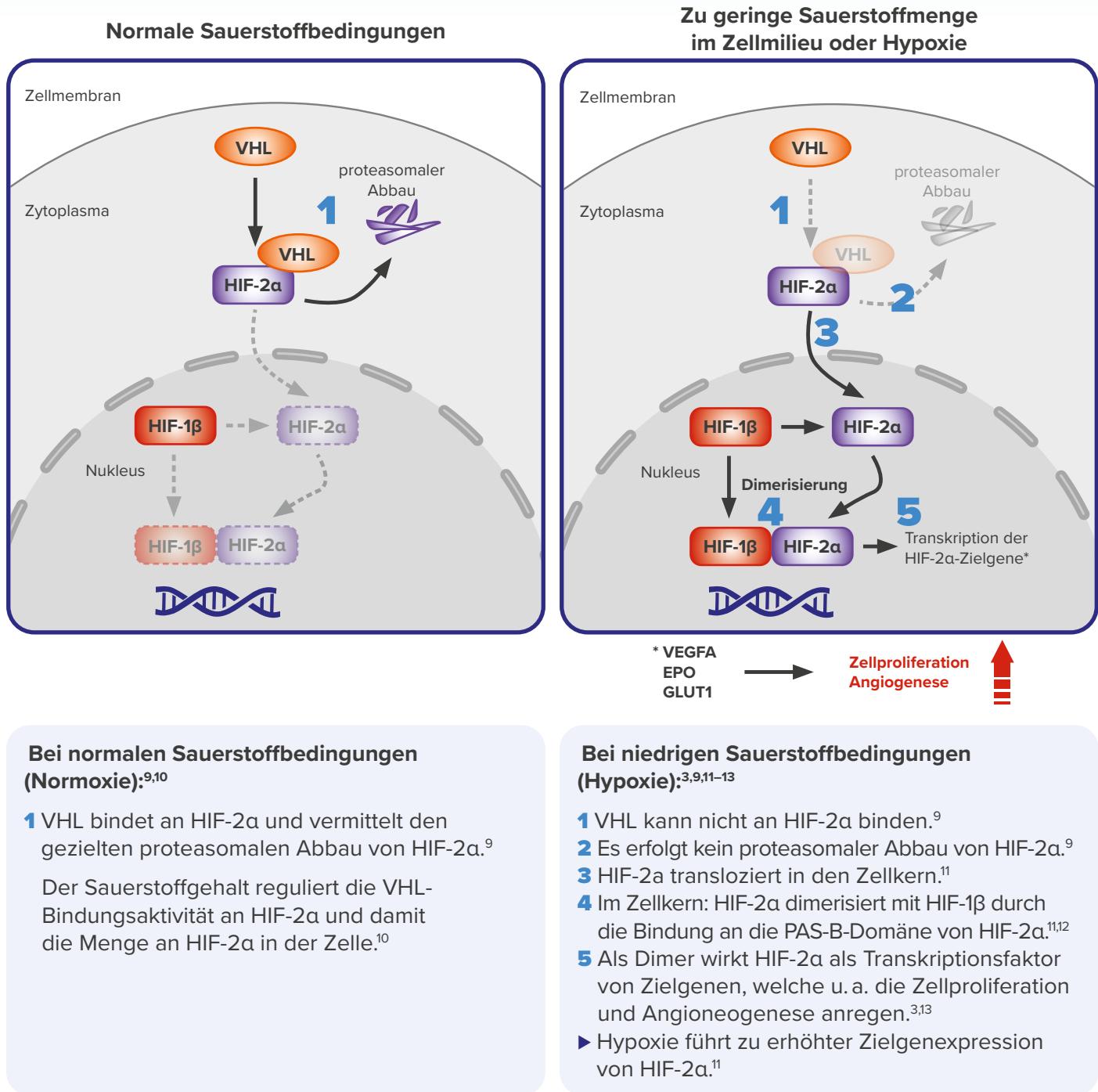


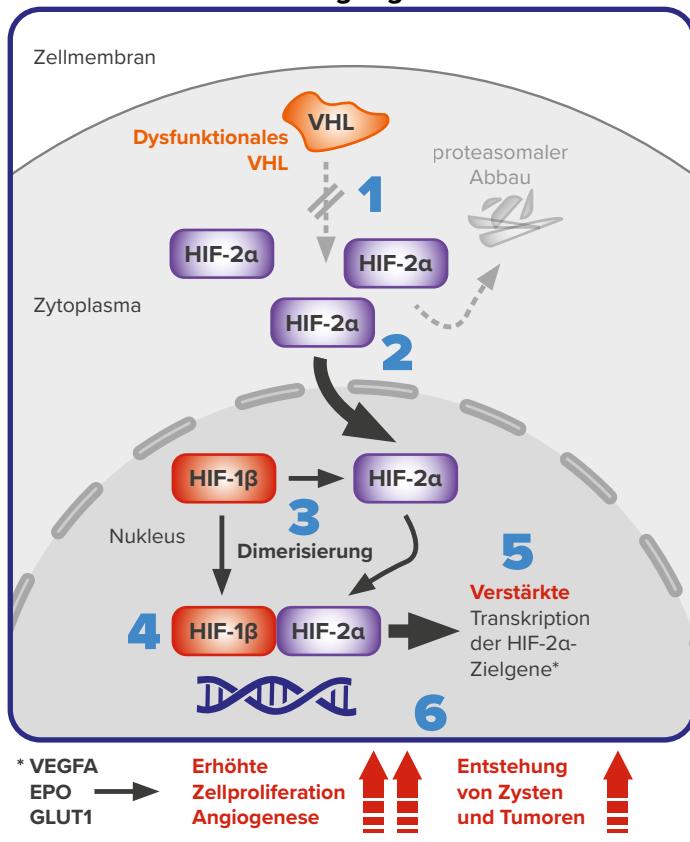
Abb. erstellt von MSD nach 3, 9–13

Das VHL-Protein reguliert die Menge des Transkriptionsfaktors HIF-2 α in der Zelle^{3,9–13}

EPO = Erythropoetin; GLUT1 = Glukosetransporter 1; HIF-1 β = Hypoxie-induzierter Faktor-1 β ; HIF-2 α = Hypoxie-induzierter Faktor-2 α ; PAS-B-Domäne = Per-Arnt-Sim-B-Domäne; VEGFA = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A; VHL = Von-Hippel-Lindau

Das dysfunktionale (mutierte) VHL-Protein und dessen Rolle beim ccRCC^{3,11–17}

Dysfunktionales VHL bei normaler Sauerstoffversorgung des Gewebes



- 1 Ein dysfunktionales VHL-Protein kann nicht an HIF-2 α binden und dieses dem Abbau zuführen.¹⁴
► HIF-2 α kann sich in der Zelle anreichern.
- 2 Es erfolgt eine Translokation von HIF-2 α in den Zellkern.¹³
- 3 Im Zellkern dimerisiert HIF-2 α mit HIF-1 β durch die Bindung von HIF-1 β an die PAS-B-Domäne von HIF-2 α .^{11,15}
- 4 Als Dimer wirkt HIF-2 α als Transkriptionsfaktor.¹¹
- 5 Es erfolgt die Transkription der Zielgene, welche u.a. die Zellproliferation und Angiogenese anregen.^{3,13,16}
- 6 Durch eine erhöhte Transkription können nun mehr Zysten und Tumore entstehen.^{3,12,16}

