

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **WELIREG®**

comprimés de belzutifan

Pour administration par voie orale

Belzutifan à 40 mg

Agent antinéoplasique

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
2022-07-11

Date de révision :  
2025-10-29

Numéro de contrôle de la présentation : 296687

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|   |         |
|---|---------|
| 1 INDICATIONS   | 2024-12 |
| 1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées  | 2024-12 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION   | 2024-12 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités (Anémie, Hypoxie)                        | 2024-12 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées                                | 2024-12 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.5 Métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 | 2024-12 |

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|  |          |
|--|----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....     | <b>4</b> |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b> |
| 1.1 Enfants .....  | 4        |
| 1.2 Personnes âgées .....  | 4        |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....     | <b>5</b> |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....                                   | <b>5</b> |
| 4.1 Considérations posologiques .....  | 5        |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                    | 5        |
| 4.4 Administration .....   | 6        |
| 4.5 Dose omise .....   | 7        |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....   | <b>7</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> ..... | <b>7</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....                                 | <b>7</b> |
| 7.1 Populations particulières .....  | 10       |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....   | 10       |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 10       |
| 7.1.3 Enfants .....  | 10       |
| 7.1.4 Personnes âgées .....  | 10       |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 7.1.5     | Métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 .....   | 11        |
| 7.1.6     | Hépatique/biliaire/pancréatique.....   | 11        |
| 7.1.7     | Insuffisance rénale .....  | 11        |
| <b>8</b>  | <b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>   | <b>11</b> |
| 8.1       | Aperçu des effets indésirables.....  | 11        |
| 8.2       | Effets indésirables observés dans les études cliniques .....   | 13        |
| 8.3       | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....                                 | 17        |
| 8.4       | Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives ..... | 19        |
| 8.5       | Effets indésirables observés après la mise en marché .....   | 21        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>  | <b>21</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....   | 21        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....   | 21        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....  | 22        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale.....   | 22        |
| 9.7       | Interactions médicament-examens de laboratoire .....   | 22        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>  | <b>22</b> |
| 10.1      | Mode d'action.....   | 22        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....  | 22        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....  | 23        |
| <b>11</b> | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>  | <b>25</b> |
|           | <b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>13</b> | <b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>14</b> | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>  | <b>26</b> |
| 14.1      | Études cliniques par indication .....  | 26        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>  | <b>31</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

WELIREG® (belzutifan) est indiqué pour :

#### **Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)**

WELIREG® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) qui ont besoin d'un traitement contre un adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) non métastatiques associés à cette maladie et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale pour ces cancers dans l'immédiat.

L'efficacité chez les patients atteints d'un AR, d'hémangioblastomes du SNC ou de TNEp associés à la maladie de VHL s'appuie sur le taux de réponse objective et la durée de la réponse dans une étude menée auprès d'un seul groupe (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### **Adénocarcinome rénal**

WELIREG® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé à la suite d'un traitement au moyen d'un inhibiteur de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) ou du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) et d'un inhibiteur de la tyrosine-kinase du facteur de croissance endothélial vasculaire (ITK du VEGF).

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Parmi les 372 participants ayant reçu WELIREG® dans le cadre de l'étude LITESPARK-005, 62 % étaient âgés de moins de 65 ans, 28 % avaient entre 65 et 74 ans, et 10 % avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes. Des différences ont été observées entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes pour ce qui est du profil de tolérabilité de WELIREG® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- WELIREG® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Toxicité embryofœtale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#))

- L'exposition à WELIREG® pendant la grossesse peut être nocive pour l'embryon et le fœtus.
- Vérifiez s'il y a présence de grossesse avant l'instauration du traitement avec WELIREG®.
- Informez les patients de ces risques et de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
- WELIREG® peut compromettre l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes ou non avant d'instaurer le traitement avec WELIREG® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de WELIREG® est de 120 mg (trois comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour, avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

#### Directives en matière d'ajustement posologique

Le tableau 1 présente un résumé des ajustements de la posologie de WELIREG® en cas d'effets indésirables. Les réductions de doses recommandées sont les suivantes :

- Première réduction de la dose : WELIREG® à 80 mg par voie orale une fois par jour
- Deuxième réduction de la dose : WELIREG® à 40 mg par voie orale une fois par jour
- Troisième réduction de la dose : interruption définitive du traitement

Tableau 1 – Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

| Effet indésirable   | Sévérité*                       | Ajustement posologique  |
|---|---------------------------------|---|
| Anémie<br>(voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ) | Grade 3 ou transfusion indiquée | <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable diminue et passe au grade 2 ou moins.</li><li>• Reprendre le traitement à la même dose ou à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser; envisager de cesser le traitement selon la sévérité et la persistance de l'anémie.</li></ul> |
|   | Grade 4                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que la sévérité de l'effet indésirable diminue et passe au grade 2 ou moins.</li><li>• Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser définitivement si la sévérité augmente et revient au grade 4.</li></ul>   |

| Effet indésirable   | Sévérité*                           | Ajustement posologique   |
|---|-------------------------------------|--|
| Hypoxie<br>(voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )          | Grade 2                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager de poursuivre ou de suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse.</li> <li>• En cas de suspension du traitement, envisager de le reprendre à raison d'une dose réduite, selon la sévérité et la persistance de l'hypoxie.</li> </ul>  |
|   | Grade 3                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse.</li> <li>• Reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg) ou le cesser, selon la sévérité et la persistance de l'hypoxie.</li> </ul>  |
|   | Grade 4 ou symptomatique récurrente | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser définitivement le traitement.</li> </ul>   |
| Autres effets indésirables<br>(voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> ) | Grade 3                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre l'administration de la dose jusqu'à ce que le symptôme diminue et passe au grade 2 ou moins.</li> <li>• Envisager de reprendre le traitement à raison d'une dose réduite (réduction de 40 mg).</li> <li>• Cesser définitivement le traitement avec WELIREG® si un effet indésirable de grade 3 réapparaît.</li> </ul> |
|   | Grade 4                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser définitivement le traitement.</li> </ul>   |

\* Fondée sur l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, version 5.0.

**Enfants** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

**Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST). WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (bilirubine totale > 1,5 x LSN et tout taux d'AST) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

**Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### 4.4 Administration

WELIREG® est administré avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les comprimés doivent être avalés entiers. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

#### 4.5 Dose omise

Si un patient omet de prendre une dose de WELIREG<sup>®</sup>, il peut la prendre dès que possible, le même jour. Le calendrier d'administration quotidien habituel de WELIREG<sup>®</sup> doit être repris le jour suivant. Il ne faut pas prendre de comprimé supplémentaire pour compenser la dose omise. Si des vomissements surviennent à tout moment après l'administration de WELIREG<sup>®</sup>, la dose ne doit pas être reprise. La dose suivante doit être prise le lendemain.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage avec WELIREG<sup>®</sup>. En cas de surdose soupçonnée, il faut envisager de suspendre le traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et d'instaurer des soins de soutien, si nécessaire. Une dose quotidienne totale de 240 mg (soit 120 mg deux fois par jour ou 240 mg une fois par jour) constitue la dose de WELIREG<sup>®</sup> la plus élevée ayant été étudiée sur le plan clinique. Les effets indésirables observés chez les patients qui ont reçu une dose supérieure à 120 mg une fois par jour étaient généralement semblables à ceux observés aux autres doses. Les effets toxiques limitant la dose comprenaient une hypoxie de grade 3 (120 mg deux fois par jour) et une thrombopénie de grade 4 (240 mg une fois par jour).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---|---|
| Orale                 | Comprimés à 40 mg / belzutifan                  | Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, laque d'aluminium FD & C bleu n° 2, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et talc. |

#### Description

Comprimés de WELIREG<sup>®</sup> à 40 mg : comprimé enrobé par film de couleur bleue, de forme ovale et portant l'inscription « 177 » sur un côté. Offerts en flacon de 90 comprimés avec un déshydratant et en plaquettes alvéolées de 90 comprimés (boîte grand format renfermant trois boîtes de 30 comprimés).

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets du médicament sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir après l'administration de WELIREG<sup>®</sup>, ce qui pourrait influencer sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Hématologique

### Anémie :

WELIREG® peut causer une anémie grave pouvant nécessiter une transfusion sanguine et le recours à un médicament stimulant l'érythropoïèse.

Il faut évaluer la présence d'une anémie avant d'instaurer le traitement avec WELIREG®, puis surveiller régulièrement son apparition tout au long du traitement. En cas d'apparition d'une anémie de grade 3, il faut suspendre le traitement avec WELIREG® et traiter l'anémie conformément à la pratique médicale courante jusqu'à ce qu'elle s'atténue et passe au grade 2 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose ou à raison d'une dose réduite. En cas d'anémie récurrente de grade 3, il faut envisager de cesser le traitement avec WELIREG®. Il faut suspendre le traitement avec WELIREG® en cas d'apparition d'une anémie de grade 4, puis le reprendre à raison d'une dose réduite ou le cesser définitivement en cas d'anémie récurrente de grade 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Dans une étude de phase I, on a trouvé un effet de base significatif ( $\leq 120$  g/L) concernant le risque d'anémie de grade 3 ou plus.

### Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

Dans une étude clinique (LITESPARK-004) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, une anémie a été signalée chez 55 patients (90,2 %). Une anémie de grade 3 est survenue chez 7 patients (11,5 %) [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une anémie, peu importe le grade, était de 30 jours (intervalle : 1 jour à 8,38 mois). Parmi les 14 patients qui ont été traités avec un médicament stimulant l'érythropoïèse, 5 ont reçu à la fois ce médicament et des transfusions sanguines, et 9 ont reçu seulement ce médicament.

L'innocuité des médicaments stimulant l'érythropoïèse pour le traitement de l'anémie chez les patients atteints de la maladie de VHL qui ont reçu WELIREG® n'a pas été établie. Des études contrôlées à répartition aléatoire menées auprès de patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie myélosuppressive en concomitance avec des médicaments stimulant l'érythropoïèse ont montré que ces substances augmentaient les risques de décès et de réactions cardiovasculaires graves en plus de réduire la survie sans progression de la maladie et/ou la survie globale. Pour en savoir plus, veuillez consulter les renseignements d'ordonnance des divers agents stimulant l'érythropoïèse.

### Adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé

Lors d'une étude clinique (LITESPARK-005) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR à un stade avancé, une anémie a été signalée chez 83 % des patients. Au total, 119 patients (32 %) ont présenté une anémie de grade 3 et 2 patients (0,5 %), une anémie de grade 4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une anémie était de 29 jours (intervalle : 1 jour à 28 mois). Parmi les patients ayant présenté une anémie, 22 % ont reçu seulement des transfusions sanguines, 20 % ont reçu seulement un médicament stimulant l'érythropoïèse et 14 % ont reçu à la fois des transfusions sanguines et un médicament stimulant l'érythropoïèse.