Abb. erstellt von MSD nach 3, 11–16



Zellproliferation



Angiogenese



Tumorbildung/-wachstum

Die übermäßige Aktivierung des HIF-2 α -Signalwegs durch ein dysfunktionales VHL-Protein fördert das Tumorwachstum in bestimmten Geweben¹⁷

ccRCC = klarzelliges Nierenzellkarzinom; EPO = Erythropoetin; GLUT1 = Glukosetransporter 1;

HIF-1 β = Hypoxie-induzierter Faktor-1 β ; HIF-2 α = Hypoxie-induzierter Faktor-2 α ;

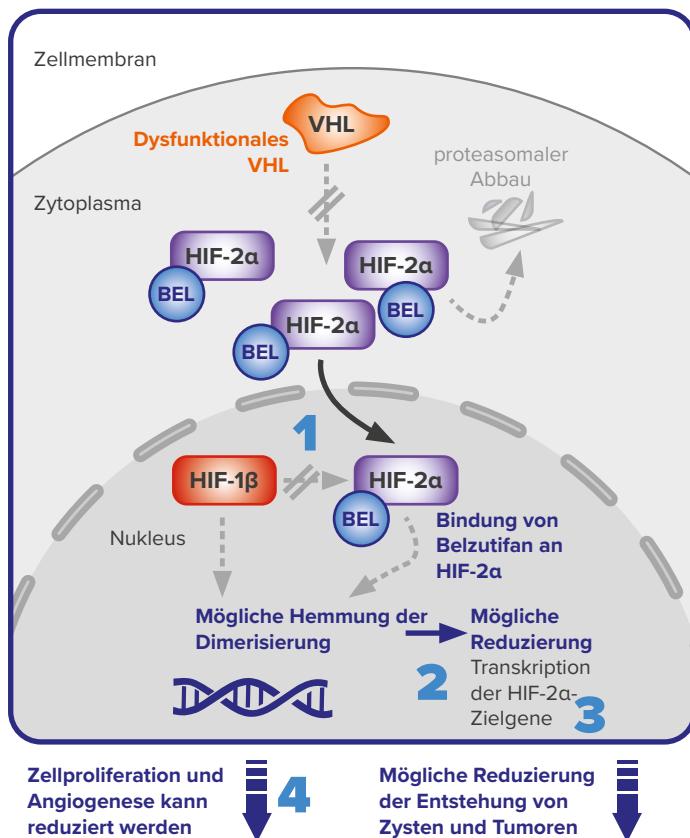
PAS-B-Domäne = Per-Arnt-Sim-B-Domäne; VEGFA = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A;

VHL = Von-Hippel-Lindau

WELIREG® (Belzutifan): ein spezifischer Inhibitor von HIF-2 α ^{3,18}

HIF-2 α ist ein Transkriptionsfaktor, welcher das Tumorwachstum bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom fördern kann.³

Belzutifan – ein HIF-2 α -Hemmer



- 1 Belzutifan bindet an die PAS-B-Domäne von HIF-2 α , wodurch die Interaktion mit HIF-1 β blockiert werden kann.³
- 2 Die Bindung von Belzutifan kann die Transkription und Expression von HIF-2 α -Zielgenen verringern.³
- 3 Wenn Zielgene nicht exprimiert werden, können damit verbundene nachgeschaltete Vorgänge reduziert werden.³
- 4 Belzutifan³
 - kann Zellproliferation und Angiogenese hemmen.
 - kann Zysten- und Tumorwachstum hemmen.

Abb. erstellt von MSD nach 3

WELIREG® (Belzutifan) kann als HIF-2 α -Inhibitor die Transkription der HIF-2 α -Zielgene reduzieren, die mit zellulärer Proliferation, Angiogenese und Tumorwachstum in Zusammenhang stehen.¹⁸

BEL = Belzutifan; **HIF-1 β** = Hypoxie-induzierter Faktor-1 β ; **HIF-2 α** = Hypoxie-induzierter Faktor-2 α ; **PAS-B-Domäne** = Per-Arnt-Sim-B-Domäne; **VHL** = Von-Hippel-Lindau

LITESPARK-005: Studiendesign¹⁹

Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie: WELIREG® (Belzutifan) vs. Everolimus bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ccRCC, welches nach einer sequenziellen oder kombinierten Therapie mit PD-1/L1-Checkpoint-Inhibitoren und zielgerichteten VEGF-Therapien fortgeschritten war.

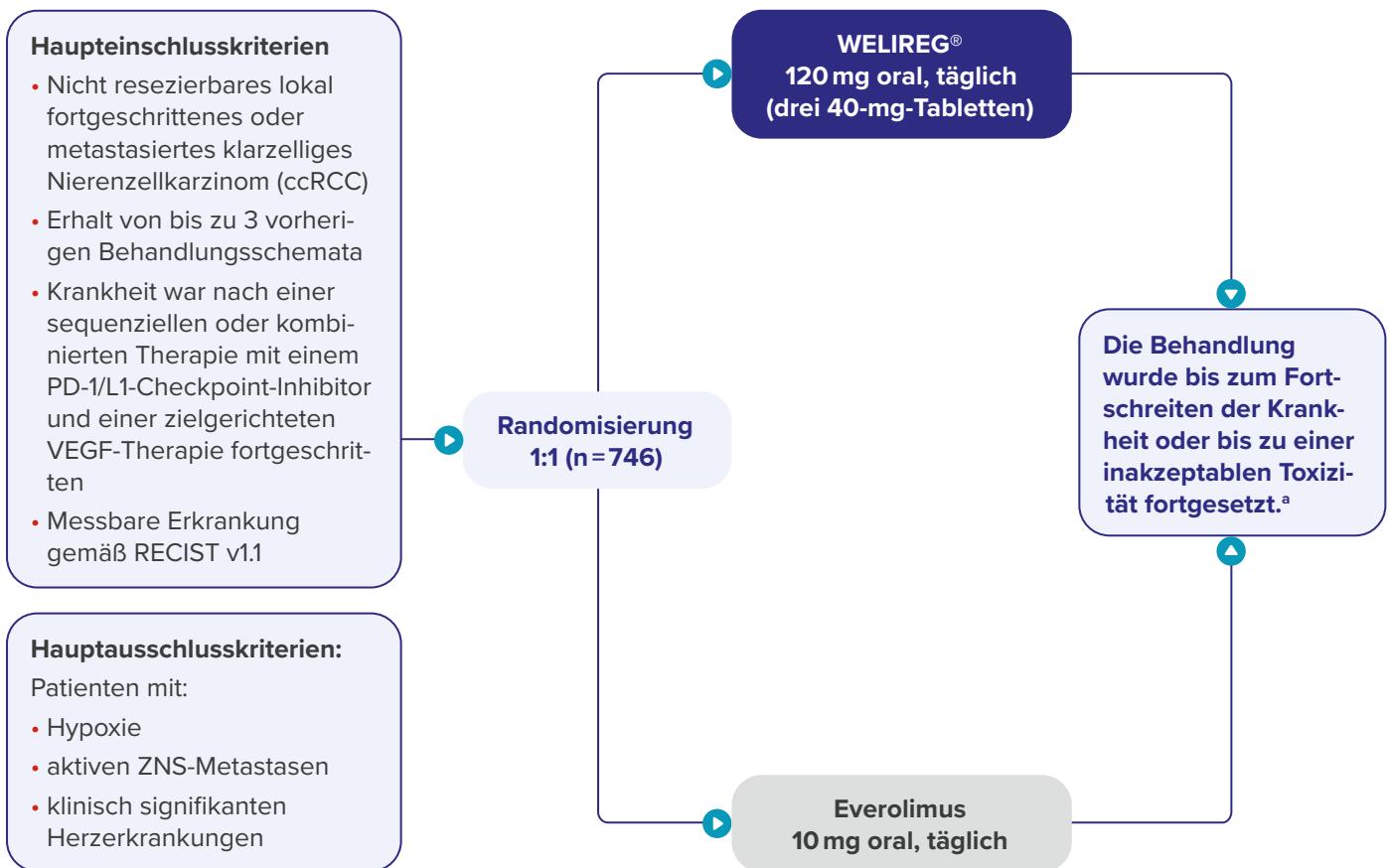


Abb. erstellt von MSD nach 19

Stratifizierungsfaktoren:

- IMDC-Risiko-Kategorien (gut vs. intermediär vs. schlecht)
- Anzahl der vorherigen zielgerichteten VEGF-Therapien (1 vs. 2–3)

Primäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)^b
- Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte:

- Objektive Ansprechraten (ORR)^b
- Dauer des Ansprechens (DOR)^b

BICR = Blinded independent central review; ccRCC = klarzelliges Nierenzellkarzinom; DOR = Dauer des Ansprechens;

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ORR = objektive Ansprechraten;

OS = Gesamtüberleben; PD-1 = Programmierter Zelltod-Protein 1; PD-L1 = Programmierter Zelltod-Ligand 1;

PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1;

VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; ZNS = Zentralnervensystem

a Die radiologische Bewertung des Tumorstatus erfolgte 9 Wochen nach Randomisierung, dann alle 8 Wochen bis Woche 49 und dann alle 12 Wochen | b Bewertet mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien



LITESPARK-005: Patientencharakteristika¹⁸

Zulassungsrelevante Subgruppe: 369/746 Patienten erhielten zwei oder mehr Therapielinien, darunter einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.

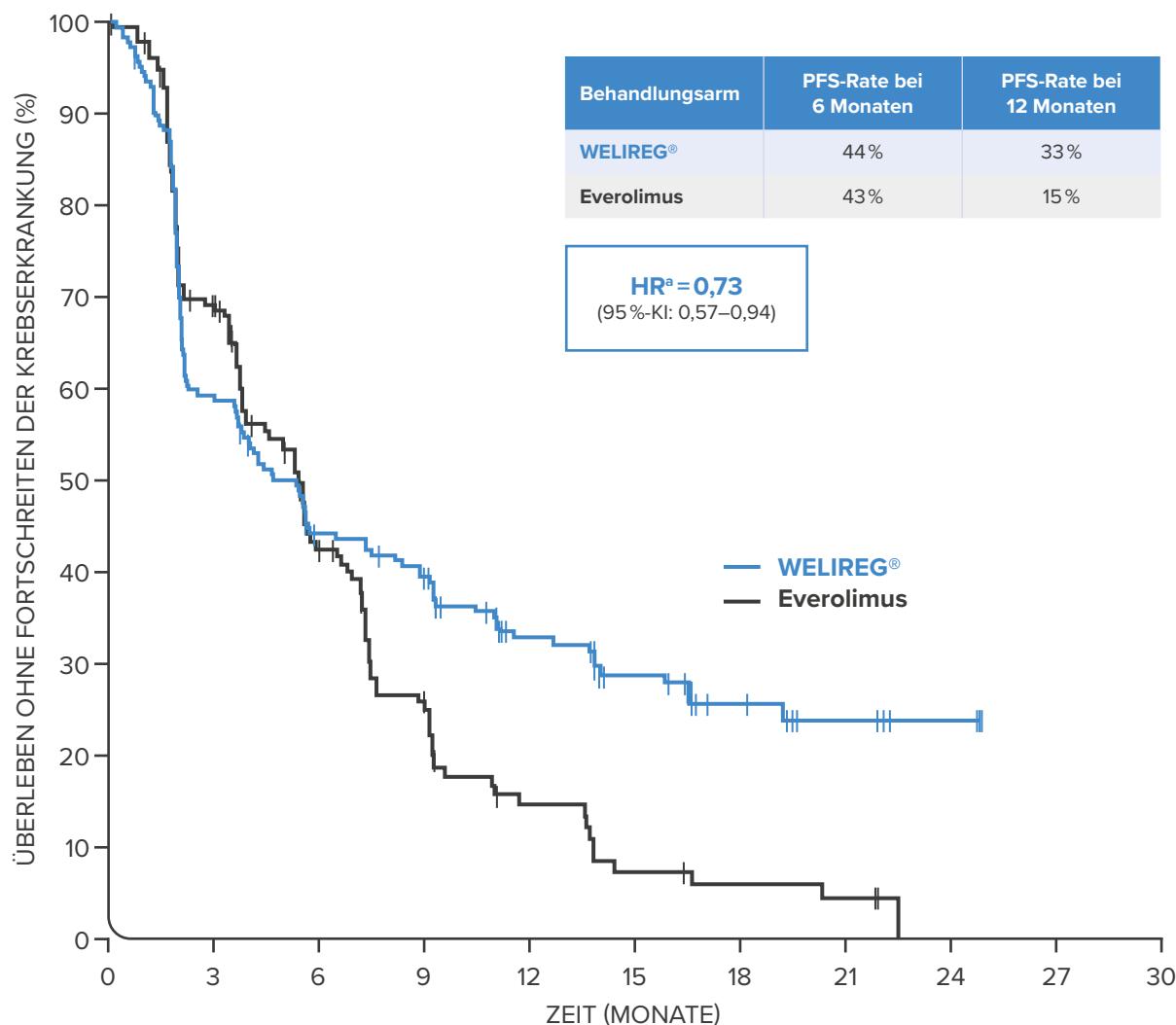
| Patientencharakteristika | |
|-----------------------------------------|------------------------------------|
| | Anteil |
| Durchschnittsalter | 63 Jahre (Spanne: 33 bis 82 Jahre) |
| 65 Jahre oder älter | 40 % |
| 75 Jahre oder älter | 11 % |
| Geschlecht | |
| Männlich | 79 % |
| Ethnische Herkunft | |
| Kaukasisch | 78 % |
| Asiatisch | 12 % |
| Afrikanisch oder afroamerikanisch | 1 % |
| ECOG-Performance-Status | |
| 0 | 42 % |
| 1 | 56 % |
| Anzahl vorheriger Therapielinien | |
| 2 | 17 % |
| 3 | 81 % |
| 4 | 2 % |
| IMDC-Risikokategorien | |
| Gut | 22 % |
| Intermediär | 66 % |
| Schlecht | 12 % |

Tab. erstellt von MSD nach 18

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; **IMDC** = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; **PD-1** = Programmierter Zelltod-Protein 1; **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1; **VEGF** = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

LITESPARK-005: Primärer Endpunkt PFS¹⁸

Zulassungsrelevante Subgruppe: Patienten mit ≥2 Therapielinien (PD-(L)1-Inhibitor und ≥2 VEGF-Therapien), n=369, unter WELIREG® vs. Everolimus, post-hoc-Analyse*, mediane Nachbeobachtungszeit 13,5 Monate (Spanne: 0,2–31,8)



ANZAHL RISIKOPATIENTEN

| | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| WELIREG® | 187 | 104 | 74 | 64 | 43 | 30 | 15 | 8 | 5 | 0 | 0 |
| Everolimus | 182 | 107 | 54 | 30 | 12 | 6 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Abb. modifiziert von MSD nach 18

Anzahl der Patienten mit Ereignis:

127 (67,9 %) unter WELIREG® vs. 130 (71,4 %) unter Everolimus.