### Surveillance et tests de laboratoire

Il faut mesurer le taux de saturation en oxygène à l'aide de l'oxymétrie de pouls avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis l'évaluer de façon périodique tout au long du traitement. Certains patients peuvent présenter une hypoxie asymptomatique; les professionnels de la santé, à leur discrétion, peuvent demander aux patients de surveiller leur taux de saturation en oxygène à leur domicile.

Il faut évaluer la présence d'une anémie avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis surveiller régulièrement son apparition tout au long du traitement.

### Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de WELIREG<sup>®</sup> sur la fertilité chez l'humain. Les résultats obtenus chez les animaux indiquent que WELIREG<sup>®</sup> peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes aptes à procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le caractère réversible des effets sur la fertilité est inconnu. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel. Il faut discuter de la planification familiale avec les patients, au besoin.

- **Risque tératogène**

**Toxicité embryofœtale :**

Les résultats obtenus chez les animaux indiquent que WELIREG<sup>®</sup> peut être nocif pour le fœtus, et peut notamment entraîner une perte fœtale, chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). En raison du risque potentiel pour le fœtus, il faut recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive sans hormones hautement efficace durant leur traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et pendant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose. L'utilisation de WELIREG<sup>®</sup> peut réduire l'efficacité des contraceptifs non hormonaux (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il faut vérifier si les femmes aptes à procréer sont enceintes ou non avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>.

Il faut également recommander aux hommes dont les partenaires féminines sont aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant leur traitement avec WELIREG<sup>®</sup> et durant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### Respiratoire

**Hypoxie :**

WELIREG<sup>®</sup> peut causer une hypoxie grave pouvant nécessiter l'arrêt du traitement, une oxygénothérapie ou une hospitalisation.

Il faut mesurer le taux de saturation en oxygène à l'aide de l'oxymétrie de pouls avant d'instaurer le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>, puis l'évaluer de façon périodique tout au long du traitement. Certains patients peuvent présenter une hypoxie asymptomatique; les professionnels de la santé, à leur discrétion, peuvent demander aux patients de surveiller leur taux de saturation en oxygène à leur domicile. Dans le cas d'une hypoxie de grade 2, traitez conformément à la pratique médicale courante et envisagez de poursuivre ou de suspendre le traitement avec WELIREG<sup>®</sup>. Si l'on suspend le traitement, il convient de le reprendre à raison d'une dose réduite selon la sévérité de l'hypoxie. En cas d'hypoxie de grade 3, il faut suspendre le traitement avec WELIREG<sup>®</sup> jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse et traiter conformément à la pratique médicale courante. Il convient de le reprendre à raison d'une dose

réduite ou de le cesser selon la sévérité de l'hypoxie. En cas d'hypoxie récurrente, il faut cesser le traitement. En cas d'hypoxie de grade 4 ou d'hypoxie symptomatique récurrente, il faut cesser définitivement le traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Lors d'une étude clinique (LITESPARK-004) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, une hypoxie de grade 3 a été signalée chez un patient (1,6 %) [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Lors d'une étude clinique (LITESPARK-005) sur l'emploi de WELIREG® dans le traitement de patients atteints d'un AR à un stade avancé, une hypoxie a été signalée chez 15 % des patients. Au total, 38 patients (10 %) ont présenté une hypoxie de grade 3 et 1 patient (0,3 %), une hypoxie de grade 4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Parmi les patients ayant présenté une hypoxie, 70 % ont été traités par oxygénothérapie. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une hypoxie était de 1 mois (intervalle : 1 jour à 21 mois).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les résultats d'études menées chez les animaux indiquent que WELIREG® peut être nocif pour le fœtus, et peut notamment entraîner une perte fœtale, lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les risques associés au médicament ne peuvent toutefois pas être évalués en raison de l'absence de données sur l'utilisation de WELIREG® chez les femmes enceintes. Les femmes aptes à procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Le risque général approximatif d'anomalies congénitales majeures et d'avortement spontané dans la population faisant l'objet de l'indication est inconnu.

Pour plus de renseignements sur la contraception pour les femmes aptes à procréer ou les hommes, veuillez consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si WELIREG® ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et il n'existe aucune donnée quant à leurs effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. La prudence est de mise, puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant leur traitement avec WELIREG® et durant au moins une semaine après l'administration de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de WELIREG® n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucun ajustement de la posologie de WELIREG® n'est recommandé chez les personnes âgées (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'étude de phase II (LITESPARK-004) comptait deux (3,3 %) patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et âgés de 65 ans ou plus (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les études cliniques portant sur WELIREG® dans le traitement de patients atteints de la

maladie de VHL ne comprenaient pas un nombre de participants âgés de 65 ans et plus suffisamment élevé pour que l'on puisse déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes.

Parmi les patients atteints d'un AR à un stade avancé qui ont été traités avec WELIREG® dans le cadre de LITESPARK-005, 62 % avaient moins de 65 ans, 28 % avaient entre 65 et 74 ans, et 10 % avaient 75 ans et plus (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le traitement a été interrompu chez 53 % des patients âgés d'au moins 65 ans et chez 38 % des patients plus jeunes. La dose a été réduite chez 19 % des patients âgés d'au moins 65 ans et chez 11 % des patients plus jeunes. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes.

#### **7.1.5 Métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19**

Les patients qui sont soit des métaboliseurs lents de l'UGT2B17, soit des métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19 sont plus exposés au belzutifan, ce qui pourrait se traduire par une hausse de la fréquence et de la gravité des effets indésirables de WELIREG chez ces patients. Le nombre estimé de métaboliseurs lents de l'UGT2B17 ou de métaboliseurs lents tant du CYP2C19 que de l'UGT2B17 est plus élevé dans la population asiatique que dans les populations caucasienne et afro-américaine. Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables chez les patients qui sont soit des métaboliseurs lents de l'UGT2B17, soit des métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### **7.1.6 Hépatique/biliaire/pancréatique**

WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### **7.1.7 Insuffisance rénale**

WELIREG® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Insuffisance rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables d'importance clinique suivants sont abordés ailleurs dans la monographie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Anémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Hypoxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

### **Adénocarcinome rénal (AR) associé à la maladie de maladie de von Hippel-Lindau (VHL), hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp)**

L'innocuité de WELIREG® a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique (LITESPARK-004) ouverte de phase II menée auprès d'un seul groupe chez 61 patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et qui n'avaient pas besoin de subir d'intervention chirurgicale immédiate. Les patients admis à l'étude présentaient aussi d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, notamment des lésions pancréatiques, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et des hémangioblastomes de la rétine. Les patients étaient traités avec WELIREG® à 120 mg une fois par jour. La durée médiane d'exposition à WELIREG® était de 37,3 mois (intervalle : 1,9 à 46,1 mois), et 90 % des patients y ont été exposés 18 mois ou plus.

### *Effets indésirables survenus en cours de traitement*

Dans le cadre de LITESPARK-004 (étude pivot), un effet indésirable survenu en cours de traitement (EISCT) a été signalé par tous les 61 patients qui ont reçu WELIREG®. Les EISCT les plus fréquemment observés (fréquence de  $\geq 20\%$ ) dans le traitement avec WELIREG® étaient l'anémie (90,2 %), la fatigue (73,8 %), les maux de tête (47,5 %), les étourdissements (45,9 %), les nausées (39,3 %), la dyspnée (26,2 %), la myalgie (24,6 %), la constipation (23,0 %), l'arthralgie (21,3 %) et la vision floue (21,3 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus se sont produits chez 44,3 % des patients, dont des effets indésirables de grade 3, de grade 4 et de grade 5 observés chez 36,1 %, 4,9 % et 3,3 % des patients, respectivement. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient l'anémie (11,5 %), l'hypertension (9,8 %) et la fatigue (4,9 %). Trois (4,9 %) EISCT de grade 4 (embolie, décollement de la rétine et occlusion de la veine rétinienne) et deux (3,3 %) EISCT de grade 5 (tentative de suicide et toxicité à différents agents) se sont produits.

Des EISCT graves ont été signalés chez 29,5 % des patients; les seuls effets indésirables graves signalés chez plus d'un participant étaient l'hémorragie intracrânienne et l'embolie (chacun signalé chez 2 participants atteints d'un hémangioblastome du SNC associé à la maladie de VHL [3,3 %]).

Les EISCT menant à l'interruption du traitement les plus fréquemment signalés ( $\geq 3\%$ ) étaient la fatigue (11,5 %), les nausées (9,8 %), les maux de tête (6,6 %), les étourdissements (4,9 %), le syndrome pseudogrippal (4,9 %), les douleurs abdominales (3,3 %), l'anémie (3,3 %), la COVID-19 (3,3 %), l'hémorragie intracrânienne (3,3 %), la syncope (3,3 %) et les vomissements (3,3 %).

Les EISCT les plus fréquents qui ont entraîné une réduction de la dose de WELIREG® étaient la fatigue (8,2 %) et l'anémie (3,3 %). Aucun autre effet indésirable menant à une réduction de la dose n'a été signalé par plus d'un patient.

Les EISCT ont entraîné des arrêts définitifs du traitement avec WELIREG® chez quatre patients (6,6 %) (étourdissements de grade 1, hémorragie intracrânienne de grade 2, toxicité à différents agents de grade 5 et tentative de suicide de grade 5).

### **Adénocarcinome rénal (AR) à la suite de traitements au moyen d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et d'agents antiangiogéniques**

L'innocuité de WELIREG® a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique (LITESPARK-005) ouverte de phase III contrôlée par comparateur actif menée auprès de 732 patients atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé et dont la maladie a progressé après qu'ils aient préalablement reçu un agent anti-PD-1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée) ou anti-PD-L1 (ligand 1 de mort cellulaire programmée) et un agent ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (ou VEGF, de l'anglais *vascular endothelial growth factor*). Les patients étaient traités avec WELIREG® à 120 mg (n = 372) ou l'évérolimus à 10 mg (n = 360) par voie orale une fois par jour. La durée médiane d'exposition à WELIREG® était de 7,6 mois (intervalle : 0,1 à 36 mois) et la durée médiane d'exposition à l'évérolimus était de 3,9 mois (intervalle : 0 à 33 mois).