MedIANES PFS:^b

4,6 Monate (95 %-KI: 3,5–7,3) unter WELIREG® vs. 5,4 Monate (95 %-KI: 3,8–6,5) unter Everolimus.

In der Gesamtpopulation (n=746) zeigte sich unter WELIREG® vs. Everolimus in der ersten präspezifizierten Interimsanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit: 13,5 Monate; Spanne: 0,2–31,8 Monate) eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS: **HR=0,75** (95 %-KI 0,63–0,90); **p=0,00077**

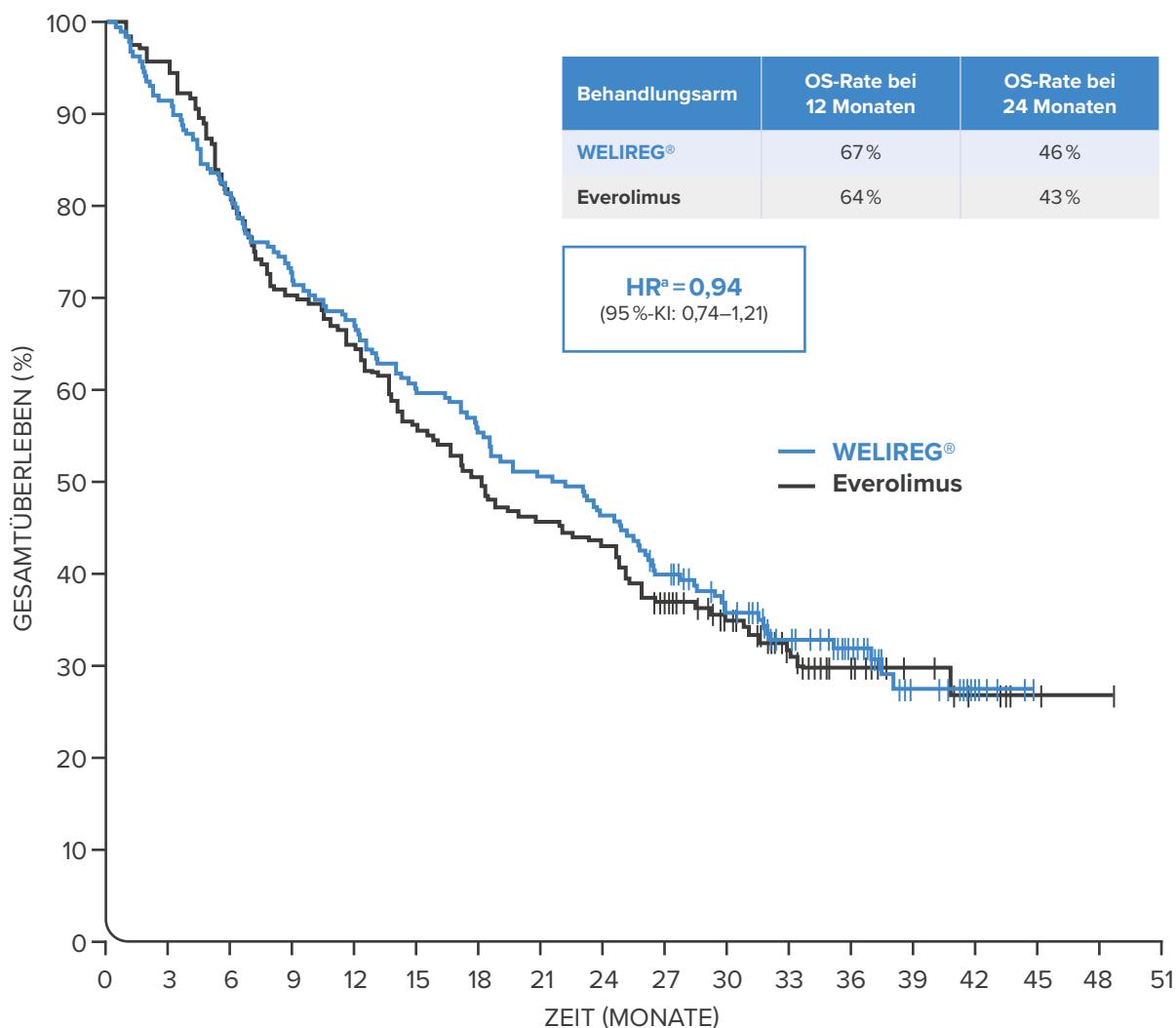
HR = Hazard Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **PD-1** = Programmierter Zelltod-Protein 1; **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1; **PFS** = Progressionsfreies Überleben; **RCC** = Nierenzellkarzinom; **VEGF** = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

* Basierend auf der ersten präspezifizierten Interimsanalyse. | a Basierend auf dem Cox-Regressionsmodell |

b Aus der Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten.

LITESPARK-005: Primärer Endpunkt OS¹⁸

Zulassungsrelevante Subgruppe: Patienten mit ≥2 Therapielinien (PD-(L)1-Inhibitor und ≥2 VEGF-Therapien), n=369, unter WELIREG® vs. Everolimus, post-hoc-Analyse*, mediane Nachbeobachtungszeit 19,6 Monate



ANZAHL RISIKOPATIENTEN

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| WELIREG® | 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 |

Abb. erstellt von MSD nach 18

Anzahl der Patienten mit Ereignis:

128 (68,1%) unter WELIREG® vs. 125 (68,7%) unter Everolimus.

MedIANES OS:^b

21,8 Monate (95 %-KI: 17,4–25,8) unter WELIREG® vs. 18,1 Monate (95 %-KI: 14,2–23,9) unter Everolimus.

HR = Hazard Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **OS** = Gesamtüberleben; **PD-1** = Programmierter Zelltod-Protein 1; **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1; **VEGF** = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

* Basierend auf Daten der finalen Analyse. | **a** Basierend auf dem Cox-Regressionsmodell | **b** Aus der Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten.