### *Effets indésirables survenus en cours de traitement*

Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) le plus fréquemment observés (fréquence de  $\geq 20\%$ ) dans le groupe de traitement avec WELIREG® étaient l'anémie (83 %), la fatigue (46 %), la douleur musculosquelettique (38 %) et l'œdème (20 %).

Des EISCT graves se sont produits chez 42 % des patients traités avec WELIREG® et chez 38 % des participants qui ont reçu l'évérolimus. Les effets indésirables graves, observés chez au moins 2 % des patients et signalés plus fréquemment dans le groupe WELIREG® que dans le groupe évérolimus, étaient l'hypoxie (7,5 % vs 0 %), l'anémie (5,4 % vs 2,2 %), la pneumonie (4,8 % vs 5,6 %) et l'hémorragie (3,0 % vs 0,6 %).

Les EISCT ont entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 6 % des patients traités avec WELIREG® et chez 15 % de ceux traités avec l'évérolimus. L'EISCT le plus fréquemment signalé ayant mené à un arrêt définitif dans le groupe WELIREG® comparativement au groupe évérolimus était l'hypoxie (0,8 % vs 0,0 %).

Des EISCT menant à l'interruption du traitement avec WELIREG® se sont produits chez 44 % des patients. Les EISCT les plus fréquents ayant nécessité une interruption du traitement chez ≥ 1 % des patients du groupe WELIREG® étaient l'anémie (9 %), l'hypoxie (5,6 %), la COVID-19 (5,1 %), la fatigue (3,2 %), la pneumonie (2,7 %), la diarrhée (2,2 %), l'hémorragie (2,2 %), les étourdissements (1,9 %), la dyspnée (1,9 %), l'épanchement pleural (1,9 %), les nausées (1,3 %), la pyrexie (1,3 %), la compression de la moelle épinière (1,1 %), la douleur abdominale (1,1 %) et l'éruption cutanée (1,1 %). Une interruption du traitement a été observée chez 26 % (13/51) des patients de la population asiatique comparativement à 22 % (64/294) de ceux de la population caucasienne (voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les EISCT ont entraîné une réduction de la dose de WELIREG® chez 14 % des patients. Les EISCT menant à une réduction de la dose le plus fréquemment signalés (≥ 1 %) dans le groupe WELIREG® étaient l'hypoxie (5,6 %), l'anémie (3 %) et la fatigue (1,1 %).

Une réduction de la dose a été observée chez 24 % (12/51) des patients de la population asiatique par rapport à 10 % (30/294) de ceux de la population caucasienne (voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **Cas d'adénocarcinome rénal (AR) associé à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp)**

L'innocuité de WELIREG® a été évaluée chez la totalité des 61 patients inscrits à l'étude clinique pivot de phase II (LITESPARK-004) menée dans un seul groupe et atteints d'un AR non métastatique associé à la maladie de VHL qui ont reçu au moins une dose de 120 mg de WELIREG® en monothérapie. Dans le cadre de LITESPARK-004, la durée médiane d'exposition a été de 37,3 mois (intervalle : 1,9 à 46,1 mois). L'âge médian était de 41 ans (intervalle : 19 à 66 ans), et 3,3 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Les effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez au moins 10 % des patients sont énumérés au tableau 3.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 10 % des patients traités avec WELIREG® (LITSPARK-004)**

|  | <b>WELIREG®</b>                  |                                |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
|  | <b>N = 61</b>                    |                                |
|  | <b>Tous les grades<br/>n (%)</b> | <b>Grades 3 et 4<br/>n (%)</b> |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>     |                                  |                                |
| Anémie   | 55 (90)                          | 7 (11)                         |
| <b>Affections oculaires</b>                                    |                                  |                                |
| Déficience visuelle <sup>†</sup>                               | 17 (28)                          | 2 (3)                          |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |                                  |                                |
| Nausées  | 24 (39)                          | 0                              |
| Constipation   | 14 (23)                          | 0                              |
| Douleur abdominale <sup>‡</sup>                                | 14 (23)                          | 0                              |
| Diarrhée   | 11 (18)                          | 1 (2)                          |
| Vomissements   | 7 (11)                           | 0                              |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                                  |                                |
| Fatigue <sup>§</sup>   | 46 (75)                          | 3 (5)                          |
| Œdème périphérique   | 9 (15)                           | 0                              |
| <b>Infections</b>  |                                  |                                |
| COVID-19 <sup>a</sup>  | 8 (13)                           | 1 (2)                          |
| Infection des voies respiratoires supérieures <sup>¶</sup>     | 14 (23)                          | 0                              |
| Infection urinaire   | 8 (13)                           | 1 (2)                          |
| <b>Investigations</b>  |                                  |                                |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase                     | 12 (20)                          | 0                              |
| Gain de poids  | 10 (16)                          | 1 (2)                          |
| Augmentation de l'aspartate aminotransférase                   | 7 (11)                           | 0                              |
| Augmentation de la créatininémie                               | 7 (11)                           | 0                              |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>  |                                  |                                |
| Arthralgie   | 13 (21)                          | 0                              |
| Dorsalgie  | 11 (18)                          | 0                              |
| Myalgie  | 15 (25)                          | 1 (2)                          |
| Spasmes musculaires  | 7 (11)                           | 0                              |
| <b>Affections du système nerveux</b>                           |                                  |                                |
| Maux de tête <sup>#</sup>                                      | 30 (49)                          | 0                              |
| Étourdissements <sup>p</sup>                                   | 28 (46)                          | 0                              |
| Trouble de l'attention   | 8 (13)                           | 0                              |
| <b>Affections psychiatriques</b>                               |                                  |                                |
| Insomnie   | 9 (15)                           | 0                              |
| Anxiété  | 7 (11)                           | 0                              |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>  |                                  |                                |
| Dyspnée  | 16 (26)                          | 1 (2)                          |
| Toux   | 7 (11)                           | 0                              |
| <b>Affections vasculaires</b>                                  |                                  |                                |
| Hypertension   | 9 (15)                           | 6 (10)                         |

<sup>†</sup> Notamment déficience visuelle, vision floue, occlusion de la veine rétinienne et décollement de la rétine

‡ Notamment inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen et douleur dans le bas de l'abdomen

§ Notamment fatigue et asthénie

¶ Notamment bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures

# Notamment maux de tête et migraine

Ⓟ Notamment étourdissement et vertige

ª Notamment COVID-19, pneumonie causée par la COVID-19 et syndrome post-COVID-19

Dans le cadre d'une étude clinique (LITESPARK-004) visant à évaluer WELIREG® pour le traitement des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL, on a observé une hypoxie de grade 3 chez un patient (1,6 %). Ce cas d'hypoxie s'est produit dans les deux premiers mois suivant l'instauration du traitement chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire restrictive non diagnostiquée et asymptomatique. Ce patient n'a pas reçu d'oxygène supplémentaire et a été pris en charge avec une réduction de dose pour passer à 80 mg une fois par jour sans récurrence d'hypoxie. Dans une autre étude clinique (étude 001) visant à évaluer le traitement de tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL en administrant la même dose de WELIREG®, on a observé une hypoxie chez 18 patients (31 %), et une hypoxie de grade 3 chez 12 patients (20,7 %).

#### **Adénocarcinome rénal (AR) à la suite de traitements au moyen d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et d'agents antiangiogéniques**

Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) le plus fréquemment observés (fréquence de ≥ 10 %) dans le groupe de traitement avec WELIREG® dans le cadre de l'étude LITESPARK-005 sont énumérés dans le tableau 4.

**Tableau 4 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 10 % des patients traités avec WELIREG® dans le cadre de LITESPARK-005**

|  | WELIREG®<br>n = 372      |                        | Évérolimus<br>n = 360    |                        |
|--|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
|  | Tous les grades<br>n (%) | Grades 3 et 4<br>n (%) | Tous les grades<br>n (%) | Grades 3 et 4<br>n (%) |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>     |                          |                        |                          |                        |
| Anémie*  | 309 (83)                 | 121 (33)               | 205 (57)                 | 65 (18)                |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |                          |                        |                          |                        |
| Nausées  | 67 (18)                  | 2 (1)                  | 41 (11)                  | 1 (0)                  |
| Constipation   | 62 (17)                  | 0 (0)                  | 29 (8)                   | 0 (0)                  |
| Vomissements   | 48 (13)                  | 3 (1)                  | 32 (9)                   | 3 (1)                  |
| Diarrhéeª  | 45 (12)                  | 5 (1)                  | 71 (20)                  | 6 (2)                  |
| Douleur abdominaleè  | 40 (11)                  | 4 (1)                  | 30 (8)                   | 1 (0)                  |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                          |                        |                          |                        |
| Fatigue§   | 171 (46)                 | 13 (3)                 | 151 (42)                 | 17 (5)                 |
| Œdème¶   | 76 (20)                  | 2 (1)                  | 83 (21)                  | 2 (1)                  |

|   | <b>WELIREG®</b><br>n = 372 |         | <b>Évérolimus</b><br>n = 360 |        |
|---|----------------------------|---------|------------------------------|--------|
| <b>Infections et infestations</b>                             |                            |         |                              |        |
| COVID-19  | 41 (11)                    | 7 (2)   | 42 (12)                      | 17 (5) |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>             |                            |         |                              |        |
| Diminution de l'appétit                                       | 54 (15)                    | 4 (1)   | 57 (16)                      | 0 (0)  |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> |                            |         |                              |        |
| Douleur musculosquelettique <sup>p</sup>                      | 140 (38)                   | 6 (2)   | 103 (29)                     | 8 (2)  |
| <b>Affections du système nerveux</b>                          |                            |         |                              |        |
| Étourdissements <sup>a</sup>                                  | 51 (14)                    | 0 (0)   | 9 (3)                        | 0 (0)  |
| Maux de tête <sup>e</sup>                                     | 46 (12)                    | 2 (1)   | 27 (8)                       | 1 (0)  |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                            |         |                              |        |
| Dyspnée <sup>d</sup>  | 63 (17)                    | 6 (2)   | 59 (16)                      | 10 (3) |
| Hypoxie   | 54 (15)                    | 39 (11) | 4 (1)                        | 4 (1)  |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                            |         |                              |        |
| Hémorragie <sup>β</sup>                                       | 39 (10)                    | 10 (3)  | 39 (11)                      | 2 (1)  |

\* Notamment anémie et diminution du taux d'hémoglobine

† Notamment diarrhée, colite et entérocolite

‡ Notamment douleur abdominale, douleur dans le bas de l'abdomen et douleur dans le haut de l'abdomen, inconfort abdominal, malaise épigastrique et douleur gastro-intestinale

§ Notamment fatigue, asthénie et léthargie

¶ Notamment œdème périphérique, œdème du visage, œdème généralisé, œdème, œdème périorbitaire, œdème palpébral, œdème localisé, œdème des organes génitaux, œdème oculaire et enflure

# Notamment COVID-19 et pneumonie causée par la COVID-19

<sup>p</sup> Notamment douleur musculosquelettique thoracique, dorsalgie, douleur osseuse, douleur aux extrémités, rachialgie, arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque, douleur cervicale, arthrite, malaise musculosquelettique et raideur musculosquelettique

<sup>a</sup> Notamment étourdissement et vertige

<sup>e</sup> Notamment maux de tête et migraine

<sup>d</sup> Notamment dyspnée et dyspnée à l'effort

<sup>β</sup> Notamment hématurie, hémoptysie, épistaxis, saignement gingival, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, hémorragie rectale, hémorragie digestive haute, hémorragie cérébrale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragie anale, hémorragie intra-abdominale, hémorragie péricardique, hémorragie pulmonaire et hémorragie du vitré

Grades établis selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute (NCI), version 5.0.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### **Cas d'adénocarcinome rénal (AR) associé à la maladie de maladie de von Hippel-Lindau (VHL), d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp)**

Voici une liste de termes désignant des effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence de  $\geq 1\%$  et de  $< 10\%$  dans LITESPARK-004.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : hypotransferrinémie, lymphadénopathie

**Affections cardiaques** : bradycardie sinusale, épanchement péricardique, tachycardie sinusale, angine de poitrine, dissection d'une artère coronaire, dysfonctionnement du ventricule gauche, tachycardie, palpitations, hypertrophie atriale

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes, douleur à l'oreille externe, douleur auriculaire, dysfonction de la trompe d'Eustache, production excessive de cérumen, hypoacousie, épanchement dans la région mastoïdienne, épanchement dans l'oreille moyenne, gêne à l'oreille, inflammation de l'oreille externe, inflammation de l'oreille moyenne

**Affections endocriniennes** : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne

**Affections oculaires** : sécheresse oculaire, larmoiement accru, diplopie, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, photophobie, corps flottants vitréens, blépharite, myopie, gêne oculaire, œdème périorbitaire, presbytie, hémorragie rétinienne, trouble vasculaire rétinien, douleur oculaire, hémorragie du vitré

**Affections gastro-intestinales** : stomatite, distension abdominale, gastrite, douleur buccale, ulcère aphteux, colite, kyste buccal, sécheresse buccale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorragie hémorroïdaire, hémorroïdes, œdème des lèvres

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique non cardiaque, frissons, malaise, trouble de la démarche, complication associée au dispositif, œdème localisé, interaction médicamenteuse, sensation anormale, œdème généralisé, enflure périphérique, sensation de corps étranger, intolérance à la chaleur, gêne thoracique, douleur, nodule, pyrexie, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal

**Affections hépatobiliaires** : colique biliaire

**Affections du système immunitaire** : allergies saisonnières, allergie au produit de contraste, hypersensibilité, réaction anaphylactique

**Infections et infestations** : conjonctivite, otite moyenne, grippe, cystite, diverticulite, rhinite, infection virale, orgelet, zona, teigne du corps, infection à *Borrelia*, infection oculaire, folliculite, gastro-entérite virale, infection par *Helicobacter*, réactivation du virus de l'herpès (herpès simplex), infection unguéale, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires, infection scrotale, amygdalite streptococcique, infection à entérocoques des voies urinaires, cellulite, otite moyenne chronique, pneumonie, éruption cutanée pustuleuse

**Lésions, intoxications et complications d'interventions** : chute, contusion, piqûre d'arthropode, exposition à des maladies transmissibles, blessure au visage, douleur au site d'incision, déchirure musculaire, complications associées à une intervention oculaire, fracture des côtes, lacération cutanée, brûlure thermique, toxicité à différents agents, entorse d'un ligament, douleur lors d'une intervention, fracture rachidienne

**Investigations** : diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du taux sanguin de cholestérol, diminution du nombre de réticulocytes, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux sanguin de bilirubine, augmentation du taux d'amylase, diminution du fer sanguin, augmentation de la concentration d'adrénaline, diminution du débit de filtration glomérulaire, présence de nitrites dans

les urines, augmentation de la pression systolique au ventricule droit, perte de poids, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du taux de lipase, résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, hyperglycémie, hypermagnésémie, hypoglycémie, déshydratation, hyperkaliémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, carence en vitamine D, hypokaliémie, diabète sucré, carence en fer

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur cervicale, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, douleur musculosquelettique, douleur à la mâchoire, épanchement articulaire, douleur au flanc, douleur aux extrémités

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées** : cancer de la vulve, cancer du poumon non à petites cellules

**Affections du système nerveux** : dysgueusie, syncope, tremblement, hyperesthésie, hypoesthésie, neuropathie sensorielle périphérique, somnolence, présyncope, baisse du niveau de conscience, convulsion, trouble cognitif, dysesthésie, troubles de la mémoire, hémorragie intracrânienne, perte de conscience, névralgie, sciatique, paresthésie, aphasie, dysarthrie, hémiparésie, paralysie du nerf sciatique poplité externe, syndrome des jambes sans repos

**Problèmes de produit** : perturbations liées au dispositif

**Affections psychiatriques** : humeur dépressive, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, dépression, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, hallucinations hypnopompiques, tentative de suicide

**Affections du rein et des voies urinaires** : pollakiurie, urgence mictionnelle, douleur dans la région rénale, atteinte rénale aiguë, nycturie, hématurie, incontinence urinaire, spasmes de la vessie, néphrolithiase, diminution du débit d'urine

**Affections des organes de reproduction et du sein** : douleur pelvienne, dysménorrhée, symptômes ménopausiques, lésion vaginale, sécheresse vulvo-vaginale, azoospermie, saignement menstruel abondant, saignement utérin anormal, masse du sein, dysfonctionnement érectile, gynécomastie, règles irrégulières, kyste de l'ovaire, atrophie testiculaire

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : syndrome de toux provenant des voies aériennes supérieures, hypoxie, dysphonie, épistaxis, hypertrophie des amygdales, douleur oropharyngée, congestion nasale, rhinite allergique

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée, ulcère de décubitus, dermatite acnéiforme, trouble cutané, exfoliation de la peau, alopecie, ampoule, dermatite de contact, éruption cutanéomuqueuse, strie unguéale, onycholyse, éruption prurigineuse, décoloration de la peau, odeur corporelle anormale, trouble des glandes sudoripares, urticaire, xérodémie, sécheresse de la peau, pétéchie

**Actes médicaux et chirurgicaux** : cholécystectomie

**Affections vasculaires** : hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur, embolie

### **Adénocarcinome rénal (AR) à la suite de traitements au moyen d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et d'agents antiangiogéniques**

Voici une liste de termes désignant des effets indésirables survenus en cours de traitement avec WELIREG® à une fréquence de  $\geq 1\%$  et de  $< 10\%$  dans LITESPARK-005. Les EISCT pertinents sur le plan clinique (différence de plus de  $5\%$  entre les groupes) ont été répertoriés selon leur fréquence observée dans les groupes de traitement.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : thrombopénie, neutropénie

**Affections cardiaques** : palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes, vertiges

**Affections endocriniennes :** hypothyroïdie

**Affections oculaires :** déficience visuelle (7,5 % dans le groupe WELIREG vs 1,7 % dans le groupe évérolimus; ce qui inclut : vision floue, cataracte, baisse de l'acuité visuelle, troubles visuels, décollement rétinien), sécheresse oculaire

**Affections gastro-intestinales :** stomatite, distension abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, douleur buccale

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** pyrexie, douleur thoracique, malaise, gêne thoracique, maladie pseudogrippale, œdème périphérique, douleur, xérose, frissons

**Investigations :** gain de poids (5,9 % dans le groupe WELIREG vs 0,8 % dans le groupe évérolimus), perte de poids

**Infections et infestations :** pneumonie (ce qui inclut : pneumonie, pneumonie atypique et infection des voies respiratoires inférieures), infection urinaire, zona, infection des voies respiratoires supérieures, infection, rhinopharyngite

**Lésions, intoxications et complications d'interventions :** chute, fracture rachidienne par compression

**Affections hépatobiliaires :** hypertransaminasémie

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** acidose, diabète sucré

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur au flanc, douleur à l'aîne, enflure des articulations, arthrose, syndrome de la coiffe des rotateurs

**Affections du système nerveux :** paresthésie, neuropathie périphérique, convulsions, compression de la moelle épinière, tremblements, hémiparésie, trouble de la mémoire, somnolence, syncope

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :** douleur cancéreuse, douleur tumorale

**Affections psychiatriques :** insomnie, anxiété, état confusionnel, dépression, irritabilité

**Affections du rein et des voies urinaires :** protéinurie, dysurie, pollakiurie, insuffisance rénale, rétention urinaire

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** toux, épanchement pleural, embolie pulmonaire, dysphonie, congestion nasale, syndrome d'apnée du sommeil

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit, sécheresse de la peau, érythrodysesthésie palmoplantaire, hyperhidrose, ulcère cutané

**Affections vasculaires :** hypertension, hypotension

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

**Conclusions de l'étude clinique :**

**Cas d'adénocarcinome rénal (AR) associé à la maladie de maladie de von Hippel-Lindau (VHL), d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp)**

Le tableau 5 présente les résultats de laboratoire anormaux pertinents sur le plan clinique.

**Tableau 5 – Aggravation de certaines anomalies dans les résultats d’analyse de laboratoire (> 10 %) par rapport aux valeurs initiales chez des patients qui ont reçu WELIREG® dans LITESPARK-004**

| Anomalies observées dans les résultats d’analyse de laboratoire*                    | WELIREG®<br>(N = 61) |                      |
|---|----------------------|----------------------|
|   | Grades 1 à 4<br>(%)  | Grades 3 et 4<br>(%) |
| <b>Biochimiques</b>   |                      |                      |
| Augmentation de la créatinine   | 67                   | 0                    |
| Augmentation du taux de glucose   | 56                   | 7                    |
| Augmentation du taux de potassium   | 13                   | 0                    |
| Augmentation du taux d’ALAT   | 21                   | 0                    |
| Augmentation du taux d’ASAT   | 18                   | 0                    |
| Diminution de la calcémie (corrigée)  | 11                   | 0                    |
| Diminution de la phosphatémie   | 11                   | 2                    |
| Augmentation du taux de magnésium   | 31                   | 2                    |
| Augmentation du taux de sodium  | 11                   | 0                    |
| <b>Hématologiques</b>   |                      |                      |
| Diminution du taux d’hémoglobine  | 93                   | 10                   |
| Diminution du nombre de leucocytes  | 13                   | 0                    |
| Diminution du nombre de plaquettes  | 11                   | 0                    |
| Diminution du nombre de lymphocytes<br>(diminution de la numération de lymphocytes) | 38                   | 2                    |

\* Le dénominateur utilisé pour calculer le taux est basé sur tous les patients de la population dans l’analyse de l’innocuité.