LITESPARK-005: Sekundäre Endpunkte ORR und DOR¹⁸

Zulassungsrelevante Subgruppe: Patienten mit ≥2 Therapielinien (PD-(L)1-Inhibitor und ≥2 VEGF-Therapien), n=369, unter WELIREG® vs. Everolimus, post-hoc-Analyse*, mediane Nachbeobachtungszeit 13,5 Monate (Spanne: 0,2–31,8)

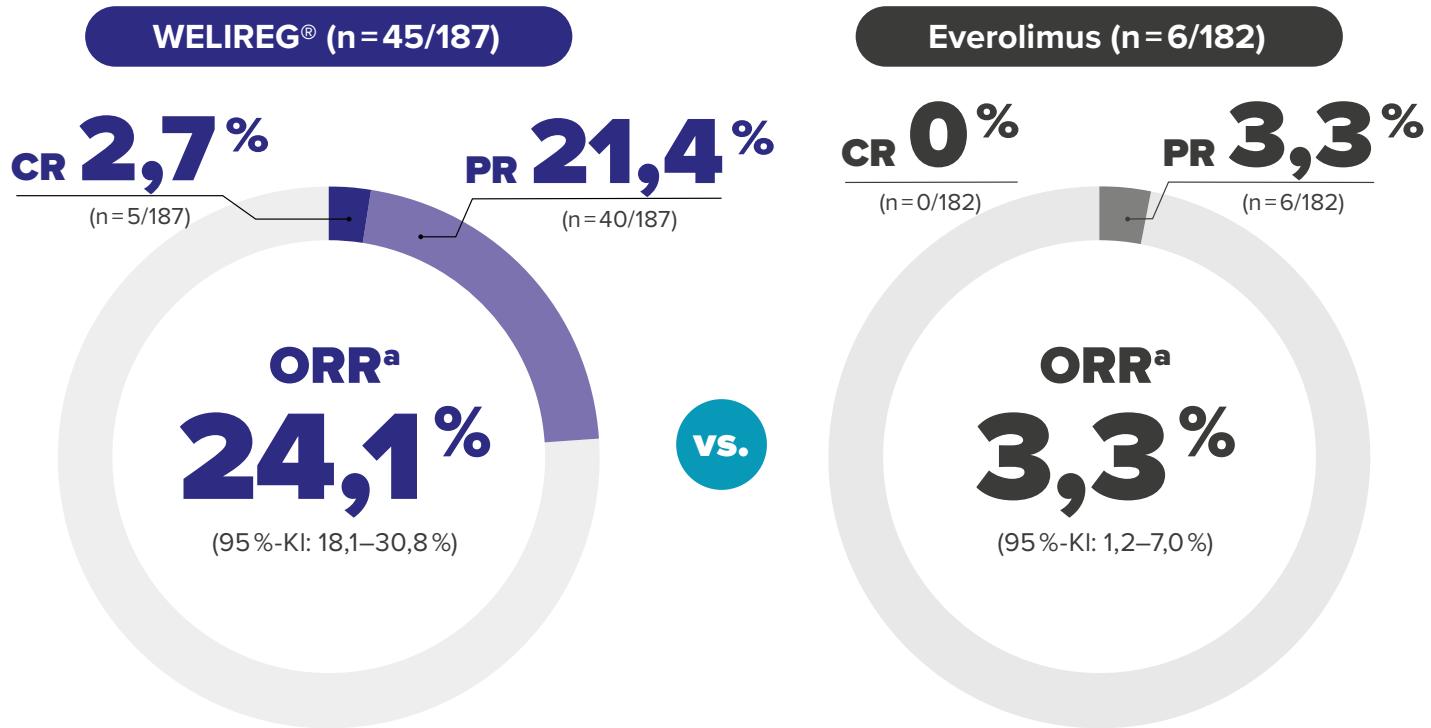


Abb. erstellt von MSD nach 18

| Ansprechen | | |
|----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Endpunkt | WELIREG® (n = 187) | Everolimus (n = 182) |
| Ansprechdauer | | |
| Mediane DOR in Monaten | n. e. (Spanne: 1,9+ – 23,1+) | 17,2 (Spanne: 3,8–17,2) |
| Mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) | 3,7 Monate (Spanne: 1,7–6,6) | 3,0 Monate (Spanne: 1,8–5,4) |

Tab. erstellt von MSD nach 18

In der Gesamtpopulation (n=746) zeigte sich unter WELIREG® vs. Everolimus in der ersten präspezifizierten Interimsanalyse (mediane Nachbeobachtungszeit: 13,5 Monate; Spanne: 0,2–31,8 Monate) eine statistisch signifikante Verbesserung der ORR: 21,9% v. 3,5%; **p<0,00001**

BICR = Blinded independent central review; **CR** = Vollständiges Ansprechen; **DOR** = Dauer des Ansprechens; **KI** = Konfidenzintervall; **ORR** = objektive Ansprechrate; **PD-1** = Programmierter Zelltod-Protein 1; **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1; **PR** = Partielles Ansprechen; **RECIST v1.1** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; **TTR** = Zeit bis zum Ansprechen; **VEGF** = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

* Basierend auf der ersten präspezifizierten Interimsanalyse. | a Bewertet mittels BICR gemäß RECIST-v1.1-Kriterien



LITESPARK-005: Sicherheitsdaten¹⁹

Mediane Dauer der Behandlung: 7,6 Monate (Spanne: 0,1–35,8) unter WELIREG® vs. 3,9 Monate (Spanne: 0,0–33,2) unter Everolimus, IA2

| Unerwünschte Ereignisse (UEs) in der Sicherheitspopulation* | | |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | WELIREG® (n=372), % | Everolimus (n=360), % |
| UEs jeglicher Ursache | | |
| Alle Grade | 99,2 | 99,2 |
| Grad 3–5 | 61,8 | 62,5 |
| Behandlungsbedingte UEs | | |
| Alle Grade | 89,0 | 89,4 |
| Grad 3–5 | 38,7 | 39,4 |
| Schwerwiegende UEs jeglicher Ursache | | |
| Alle Grade | 42,2 | 38,1 |
| UEs jeglicher Ursache, die | | |
| zu einer Dosisreduktion führten | 14,0 | 14,7 |
| zu einer Therapieunterbrechung führten | 43,5 | 48,1 |
| zu einem Therapieabbruch führten | 5,9 | 14,7 |
| zum Tod führten | 3,5 (n=13) ^a | 5,3 (n=19) ^b |
| Behandlungsbedingte UEs, die | | |
| zu einem Therapieabbruch führten | 2,7 | 10,6 |

Tab. erstellt von MSD nach 19

IA2 = Interimsanalyse 2; **UE** = Unerwünschtes Ereignis

* Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. | **a** Ein Todesfall aufgrund von Multiorganversagen wurde der Behandlung mit WELIREG® zugeschrieben. | **b** Zwei Todesfälle, jeweils einer aufgrund von Sepsis und akutem Nierenversagen, wurden der Behandlung mit Everolimus zugeschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung von WELIREG®¹⁸

Die empfohlene Dosis von WELIREG® beträgt **120 mg (drei 40-mg-Tabletten)** einmal täglich bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität

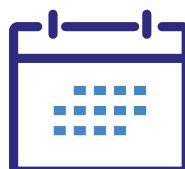


Blaue, ovale Filmtablette mit der Prägung „177“
Entspricht nicht der tatsächlichen Größe.

WELIREG® sollte jeden Tag zur gleichen Zeit und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden



Die Tabletten nicht zerteilen, zerkleinern oder kauen, sondern im Ganzen schlucken.



Wurde die Einnahme einer Dosis WELIREG® versäumt, kann diese am gleichen Tag so bald wie möglich nachgeholt werden. Am nächsten Tag sollte die reguläre Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

Es sollten keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die vergessene Dosis nachzuholen.