**Adénocarcinome rénal (AR) à la suite de traitements au moyen d’inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et d’agents antiangiogéniques**

Le tableau 6 présente les anomalies observées dans les résultats d’analyse de laboratoire pertinentes sur le plan clinique (aggravation par rapport aux valeurs initiales dans  $\geq 20\%$  des cas) chez les patients ayant reçu WELIREG® dans le cadre de LITESPARK-005.

**Tableau 6 – Aggravation de certaines anomalies dans les résultats d’analyse de laboratoire ( $\geq 20\%$ ) par rapport aux valeurs initiales chez des patients qui ont reçu WELIREG® dans LITESPARK-005**

| Analyse de laboratoire*           | WELIREG®                          |                    | Évérolimus                        |                    |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                                   | Tous les grades <sup>†</sup><br>% | Grades 3 et 4<br>% | Tous les grades <sup>†</sup><br>% | Grades 3 et 4<br>% |
| <b>Biochimie</b>                  |                                   |                    |                                   |                    |
| Augmentation de la créatinine     | 35,2                              | 1,9                | 43,9                              | 3,4                |
| Augmentation du taux d’ALAT       | 34,3                              | 3,0                | 40,5                              | 1,1                |
| Diminution de l’albumine          | 20,8                              | 1,1                | 24,2                              | 0,6                |
| Diminution du taux de sodium      | 33,2                              | 1,4                | 36,9                              | 0,6                |
| Augmentation du taux de potassium | 31,3                              | 3,0                | 20,6                              | 2,8                |
| Augmentation du taux d’ASAT       | 29,4                              | 3,0                | 38,4                              | 2,0                |
| Diminution de la calcémie         | 24,2                              | 1,1                | 45,4                              | 3,1                |
| Diminution du taux de glucose     | 22,4                              | 1,1                | 18,9                              | 1,1                |
| <b>Hématologiques</b>             |                                   |                    |                                   |                    |

|                                     |      |      |      |      |
|-------------------------------------|------|------|------|------|
| Diminution du taux d'hémoglobine    | 88,0 | 28,3 | 76,1 | 17,1 |
| Diminution du nombre de lymphocytes | 35,7 | 7,8  | 53,0 | 19,7 |

La fréquence de chaque résultat est fondée sur le nombre de patients pour qui l'on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : WELIREG® (intervalle : 361 à 367 patients) et évérolimus (intervalle : 351 à 356 patients)

† Selon la version 5.0 du NCI CTCAE

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Sans objet.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* et pharmacogénomiques indiquent que WELIREG® est métabolisé par l'UGT2B17 et par le CYP2C19.

#### *Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses*

WELIREG® est un substrat de l'UGT2B17, du CYP2C19 et du CYP3A4. WELIREG® n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4). WELIREG® est un faible substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3. WELIREG® n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou du CYP2B6; cependant, il est un inducteur modéré du CYP3A4. WELIREG® n'inhibe pas les transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE1, mais inhibe le transporteur MATE2K. L'inhibition du transporteur OCT1 ne peut être exclue.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effets de WELIREG® sur d'autres médicaments

##### Substrats sensibles du CYP3A4

L'administration de WELIREG® avec des substrats du CYP3A4 entraîne une diminution des concentrations de ces derniers (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), avec pour conséquence une réduction possible de leur efficacité. Il se peut que cette diminution soit plus prononcée chez les patients qui sont des métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19 (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Éviter l'administration concomitante de WELIREG® et de substrats sensibles du CYP3A4 pour lesquels des réductions minimales de concentration peuvent entraîner des échecs thérapeutiques du substrat. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, augmenter la posologie du substrat sensible du CYP3A4 conformément aux renseignements d'ordonnance du produit.

##### Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de WELIREG® et de contraceptifs hormonaux peut entraîner une réduction de l'efficacité de ces derniers ou un risque accru de métrorragie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## Effets d'autres médicaments sur WELIREG®

### Inhibiteurs de l'UGT2B17 ou du CYP2C19

L'administration concomitante de WELIREG® et d'inhibiteurs de l'UGT2B17 ou du CYP2C19 entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique au belzutifan (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), ce qui pourrait accroître la fréquence et la gravité des effets indésirables de WELIREG®. Il faut surveiller la manifestation de signes et de symptômes d'anémie ou d'hypoxie et réduire la dose de WELIREG® selon les recommandations (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Un repas riche en matières grasses et en calories prolonge le  $T_{max}$  de WELIREG®, mais n'a pas d'effet clinique significatif sur l'exposition (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)). Aucune interaction avec d'autres aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le belzutifan est un inhibiteur du facteur induit par l'hypoxie 2 alpha (HIF-2 $\alpha$ ), un facteur de transcription qui joue un rôle dans la détection de l'oxygène en régulant les gènes qui favorisent l'adaptation à l'hypoxie. Sous des taux d'oxygène normaux, la protéine VHL cible le HIF-2 $\alpha$  pour la dégradation dans le système ubiquitine-protéasome. Le manque de protéine VHL fonctionnelle entraîne la stabilisation et l'accumulation du HIF-2 $\alpha$ . Après la stabilisation, le facteur de transcription HIF-2 $\alpha$  intègre le noyau par translocation et interagit avec le facteur induit par l'hypoxie 1 bêta (HIF-1 $\beta$ ) pour former un complexe transcriptionnel qui régule l'expression des gènes en aval, dont des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le belzutifan se lie au HIF-2 $\alpha$  et, sous des conditions d'hypoxie ou de détérioration de la fonction de la protéine VHL, bloque l'interaction du HIF-2 $\alpha$  et du HIF-1 $\beta$ , entraînant une réduction de l'expression des gènes cibles du HIF-1 $\beta$ . *In vivo*, le belzutifan a exercé une activité antitumorale dans des modèles de xénogreffe d'adénocarcinome rénal chez la souris.

### 10.2 Pharmacodynamie

Le traitement avec WELIREG® chez des patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL et chez des patients qui présentaient des tumeurs solides à un stade avancé non associées à la maladie de VHL a entraîné une réduction de la concentration plasmatique d'érythropoïétine (EPO) qui s'est avérée proportionnelle à la dose et à l'exposition lors de l'administration de doses allant jusqu'à 120 mg une fois par jour. La suppression maximale de la concentration d'EPO a été observée après 2 semaines de traitement (diminution moyenne d'environ 60 % par rapport aux valeurs initiales). La concentration moyenne d'EPO observée chez les patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL est graduellement revenue à son niveau initial après 12 semaines de traitement. La fréquence d'anémie de grade 3 a augmenté avec l'exposition accrue chez les patients dont la valeur initiale du taux d'hémoglobine était plus petite que 120 g/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée (120 mg une fois par jour) de WELIREG<sup>®</sup>, aucun effet pertinent sur le plan clinique n'a été observé sur l'intervalle QTc. D'après les modèles concentration-QTc de l'étude LITESPARK-004, la variation moyenne prévue par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTcF était de 2,6 ms (IC à 90 % : 0,67 à 4,43) pour la dose de 120 mg une fois par jour (moyenne géométrique de la C<sub>max</sub> de 1,39 mcg/mL). Ces résultats étaient conformes avec l'analyse par point d'évaluation qui montre la moyenne de l'intervalle QTcF entre -5,3 ms à la semaine 9, avant l'administration de la dose, et à 5,7 ms à la semaine 1, deux heures après l'administration de la dose. La limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % pour l'intervalle QTcF était sous 10 ms à tous les points d'évaluation.

### Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19

WELIREG<sup>®</sup> est principalement métabolisé par l'UGT2B17 et le CYP2C19. On prévoit que l'exposition à WELIREG<sup>®</sup> des patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 devrait être 2,7 fois plus élevée (ASC<sub>0-24 h</sub> à l'état d'équilibre) que chez des métaboliseurs rapides de l'UGT2B17 et des métaboliseurs rapides/intermédiaires du CYP2C19 en ce qui concerne la dose recommandée. On s'attend également à ce que l'exposition à WELIREG<sup>®</sup> des patients qui sont des métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19 soit 3,3 fois plus élevée (ASC<sub>0-24 h</sub> à l'état d'équilibre) que chez des métaboliseurs rapides de l'UGT2B17 et des métaboliseurs rapides/intermédiaires du CYP2C19 en ce qui concerne la dose recommandée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé, mais une surveillance étroite est préconisée (voir [7.1.5 Métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et du CYP2C19](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Selon les bases de données pharmacogénomiques accessibles au public, les Asiatiques affichent la fréquence estimative la plus élevée des métaboliseurs lents de l'UGT2B17 et des métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19, par rapport aux autres groupes raciaux.

Selon les bases de données pharmacogénomiques accessibles au public, la fréquence estimative des métaboliseurs lents du CYP2C19 et de l'UGT2B17 chez certaines populations est décrite ci-dessous :

*Métaboliseurs lents de l'UGT2B17* : 15 % des Blancs, 11 % des Latino-Américains, 6 % des Afro-Américains, 38 % des Asiatiques du Sud et 70 % des Asiatiques de l'Est

*Métaboliseurs lents du CYP2C19* : 2 % des Blancs, 1 % des Latino-Américains, 5 % des Afro-Américains, 8 % des Asiatiques du Sud et 13 % des Asiatiques de l'Est

*Métaboliseurs lents tant de l'UGT2B17 que du CYP2C19* : 0,3 % des Blancs, 0,1 % des Latino-Américains, 0,3 % des Afro-Américains, 3 % des Asiatiques du Sud et 9 % des Asiatiques de l'Est

### **10.3 Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du belzutifan sont similaires chez les patients en santé et chez ceux atteints de tumeurs solides, y compris un AR à un stade avancé. La C<sub>max</sub> et l'ASC ont augmenté de façon proportionnelle dans l'intervalle de doses variant de 20 mg à 120 mg.

**Tableau 7 – Paramètres de l'état d'équilibre estimés à l'aide du modèle pharmacocinétique de population**

|  | C <sub>max</sub><br>(mcg/mL) | ASC <sub>0-24 h</sub><br>(mcg•h/mL) |
|--|------------------------------|-------------------------------------|
| Moyenne géométrique estimée à l'état d'équilibre (% de CV) | 1,5 (46 %)                   | 20,8 (64 %)                         |

## Absorption

La concentration plasmatique maximale de WELIREG® a été atteinte 1 ou 2 heures après l'administration d'une dose de 120 mg par voie orale ( $T_{max}$  médian).

Un repas riche en matières grasses et en calories a prolongé le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale de WELIREG® d'environ 2 heures et n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur la  $C_{max}$  (diminution de 24 %) ou sur l'ASC. Par conséquent, WELIREG® peut être pris avec ou sans aliments.

## Distribution :

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen (CV en %) est de 120 L (28,5 %). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de WELIREG® est de 45 %. Le rapport entre les concentrations sanguines et plasmatiques de WELIREG® est de 0,88.

## Métabolisme :

WELIREG® est principalement métabolisé par l'UGT2B17 et par le CYP2C19 ainsi que par le CYP3A4, dans une moindre mesure. Le glucuroconjugué de WELIREG®, un métabolite humain principal, n'inhibe pas le HIF-2 $\alpha$  et a un faible risque de causer des interactions médicamenteuses. Tant l'UGT2B17 que le CYP2C19 présentent des polymorphismes génétiques (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

## Élimination

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance moyenne (CV en %) est de 5,89 L/h (60,6 %) et la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 14 heures.

## Excrétion

Après l'administration par voie orale d'une dose radiomarquée de belzutifan à des sujets en santé, environ 49,6 % de la dose a été excrété dans l'urine et 51,7 %, dans les fèces (principalement en métabolites inactifs). Environ 6 % de la dose a été récupéré dans l'urine sous forme de molécule mère.

## Populations et états pathologiques particuliers

D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, l'âge (19 à 84 ans), le sexe, l'origine ethnique, le poids corporel (42 kg à 166 kg), les aliments, l'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale  $\leq$  limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST]  $>$  LSN ou bilirubine totale  $>$  1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) n'ont pas d'effet significatif sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de WELIREG®. Des différences d'exposition d'une race à l'autre sont possibles en raison des fréquences variables des enzymes métabolisantes, de l'UGT2B17 et du CYP2C19.

- **Sexe** : Selon l'analyse pharmacocinétique de population (n = 807), l'exposition à WELIREG® ( $ASC_{0-24\text{ h}}$  à l'état d'équilibre) était 1,6 fois plus élevée chez les femmes (n = 278) que chez les hommes (n = 529).
- **Race** : Selon l'analyse pharmacocinétique de population (n = 807), l'exposition à WELIREG® ( $ASC_{0-24\text{ h}}$  à l'état d'équilibre) était 2,3 fois plus élevée chez les patients asiatiques (n = 118) que chez les patients de race blanche (n = 611). Cette différence d'exposition d'une race à l'autre peut être attribuable à des fréquences variables des enzymes métabolisantes, de l'UGT2B17 et du CYP2C19 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Enfants** : Aucune étude n'a été réalisée avec WELIREG® chez les enfants.
- **Personnes âgées** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, l'âge (19 à 84 ans) n'a pas d'effet significatif sur le plan clinique sur les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG®.
- **Insuffisance rénale** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucune augmentation pertinente de l'exposition (ASC) estimée n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> estimé selon l'équation MDRD) ou modérée (DFGe 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> estimé selon l'équation MDRD) par rapport aux valeurs normales (déterminée par le DFGe). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance hépatique** : D'après les modélisations pharmacocinétiques de population, aucune augmentation pertinente de l'exposition (ASC) estimée n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 x LSN et tout taux d'AST) par rapport aux valeurs normales. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les propriétés pharmacocinétiques de WELIREG® n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Polymorphisme génétique de l'UGT2B17 et du CYP2C19** : WELIREG® est principalement métabolisé par l'UGT2B17 et le CYP2C19. On considère que les métaboliseurs lents sont des personnes qui présentent une activité enzymatique absente ou diminuée.

D'après les modélisations pharmacocinétique de population, on prévoit que l'exposition à WELIREG® des patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, de l'UGT2B17 ou des deux devrait être 1,3, 2,7 et 3,3 fois plus élevée (ASC<sub>0-24 h</sub> à l'état d'équilibre), respectivement, que chez des métaboliseurs rapides de l'UGT2B17 ou des métaboliseurs rapides/intermédiaires du CYP2C19 en ce qui concerne la dose recommandée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon les analyses de la relation exposition-réponse en matière d'efficacité et d'innocuité.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver WELIREG® à la température ambiante, entre 15 °C à 30 °C.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

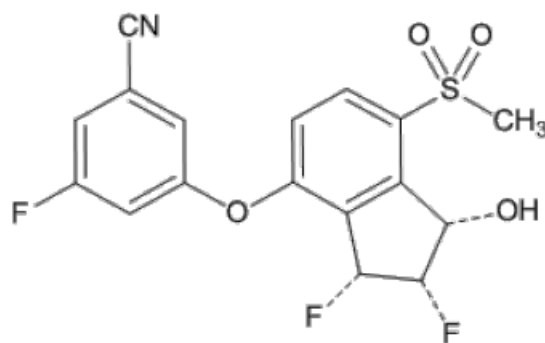
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/nom usuel : Belzutifan

Nom chimique : 3-[[[(1S,2S,3R)-2,3-difluoro-2,3-dihydro-1-hydroxy-7-(méthylsulfonyl)-1H-indène-4-yl]oxy]-5-fluorobenzonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S; 383,34 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le belzutifan est une poudre blanche ou brun pâle soluble dans l'acétonitrile, le diméthoxyéthane et l'acétone, modérément soluble dans l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'isopropanol et le toluène, et insoluble dans l'eau.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

##### **Adénocarcinome rénal (AR), hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp) associés à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL)**

L'efficacité de WELIREG® a été évaluée dans le cadre de LITESPARK-004 (NCT03401788), une étude clinique ouverte de phase II menée auprès de 61 patients atteints de la maladie de VHL qui présentaient au moins une tumeur solide mesurable (selon les critères RECIST, v. 1.1) localisée dans le rein et qui n'avaient pas besoin de subir d'intervention chirurgicale immédiate. Les patients admis à l'étude présentaient aussi d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL, notamment des lésions pancréatiques, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEp), des hémangioblastomes du SNC et des hémangioblastomes de la rétine, tels que déterminés par un comité d'examen central indépendant. Parmi les 61 participants, 50 présentaient des hémangioblastomes du SNC et 22, des TNEp. Les patients ont reçu WELIREG® à raison d'une dose de 120 mg une fois par jour. Les patients ont subi un examen radiologique environ 12 semaines après l'instauration du traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable. L'étude a exclu les patients qui présentaient des signes d'une maladie métastatique, qu'il s'agisse d'un AR ou d'une autre tumeur associée à la maladie de VHL, ceux qui avaient besoin de subir une intervention chirurgicale immédiate pour traiter une tumeur ou qui avaient subi une intervention chirurgicale lourde dans les 4 semaines précédant leur inscription à l'étude, ceux qui avaient présenté un événement cardiovasculaire majeur dans les 6 mois

précédant l'administration du médicament à l'étude et ceux qui avaient reçu des traitements à action générale antérieurs contre un AR associé à la maladie de VHL.

Les caractéristiques de la population à l'étude étaient les suivantes : l'âge médian était de 41 ans, 3,3 % avaient 65 ans ou plus, 52,5 % étaient des hommes, 90,2 % étaient de race blanche, 82,0 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 16,4 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient déjà subi des interventions chirurgicales en lien avec l'AR.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité du traitement contre l'AR associé à la maladie de VHL était le taux de réponse objective (TRO), mesuré au moyen d'une évaluation radiologique et oncologique intégrée (ROI) réalisée par le comité d'examen indépendant, conformément aux critères RECIST 1.1. Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de la réponse (DR) et le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse. Les paramètres radiographiques ont été évalués par le comité d'examen indépendant selon les critères RECIST 1.1.

**Tableau 8 – Résumé du protocole et des caractéristiques démographiques de l'étude (LITESPARK-004)**

| N° d'étude                  | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe   |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|--|
| MK-6482-004 (LITESPARK-004) | Au su                 | 120 mg par voie orale            | 61                   | 41 (19 à 66)        | Hommes :<br>32 (52,5 %)<br>Femmes :<br>29 (47,5 %) |

Le tableau 9 présente les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un AR associé à la maladie de VHL dans le cadre de LITESPARK-004 après un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1).

**Tableau 9 – Résultats quant à l'efficacité de WELIREG® dans le traitement de tumeurs d'AR associé à la maladie de VHL (LITESPARK-004)**

| Paramètres principaux                                  | WELIREG®<br>120 mg une fois par jour<br>N = 61          |
|--|---|
| <b>Taux de réponse objective*</b><br>n (%) (IC à 95 %) | 39 (63,9 %)<br>(50,6 % à 75,8 %)                        |
| Réponse complète                                       | 4 (6,6 %)   |
| Réponse partielle                                      | 35 (57,4 %)   |
| <b>Durée de la réponse<sup>‡</sup></b>                 |   |
| Durée médiane en mois (intervalle)                     | Non atteinte<br>(5,4 <sup>+</sup> à 35,8 <sup>+</sup> ) |
| % (n) de patients présentant une réponse ≥ 12 mois     | 35 (100,0 %)  |
| <b>Temps écoulé avant l'obtention d'une réponse</b>    |   |
| Temps médian en mois (intervalle)                      | 11,1 (2,7 à 30,5)                                       |

\* Réponse : meilleure réponse objective, soit une réponse complète ou partielle confirmée

<sup>‡</sup> Basées sur la méthode de Kaplan-Meier

<sup>+</sup> Indique une réponse soutenue

Les résultats figurant dans ce tableau montrent un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1)

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité du traitement contre d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL comprenaient le TRG et la durée de la réponse, évalués par le comité d'examen indépendant selon les critères RECIST 1.1. Le tableau 10 présente ces résultats.