Falls nach der Einnahme von WELIREG® erbrochen wird, sollte keine erneute Einnahme erfolgen, sondern die nächste Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

Weitere Hinweise: Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität¹⁸

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

- Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit WELIREG® ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
- **WELIREG® kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen.**
- Frauen im gebärfähigen Alter sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit WELIREG® und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.
- Die Anwendung von WELIREG® kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern.
- Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sind anzuweisen, während der Behandlung mit WELIREG® eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden, oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

Schwangerschaft

- Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von WELIREG® bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.
- WELIREG® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit WELIREG® aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

- Es liegen keine Daten von WELIREG® oder seinen Metaboliten zu einem Übergang in die Muttermilch, deren Auswirkungen auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion vor. Aufgrund des Potenzials von

schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern wird Frauen geraten, während der Behandlung mit WELIREG® und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

- Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann WELIREG® die Fertilität bei zeugungsfähigen Männern und gebärfähigen Frauen beeinträchtigen.
- Patienten sollten auf dieses potenzielle Risiko hingewiesen werden. Die Reversibilität der Auswirkungen auf die Fertilität ist unbekannt.

Weitere Hinweise¹⁸

Verkehrstüchtigkeit

- WELIREG® hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
- Nach der Einnahme von WELIREG® können Schwindel und Ermüdung/Fatigue auftreten.
- Den Patienten ist anzuraten, kein Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis sie sich gewiss sind, dass die WELIREG®-Therapie dies nicht negativ beeinflusst.

Überdosierung

- Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung mit WELIREG®.
- Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist die Gabe von WELIREG® gegebenenfalls zu unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Besondere Patientengruppen

- Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.
- Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Nierenerkrankung, ist nicht erforderlich.
- Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ oberer Normwert [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin >1 bis 1,5 x ULN und beliebiger AST) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin im Bereich von >1,5 x ULN und ≤3 x ULN und beliebiger AST oder Child-Pugh B).
- WELIREG® wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Empfohlene Dosisanpassungen bei möglichen Nebenwirkungen¹⁸

| Nebenwirkungen | Schweregrad ^a | Dosisanpassung |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anämie | Grad 3 (Hämoglobin <8 g/dl; <4,9 mmol/l; <80 g/l; Transfusion erforderlich) | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung bis zur Besserung auf Grad ≤2 unterbrechen. Dann Behandlung mit gleicher oder reduzierter Dosis* fortsetzen; je nach Schwere und Andauern der Anämie ein Absetzen der Behandlung in Betracht ziehen. |
| | Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen oder dringendes Eingreifen erforderlich) | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung bis zur Besserung auf Grad ≤2 unterbrechen. Dann Behandlung mit reduzierter Dosis* fortsetzen oder bei erneutem Auftreten von Grad 4 dauerhaft absetzen. |
| Hypoxie | Grad 3 Asymptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z.B. Pulsoximeter <88% oder Pa O ₂ ≤55 mmHg]) | <ul style="list-style-type: none"> Es besteht die Option, die Behandlung fortzusetzen oder bis Besserung auf ≤Grad 2 zu unterbrechen. Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis* fortsetzen oder absetzen. |
| | Grad 3 Symptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z.B. Pulsoximeter <88% oder Pa O ₂ ≤55 mmHg]) | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung bis zur Besserung auf Grad ≤2 unterbrechen. Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis* fortsetzen oder absetzen. |
| | Grad 4 (lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atemwege; dringliche Intervention [z.B. Tracheotomie oder Intubation] erforderlich) | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung dauerhaft absetzen. |
| Andere Nebenwirkungen | Grad 3 | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung bis zur Besserung auf Grad ≤2 unterbrechen. Je nach Schwere und Andauern der Nebenwirkungen kann ein Fortsetzen der Behandlung mit einer reduzierten Dosis* in Betracht gezogen werden. Behandlung bei erneutem Auftreten von Grad 3 dauerhaft absetzen. |
| | Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> Behandlung dauerhaft absetzen. |

Tab. modifiziert von MSD nach 18

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) des Wirkstoffs Belzutifan beträgt ca. 14 Stunden

Anämie- und Hypoxie-Management¹⁸

576 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und VHL-Syndrom assoziierten lokalisierten Tumoren*, mediane Exposition gegenüber Belzutifan: 9,2 Monate (Spanne: 0,1–55,4)

Daten der Patienten mit RCC

Anämie

bei 83 % der Patienten unter Belzutifan

Grad 3: 32 %
Grad 4: 0,5 %

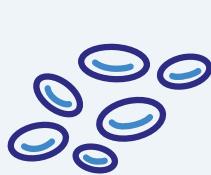
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer Anämie: 29 Tage
(Spanne: Tag 1–27 Monate).



Bluttransfusionen und ESA

14 % der Patienten unter Belzutifan mit Anämie erhielten Bluttransfusionen und ESA

Mediane Anzahl der verabreichten ESA-Dosen: 6,5 (Spanne: 1–87)**



Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA)

20 % der Patienten unter Belzutifan mit Anämie erhielten ESA



Bluttransfusionen

22 % der Patienten unter Belzutifan mit Anämie erhielten Bluttransfusionen

Hypoxie

bei 15 % der Patienten unter Belzutifan

Grad 3: 10 %
Grad 4: 0,3 %

Mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypoxie: 31 Tage
(Spanne: Tag 1–21 Monate).



Sauerstofftherapie

70 % der Patienten unter Belzutifan mit Hypoxie erhielten eine Sauerstofftherapie.

ESA = Erythropoese-stimulierende Substanzen; **VHL** = Von-Hippel-Lindau

* Die Patienten erhielten täglich 120 mg Belzutifan. | ** Die Patienten erhielten eine ESA basierend auf ihrem Hämoglobinspiegel und nach Ermessen des Arztes.

WELIREG®:

Allgemeine Sicherheitsdaten¹⁸

Nebenwirkungen, die im gepoolten Datensatz für mit Belzutifan behandelte Patienten (n=576) oder durch Anwendung nach Markteinführung gemeldet wurden.

| Nebenwirkungen bei Patienten unter der Behandlung mit WELIREG®* | | |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|
| Nebenwirkung | Alle Grade | Grad 3 bis 4 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | |
| Anämie [†] | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Nervensystems | | |
| Schwindelgefühl | Sehr häufig | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | |
| Dyspnoe | Sehr häufig | Häufig |
| Hypoxie | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Gefäßerkrankungen | | |
| Blutung ^{‡,§} | Sehr häufig | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | |
| Übelkeit | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | |
| Ermüdung/Fatigue | Sehr häufig | Häufig |
| Untersuchungen | | |
| Gewicht erhöht | Häufig | Häufig |

Tab. erstellt von MSD nach 18

ZNS = Zentralnervensystem

Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

* Die in der Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungshäufigkeiten können anteilig durch die zugrunde liegende Erkrankung bedingt sein. | † Anämie beinhaltet Anämie und erniedrigtes Hämoglobin. | ‡ Beinhaltet verschiedene Blutungssereignisse an verschiedenen Stellen, die nicht einzeln aufgeführt sind. Blutungssymptome, die bei 5 oder mehr mit Belzutifan behandelten Patienten auftraten, waren: Hämaturie, Hämoptyse, Kontusion und Nasenbluten (jeder Grad); Hämaturie (Grad 3 bis 4). | # Beinhaltet ZNS-Blutungen (ein Fall mit tödlichem Ausgang wurde berichtet).