**Tableau 10 – Résultats quant à l'efficacité de WELIREG® dans le traitement d'autres tumeurs associées à la maladie de VHL**

|   | <b>WELIREG®<br/>120 mg une fois par jour<br/>N = 61</b> |   |
|---|---|---|
| <b>Paramètre d'évaluation</b>                       | <b>Patients présentant des TNEp évaluable</b>           | <b>Patients présentant des hémangioblastomes du SNC évaluable<sup>¥</sup></b> |
|   | <b>N = 22</b>   | <b>N = 50</b>   |
| <b>Taux de réponse objective*</b>                   | 20 (90,9 %)   | 22 (44 %)   |
| n (%) (IC à 95 %)                                   | (70,8 % à 98,9 %)                                       | (30,0 % à 58,7 %)   |
| Réponse complète                                    | 7 (31,8 %)  | 4 (8,0 %)   |
| Réponse partielle                                   | 13 (59,1 %)   | 18 (36,0 %)   |
| <b>Durée de la réponse<sup>‡</sup></b>              |   |   |
| Durée médiane en mois (intervalle)                  | Non atteinte<br>(11 <sup>+</sup> à 37,3 <sup>+</sup> )  | Non atteinte<br>(3,7 <sup>+</sup> à 38,7 <sup>+</sup> )                       |
| % (n) de patients présentant une réponse ≥ 12 mois  | 19 (100 %)  | 16 (90 %)   |
| <b>Temps écoulé avant l'obtention d'une réponse</b> |   |   |
| Temps médian en mois (intervalle)                   | 8,2<br>(2,5 à 16,4)                                     | 5,4<br>(2,3 à 33,1)   |

\* Réponse : meilleure réponse objective, soit une réponse complète ou partielle confirmée

‡ Basées sur la méthode de Kaplan-Meier

+ Indique une réponse soutenue

¥ D'après l'analyse englobant la mesure de la tumeur solide et des éventuels composants kystiques associés.

Les résultats figurant dans ce tableau montrent un suivi médian de 37,7 mois (intervalle : 4,2 à 46,1)

### **Adénocarcinome rénal (AR) à la suite de traitements au moyen d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et d'agents antiangiogéniques**

L'efficacité du belzutifan a été évaluée dans le cadre de LITESPARK-005, une étude clinique ouverte de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif visant à comparer le belzutifan à l'évérolimus chez 746 patients atteints d'un AR à cellules claires non résecable localement avancé ou métastatique qui s'est propagé à d'autres parties du corps à la suite de traitements, séquentiels ou concomitants, au moyen d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires PD-1/PD-L1 et d'agents anti-VEGF. Les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à trois traitements antérieurs et devaient présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir, selon un rapport de 1:1, soit 120 mg de belzutifan, soit 10 mg d'évérolimus par voie orale une fois par jour. La répartition aléatoire a été stratifiée par catégorie de risque (favorable vs intermédiaire vs défavorable) de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) et selon le nombre de traitements antérieurs ciblant le récepteur du VEGF (1 vs 2-3).

**Tableau 11 – Résumé du protocole et des caractéristiques démographiques de l'étude (LITESPARK-005)**

| N° d'étude                  | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée                                  | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe   |
|-----------------------------|-----------------------|--|----------------------|---------------------|--|
| MK-6482-005 (LITESPARK-005) | Au su                 | 120 mg de belzutifan, par voie orale<br>10 mg d'évérolimus, par voie orale | 746                  | 63 (22 à 90)        | Hommes : 581 (77,9 %)<br>Femmes : 165 (22,1 %) |

Les patients ont subi un examen radiologique à 9 semaines suivant la répartition aléatoire, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 49 et enfin, toutes les 12 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales des 746 patients de LITESPARK-005 étaient les suivantes : l'âge médian était de 63 ans (intervalle : 22 à 90 ans), 42 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, 78 % étaient des hommes, 79 % étaient de race blanche, 12 % étaient asiatiques, 1,1 % de race noire ou afro-américaine, 43 % et 55 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 1, respectivement. Avant les traitements : 13 % des patients avaient reçu 1 traitement antérieur, 43 % en avaient reçu 2 et 43 % en avaient reçu 3; 49 % des patients avaient déjà reçu 2 ou 3 traitements au moyen d'agents anti-VEGF. Selon les catégories de risque établies par l'IMDC, 22 % des patients étaient dans la catégorie favorable, 66 %, intermédiaire, et 12 %, défavorable.

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie sans progression (SSP) obtenue au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu (ECII), conformément aux critères RECIST 1.1, et la survie globale (SG). Les paramètres d'efficacité secondaires mesurés comprenaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), déterminés en fonction d'une ECII, utilisant les critères RECIST 1.1.

Les résultats de l'étude clinique ont montré que le traitement au moyen de WELIEG® a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au traitement avec l'évérolimus. Le tableau 12 présente un sommaire des résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé lors de l'étude LITESPARK-005.

**Tableau 12 – Résultats quant à l'efficacité (obtenus au moyen d'une ECII) du belzutifan (étude LITESPARK-005)**

| Paramètre d'efficacité                       | Belzutifan<br>n = 374  | Évérolimus<br>n = 372 |
|--|------------------------|-----------------------|
| <b>SSP, % (n)*</b>                           |                        |                       |
| Nombre de patients présentant un événement   | 69 % (257)             | 70 % (262)            |
| Progression de la maladie                    | 63 % (234)             | 60 % (222)            |
| SSP médiane en mois (IC à 95 %) <sup>†</sup> | 5,6 (3,9 % à 7,0 %)    | 5,6 (4,8 % à 5,8 %)   |
| Rapport de risque‡ (IC à 95 %)               | 0,75 (0,63 % à 0,90 %) |                       |
| Valeur de p                                  | 0,00077                |                       |
| <b>TRO, % (n) (IC à 95 %)<sup>§</sup></b>    |                        |                       |
| Réponse complète                             | 2,7 % (10)             | 0 % (0)               |
| Réponse partielle                            | 19 % (72)              | 3,5 % (13)            |
| Valeur de p                                  | < 0,00001              |                       |

\* D'après une première analyse provisoire prédéterminée, avec une durée médiane de suivi de 13,5 mois (intervalle : 0,2 à 31,8 mois).

† Méthode de limite de produits (Kaplan-Meier) pour les données censurées.

‡ Basé sur le modèle de régression de Cox stratifié.

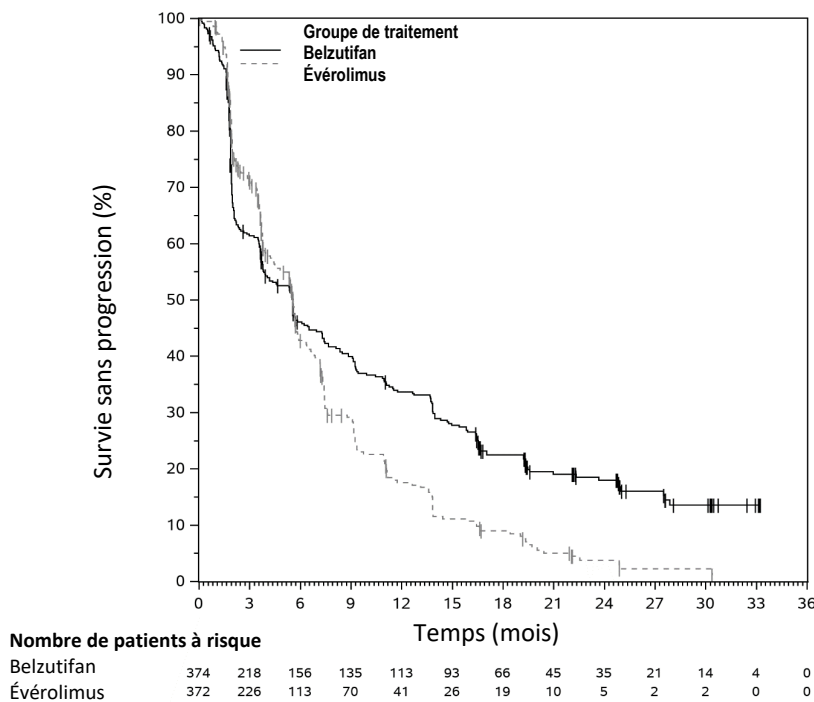
+ Indique que la maladie ne progressait pas au moment de la dernière évaluation.

§ Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier.

Lors d'une analyse subséquente prédéterminée réalisée après une période de suivi médiane de 17,8 mois (intervalle : 0,2 à 39,1 mois), 289 et 276 événements associés à une SSP avaient été constatés dans le groupe WELIREG® et dans le groupe évérolimus, respectivement. La SSP médiane était de 5,6 mois (IC à 95 % : 3,8 à 6,5) dans le groupe WELIREG® et de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,8 à 5,8) dans le groupe évérolimus. Le rapport de risque de la SSP était de 0,74 (IC à 95 % : 0,63 à 0,88) [Figure 1]. La durée médiane de la réponse était de 19,5 mois (intervalle : 1,9 à 31,6<sup>†</sup>) dans le groupe WELIREG®. Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier, la durée de la réponse était de 12 mois ou plus chez 73 % des patients sous WELIREG®. Au moment de l'analyse provisoire prédéterminée subséquente, le belzutifan était supérieur à l'évérolimus pour ce qui est de la SG; cette supériorité ne franchissait toutefois pas le seuil de signification statistique prédéterminé. La SG médiane était de 21,4 mois (IC à 95 % : 18,2 à 24,3) dans le groupe WELIREG® contre 18,1 mois (IC à 95 % : 15,8 à 21,8) dans le groupe évérolimus. Au moment de l'analyse subséquente prédéterminée, 59 % des patients étaient décédés parmi les participants répartis au hasard (213 patients dans le groupe WELIREG® et 228 patients dans le groupe évérolimus).

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 3,8 mois (intervalle : 1,7 à 22,0) dans le groupe belzutifan et de 3,7 mois (intervalle : 1,8 à 5,4) dans le groupe évérolimus. Les résultats quant au TRO étaient de 22,7 % au sein du groupe WELIREG® comparativement à 3,5 % au sein du groupe évérolimus.

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique par groupe de traitement dans le cadre de LITESPARK-005\***



\* D'après la deuxième analyse provisoire prédéterminée.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Le potentiel toxicologique du belzutifan a été évalué dans le cadre d'un traitement par voie orale chez le rat Sprague-Dawley et le chien (beagle). Une réduction des paramètres des globules rouges (nombre de globules rouges, hémoglobine et hématocrite) et des réticulocytes a été observée dans les deux modèles animaux après une exposition inférieure à celle qui est associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées dans laquelle on a administré à des rats des doses de 2, 6, 20 ou 200 mg/kg/jour pendant 91 jours, le belzutifan a causé une atrophie/dégénérescence testiculaire irréversible d'au moins 0,2 fois plus élevée que l'exposition observée chez les humains (selon l'ASC) à la dose cliniquement recommandée de 120 mg par jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On a aussi observé une augmentation de nécrose des hépatocytes pour toutes les doses, ce qui a toutefois été considéré comme accessoire. On a considéré que la DSENO était de 2 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition chez l'humain) chez les rats et de 200 mg/kg/jour (environ 1 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC) chez les rates.

Dans une étude de 13 semaines, des chiens ont reçu 1, 5 ou 30 mg/kg/jour de belzutifan. Aucune toxicité testiculaire n'a été observée pour toutes les doses. Des diminutions de la masse du thymus qui corrélaient avec les résultats d'examen microscopique concernant une hypocellularité lymphoïde dans le thymus ont été signalées chez les femelles et les mâles qui recevaient une dose élevée, ce qui a toutefois été considéré comme accessoire. On a déterminé que la DSENO était de 30 mg/kg/jour, l'équivalent de 2 fois l'exposition prévue chez les patients recevant une dose de 120 mg par jour.

### Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le belzutifan.

### Génotoxicité :

Le belzutifan n'a pas entraîné d'effet mutagène lors de l'épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro* (Ames) ou de l'épreuve du micronoyau *in vitro*. Le belzutifan ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une épreuve du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse chez le rat.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le belzutifan. Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 3 mois, les résultats liés à WELIREG® comprennent une dégénérescence/atrophie des organes reproducteurs chez les rats mâles chez qui on a administré une dose d'au moins 2 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain). Certains de ces résultats n'étaient pas réversibles et étaient associés à une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité et à une morphologie anormale des spermatozoïdes; par conséquent, on s'attend à une altération de la fertilité chez les rats mâles.

Aucun résultat n'a été observé dans les organes reproducteurs femelles lors d'études de 3 mois menées chez le rat et le chien. Cependant, dans une étude sur le développement embryofœtal, l'administration par voie orale de WELIREG® à des rates gravides pendant la période de l'organogenèse, à des doses de 6, 60 ou 200 mg/kg/jour [exposition systémique plasmatique maternelle d'au moins 0,2 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 120 mg par jour chez l'humain, selon l'aire sous la courbe (ASC)], a entraîné une létalité embryofœtale (pertes post-implantatoires), une réduction du poids corporel et des malformations costales chez le fœtus, ainsi qu'une diminution de l'ossification du squelette.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



#### comprimés de belzutifan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **WELIREG®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **WELIREG®**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **WELIREG®** peut faire du tort au bébé à naître.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre **WELIREG®**.
- Utilisez un contraceptif sans hormones pendant que vous prenez ce médicament. **WELIREG®** peut compromettre l'efficacité des méthodes hormonales de contraception. Continuez d'utiliser un contraceptif pendant au moins une semaine après avoir pris la dernière dose de ce médicament.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section « *Autres mises en garde : Renseignements sur la grossesse s'adressant aux femmes et aux hommes* ».

#### Pour quoi utilise-t-on **WELIREG®**?

**WELIREG®** est utilisé chez les adultes :

- atteints de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) qui ont besoin d'un traitement et qui n'ont pas besoin de subir d'intervention chirurgicale dans l'immédiat :
  - contre un cancer du rein qui ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps;
  - contre des tumeurs au cerveau et à la moelle épinière appelées « hémangioblastomes du système nerveux central »; ou
  - contre un type de cancer du pancréas appelé « tumeurs neuroendocrines pancréatiques » qui ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps.
- atteints d'un cancer du rein qui s'est propagé à d'autres parties du corps (adénocarcinome rénal à un stade avancé) après des traitements qui :
  - ciblent le système immunitaire; et
  - empêchent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins destinés à nourrir la tumeur.

#### Comment **WELIREG®** agit-il?

**WELIREG®** bloque l'action d'une protéine qui cause la croissance du cancer.

#### Quels sont les ingrédients de **WELIREG®**?

Ingrédients médicinaux : belzutifan.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, laque d'aluminium FD & C bleu n° 2, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et talc.

**WELIREG® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

- Comprimés à 40 mg

**Ne pas utiliser WELIREG® si :**

- vous êtes allergique à WELIREG® ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament ou de son contenant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre WELIREG®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes respiratoires ou des problèmes aux poumons;
- si vous avez un faible taux d'oxygène dans le sang;
- si vous avez des problèmes cardiaques ou une maladie du cœur;
- si vous avez un faible taux de globules rouges (anémie).

**Autres mises en garde :**

**Dépistages et bilans :** Vous ferez des visites régulières chez votre professionnel de la santé avant, pendant et après le traitement. Votre professionnel de la santé :

- vérifiera la présence d'**hypoxie (faible taux d'oxygène dans le corps)** à l'aide d'un oxymètre de pouls. WELIREG® peut entraîner un faible taux d'oxygène dans le corps. Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous demander de surveiller votre taux d'oxygène dans le corps à la maison;
- effectuera des analyses sanguines pour :
  - vérifier la présence d'**anémie (faible taux de globules rouges)**. WELIREG® peut causer un faible taux de globules rouges dans le sang.

Pour obtenir de plus amples renseignements à cet égard, voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Renseignements sur la grossesse s'adressant aux femmes et aux hommes**

#### **Femmes**

- Si vous êtes enceinte, vous pouvez le devenir ou vous prévoyez le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- WELIREG® peut faire du tort au bébé à naître et causer une fausse couche.
- Si vous pouvez devenir enceinte :
  - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre WELIREG®.
  - Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez WELIREG®.
  - Utilisez un contraceptif pendant que vous prenez ce médicament. Continuez d'utiliser un contraceptif pendant au moins une semaine après avoir pris la dernière dose de ce médicament. Utilisez une méthode contraceptive qui ne contient pas d'hormones, car WELIREG® peut compromettre l'efficacité de ces types de méthodes. Demandez à votre professionnel de la santé les méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir pendant cette période.

- Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par WELIREG<sup>®</sup>, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, consultez votre professionnel de la santé.
  - On ignore si WELIREG<sup>®</sup> est excrété dans le lait maternel. Il peut faire du tort à votre bébé.
  - N'allaitiez pas pendant que vous prenez WELIREG<sup>®</sup> ni pendant au moins une semaine après la dernière dose de ce médicament.

#### **Hommes**

- Évitez de concevoir un enfant pendant que vous prenez WELIREG<sup>®</sup>.
- Pendant votre traitement par WELIREG<sup>®</sup>, utilisez un condom lors de chaque relation sexuelle avec une femme enceinte, qui pourrait l'être ou pourrait le devenir. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant au moins une semaine après la dernière dose de ce médicament.
- Si votre partenaire devient enceinte ou pense l'être pendant que vous prenez WELIREG<sup>®</sup>, parlez-en immédiatement à votre médecin.

#### **Fertilité**

- WELIREG<sup>®</sup> peut causer des problèmes de fertilité chez les femmes et les hommes. On ignore si ces problèmes seraient permanents. Si vous désirez avoir des enfants, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement par WELIREG<sup>®</sup>.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Évitez de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à WELIREG<sup>®</sup>. Vous pourriez ressentir des étourdissements ou de la fatigue après avoir pris WELIREG<sup>®</sup>. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous ne vous sentiez plus étourdi ou fatigué.

**Enfants et adolescents (de moins de 18 ans) :** On ignore si WELIREG<sup>®</sup> peut être utilisé de manière sécuritaire et efficace chez les personnes de moins de 18 ans. Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec WELIREG<sup>®</sup> :**

- Certains médicaments pourraient accroître le risque d'effets secondaires s'ils sont pris avec WELIREG<sup>®</sup>, comme :
  - l'imatinib (utilisé pour le traitement du cancer);
  - le fluconazole (utilisé pour le traitement d'infections fongiques);
  - la fluoxétine et la fluvoxamine (utilisées pour le traitement de troubles dépressifs);
  - la ticlopidine (utilisée pour prévenir les AVC).
- WELIREG<sup>®</sup> peut nuire à l'action d'autres médicaments, comme :
  - les contraceptifs hormonaux tels que le désogestrel, l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel;
  - les médicaments utilisés pour la sédation ou pour favoriser le sommeil tels que le midazolam.

**Comment prendre WELIREG® :**

- Prenez WELIREG® exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez WELIREG® avec ou sans aliments.
- Avalez chaque comprimé entier. Ne le cassez pas.

**Dose habituelle :**

- **Adultes** : 120 mg (trois comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour.
- Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose, interrompre le traitement pendant une certaine période ou recommander que vous cessiez complètement le traitement.

Cela pourrait se produire :

- si vous présentez des effets secondaires graves; ou
- si votre maladie s'aggrave.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de WELIREG®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

- Si vous oubliez de prendre une dose de WELIREG®, prenez-la dès que vous vous en apercevez, le même jour. Prenez votre dose habituelle de WELIREG® le jour suivant.
- Si vous vomissez après avoir pris WELIREG®, ne prenez pas un autre comprimé WELIREG®. Prenez votre dose habituelle de WELIREG® le jour suivant.
- Ne prenez pas deux doses de WELIREG® en même temps.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à WELIREG®?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WELIREG®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- anxiété
- douleur au dos
- variation du poids, y compris gain de poids
- douleur à la poitrine
- constipation
- toux
- difficulté à dormir
- étourdissements
- sensation de malaise, comme si vous alliez vomir (nausées)
- sensation de fatigue
- maux de tête
- douleur musculaire
- essoufflement
- raideur aux articulations

WELIREG® peut causer des anomalies dans les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement. Les résultats de ces analyses renseigneront votre professionnel de la santé au sujet des répercussions de WELIREG® sur votre sang.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Cas graves seulement                      | Dans tous les cas |   |
| <b>TRÈS COURANT</b>  |   |                   |   |
| <b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse, étourdissements   |   | X                 |   |
| <b>COURANT</b>   |   |                   |   |
| <b>Hypoxie</b> (faibles taux d'oxygène dans le sang) : difficulté à respirer, essoufflement, douleur à la poitrine, étourdissements, maux de tête, faiblesse des membres, bourdonnement, chuintement, claquement ou tintement dans les oreilles  |   | X                 |   |
| <b>Troubles oculaires</b> : vision floue, baisse de la vue, perte de vision latérale dans un œil, diminution de la netteté de la vision, occlusion de veines dans les yeux, sensibilité accrue à la lumière; douleur aux yeux ou rougeur, corps flottants sombres et éclairs lumineux dans le champ visuel, irritation des yeux, gonflement ou démangeaisons des paupières |   | X                 |   |
| <b>PEU COURANT</b>   |   |                   |   |
| <b>Caillot sanguin</b> (obstruction d'une artère) : faiblesse, affaissement du visage, engourdissement   |   |                   | X   |
| <b>Hémorragie intracrânienne</b> (saignement à l'intérieur du crâne) : picotements soudains, faiblesse, engourdissement au visage, aux bras ou aux jambes  |   |                   | X   |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

- Conserver WELIREG® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur WELIREG® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 29 octobre 2025

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2022, 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.