WELIREG®: Allgemeine Sicherheitsdaten¹⁸

Die Sicherheit von WELIREG® wurde in klinischen Studien bei 576 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und VHL-Syndrom assoziierten lokalisierten Tumoren untersucht*, mediane Exposition gegenüber WELIREG®: 9,2 Monate (Spanne: 0,1–55,4)

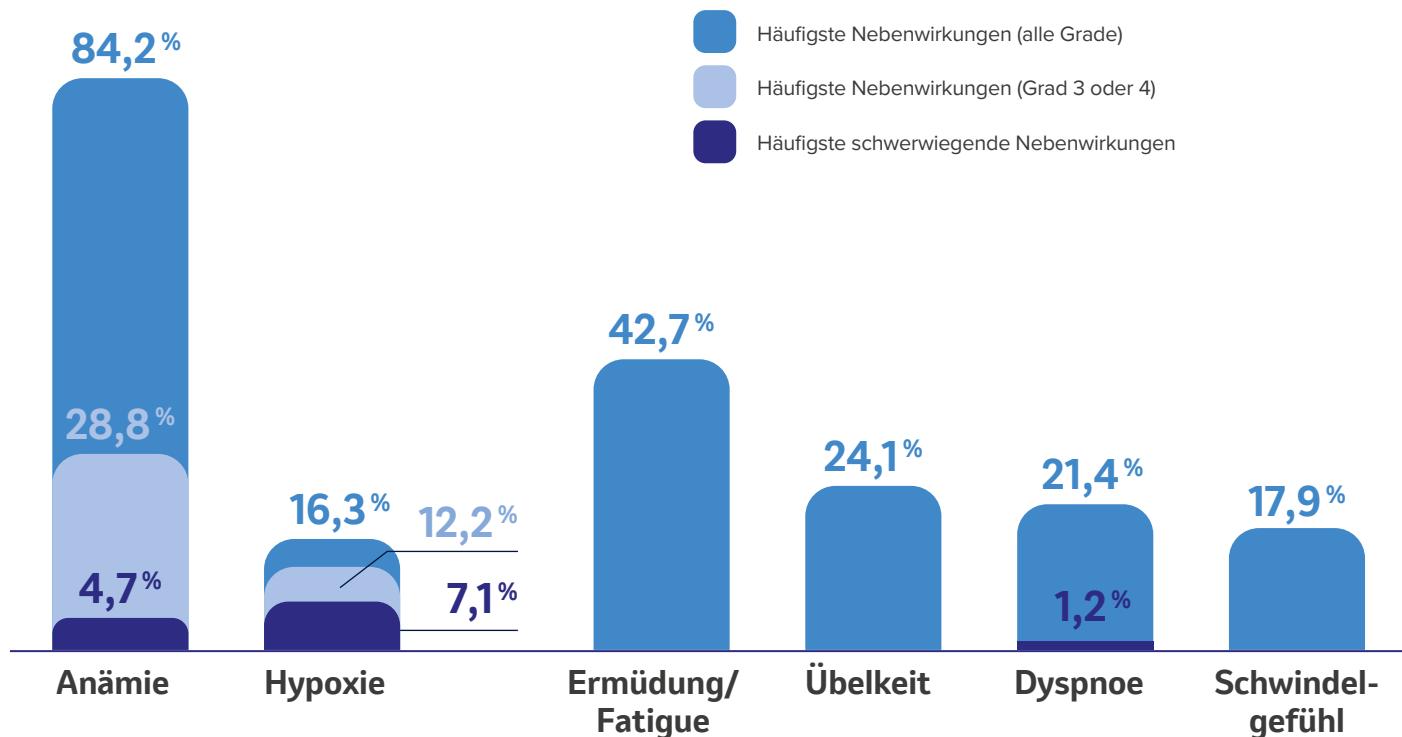


Abb. erstellt von MSD nach 18

| Nebenwirkung | Anämie | Hypoxie | Ermüdung/ Fatigue | Übelkeit | Dyspnoe | Schwindel- gefühl |
|-------------------------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------|---------|----------------------|
| Unterbrechung der WELIREG®-Behandlung, Häufigkeit (%) | 7,1 | 5,4 | 2,6 | 2,4 | 1,7 | 1,6 |
| Dosisreduktion von WELIREG®, Häufigkeit (%) | 3,8 | 6,3 | 1,7 | | | |
| Absetzen von WELIREG®, Häufigkeit (%) | | 1,4 | | | | |

Tab. erstellt von MSD nach 18

RCC = Nierenzellkarzinom; VHL = Von-Hippel-Lindau

* Die Patienten erhielten täglich 120 mg Belzutifan.

Wechselwirkungen mit Medikamenten und weitere Hinweise¹⁸



In-vitro und pharmakogenomische Studien zeigen, dass WELIREG® durch **UGT2B17 und CYP2C19 metabolisiert wird und dass WELIREG® CYP3A4** konzentrationsabhängig induziert.

Die gleichzeitige Gabe von WELIREG® mit CYP3A4-Substraten, einschließlich hormoneller Kontrazeptiva, verringert die Konzentrationen von CYP3A4-Substraten, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann. Das Ausmaß dieser Verringerung kann bei Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, stärker ausgeprägt sein.

Die gleichzeitige Gabe von WELIREG® mit empfindlichen CYP3A4-Substraten, bei denen eine minimale Konzentrationsabnahme zum Therapieversagen des Substrats führen kann, sollte vermieden werden.

Wenn sich die gleichzeitige Gabe nicht vermeiden lässt, erhöhen Sie die Dosis des empfindlichen CYP3A4-Substrats gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Die gleichzeitige Gabe von WELIREG® mit hormonellen Kontrazeptiva kann zu einem Versagen der Empfängnisverhütung oder vermehrten Durchbruchblutungen führen.

Die gleichzeitige Gabe von WELIREG® mit UGT2B17- oder CYP2C19-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von WELIREG®, was die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen von WELIREG® erhöhen kann.

Nach der Verabreichung von WELIREG® können **Schwindel und Müdigkeit** auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, **nicht Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen**, bis sie sich sicher sind, dass die Therapie mit WELIREG® keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat.

CYP2C19 = Cytochrom P450 Familie 2 Unterfamilie C Mitglied 19; **CYP3A4** = Cytochrom P450 Familie 3 Unterfamilie A Mitglied 4;
UGT2B17 = UDP-Glukuronosyltransferase Familie 2 Mitglied B17

Jetzt in der Europäischen Union zugelassen

WELIREG® ist als Monotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Auszug aus der Fachinformation

FACHINFORMATION



WELIREG®



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

WELIREG® 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blaue, ovale Tablette, ungefähr 13 x 8 mm, auf einer Seite mit der Prägung „177“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC)

WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Von Hippel-Lindau-Syndrom(VHL)-assoziierte Tumoren

WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie muss von in der Krebsbehandlung erfahrenen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von WELIREG beträgt 120 mg Belzutifan (drei 40-mg-Tabletten) in einer Zeitspanne von 15 Minuten eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient nicht mehr profitiert.

Versäumte Dosis

Wiederholen

Der erste und einzige HIF-2a-Inhibitor, der für bestimmte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen ist.

WELIREG® ist der erste HIF-2a-Inhibitor für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach vorheriger Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien.



Wirksamkeitsdaten¹⁸

Zulassungsrelevante Subgruppe: Patienten mit ≥2 Therapielinien (ein PD-(L)1-Inhibitor und ≥2 VEGF-Therapien) (n=369), post-hoc-Analysen

Progressionsfreies Überleben unter WELIREG® vs. Everolimus:

- 27% Risikoreduktion: HR^a=0,73 (95 %-KI: 0,57–0,94)*
- Medianes PFS^b: 4,6 Monate (95 %-KI: 3,5–7,3) vs. 5,4 Monate (95 %-KI: 3,8–6,5)*

Gesamtüberleben unter WELIREG® vs. Everolimus:

- HR^a=0,94; 95 %-KI: 0,74–1,21**
- Medianes OS^b: 21,8 Monate (95 %-KI: 17,4–25,8) vs. 18,1 Monate (95 %-KI: 14,2–23,9)**

Sekundäre Endpunkte: WELIREG® vs. Everolimus

- ORR: 24,1% (95 %-KI: 18,1–30,8) vs. 3,3 % (95 %-KI: 1,2–7,0)*
- TTR: 3,7 Monate (Spanne: 1,7–16,6) vs. 3,0 Monate (Spanne: 1,8–5,4)*
- DOR: n. e. (Spanne: 1,9+ – 23,1+) vs. 17,2 Monate (Spanne: 3,8–17,2)*

Gesamtpopulation (n=746), IA1*

- Signifikant überlegenes PFS unter WELIREG® vs. Everolimus:
25% Risikoreduktion: HR=0,75 (95 %-KI: 0,63–0,90); p=0,00077
- Signifikant überlegene ORR unter WELIREG® vs. Everolimus:
21,9 % vs. 3,5%; p<0,00001

DOR = Dauer des Ansprechens; **HIF-2a** = Hypoxie-induzierter Faktor-2a; **HR** = Hazard Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **ORR** = objektive Ansprechraten; **OS** = Gesamtüberleben; **PD-1** = Programmierter Zelltod-Protein 1; **PD-L1** = Programmierter Zelltod-Ligand 1; **PFS** = Progressionsfreies Überleben; **RCC** = Nierenzellkarzinom; **TTR** = Zeit bis zum Ansprechen; **VEGF** = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

* Basierend auf Daten der ersten präspezifizierten Interimsanalyse; mediane Nachbeobachtungszeit 13,5 Monate (Spanne: 0,2–31,8) | ** Basierend auf Daten der finalen Analyse; mediane Nachbeobachtungszeit: 19,6 Monate. **I** a Basierend auf dem Cox-Regressionsmodell | **b** Aus der Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode für zensierte Daten.

Sicherheitsdaten*,¹⁸



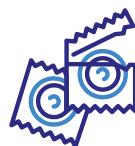
- Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade unter WELIREG® waren: Anämie (84,2 %), Ermüdung/Fatigue (42,7 %), Übelkeit (24,1 %), Dyspnoe (21,4 %), Schwindelgefühl (17,9 %) und Hypoxie (16,3 %).



- Bei Patienten, die in klinischen Studien WELIREG® erhielten, wurde über Anämie berichtet. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf Anämie überwacht werden.



- Bei Patienten, die in klinischen Studien WELIREG® erhielten, wurde über Hypoxie berichtet. Die Sauerstoffsättigung der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mittels Pulsoximetrie überwacht werden.



- WELIREG® kann beim Menschen embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit WELIREG® ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit WELIREG® und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Die Anwendung von Belzutifan kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sind anzuweisen, während der Behandlung mit Belzutifan eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden, oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

VHL = Von-Hippel-Lindau

* Die Sicherheit von WELIREG® wurde in klinischen Studien bei 576 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und VHL-Syndrom assoziierten lokalisierten Tumoren untersucht.

Referenzen:

1. Ferlay J et al. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/today>. Zuletzt aufgerufen am. 05.02.2025.
2. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):706–720.
3. Choueiri TK, et al. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. Nat Med. 2020;26(10):1519–1530.
4. Jonasch E et al. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. Nat Rev Nephrol. 2021;17(4):245–261.
5. Kotecha RR et al. Towards individualized therapy for metastatic renal cell carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(10):621–633.
6. Lonser RR et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361(9374):2059–2067.
7. Correa AF et al. Cancer of the kidney. In: DeVita VT et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 12th ed. Wolters Kluwer; 2022:729–755.
8. Mattila K et al. Prognostic factors for localized clear cell renal cell carcinoma and their application in adjuvant therapy. Cancers. 2022;14(1):239.
9. Maher ER & Sandford RN. von Hippel-Lindau Disease: an Update. Curr Genet Med Rep. 2019;7:227–235.
10. Choi WSW et al. Hypoxia-Inducible Factor-2α as a Novel Target in Renal Cell Carcinoma. J Kidney Cancer VHL. 2021; 8(2): 1–7.
11. Lee JW et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. Exp Mol Med. 2019 Jun 20;51(6):1–13.
12. Kaelin WG. HIF2 Inhibitor Joins the Kidney Cancer Armamentarium. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):908–910.
13. Kaelin WG & Ratcliffe PJ. Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. Mol Cell. 2008 May 23;30(4):393–402.
14. Linehan WM et al. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol. 2010 May;7(5):277–85.
15. Rogers JL et al. Development of inhibitors of the PAS-B domain of the HIF-2α transcription factor. J Med Chem. 2013 Feb 28;56(4):1739–47.
16. Melendez-Rodriguez F et al. Hypoxia-Inducible Factor 2-Dependent Pathways Driving Von Hippel-Lindau-Deficient Renal Cancer. Front Oncol. 2018 Jun 8;8:214.
17. Shepherd STC et al. The road to systemic therapy in von Hippel-Lindau (VHL) disease: Are we there yet? Eur JCancer. 2023 Mar;182:15–22.
18. Fachinformation WELIREG®, Stand Februar 2025.
19. Choueiri TK et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2024;391:710–21.

Ziehen Sie für Ihre geeigneten Patienten mit fortg. ccRCC ab der 3L WELIREG® (Belzutifan) in Betracht.



WELIREG® 40 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Belzutifan **Zus.: Arzneil. wirks. Bestandt.:** 1 Filmtablette enth. 40 mg Belzutifan. **Sonst. Bestandt.:** Hypromelloseacetatsuccinat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Mannitol (E 421), Croscarmellose-Natrium (E 468), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b), Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol (E 1521), Talk (E 553b), Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132). **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erw., deren Erkrank. nach zwei od. mehreren Ther., darunter ein PD-(L)1-Inhibitor u. mind. zwei zielgerichtete VEGF-Ther., fortgeschritten ist. Als Monother. zur Behandl. d. von Hippel-Lindau-Syndroms (VHL) bei Erw., d. e. Ther. für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome d. Zentralnervensystems (ZNS) od. neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen u. für d. lokale Ther. ungeeignet sind. **Gegenan.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt.; Schwangersch. bei Patientinnen mit VHL-Syndrom-assoziierten Tumoren. **Nebenw.:** Alle Grade: Sehr häufig: Anämie, Schwindelgefühl, Dyspnoe, Hypoxie, Blutung, Ermüdung/Fatigue, Gewicht erhöht. Grad 3 bis 4: Sehr häufig: Anämie, Hypoxie. Häufig: Dyspnoe, Blutung, Ermüdung/Fatigue, Gewicht erhöht. Gelegentl.: Übelkeit. **Warnhinw.:** Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit/Verhütung beachten. **Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung von WELIREG® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelelingstr. 4a, 81673 München

MSD MedInfo: Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500, E-Mail: medinfo@msd.de

Stand: 02/2025 (RCN: 000019728-DE)



MSD Sharp & Dohme GmbH | Levelelingstr. 4a | 81673 München | www.msd.de

DE-BEL-00006