核准日期：2024年11月15日
修改日期：2025年05月22日
2025年10月21日
2025年12月16日
2026年08月21日

贝组替凡片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：胚胎-胎儿毒性

- **妊娠期间暴露于贝组替凡片可导致胚胎-胎儿损害。**
- **开始贝组替凡片治疗前验证妊娠状态。**
- **告知患者这些风险以及采取有效非激素类避孕措施的必要性。贝组替凡片可能导致一些激素避孕药无效（参见【注意事项】、【药物相互作用】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。**

【药品名称】

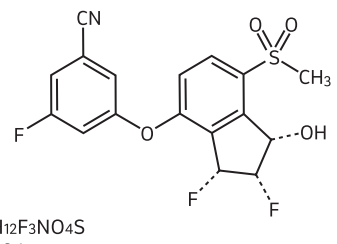
通用名称：贝组替凡片
商品名称：维利瑞/WELIREG
英文名称：Belzutifan Tablets
汉语拼音：Beizutifan Pian

【成份】

本品活性成份为贝组替凡。

化学名称：3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-二氟-1-羟基-7-(甲磺酰基)-2,3-二氢-1*H*-茚-4-基]氧基}-5-氟苯腈

化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$

分子量：383.34

辅料：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁和薄膜包衣预混剂（胃溶型）（包含靛蓝铝色淀、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化钛）。

【性状】

本品为蓝色椭圆形薄膜衣片，除去包衣显白色或类白色。片剂一面凹刻“177”字样，另一面无刻字。

【适应症】

本品适用于治疗不需要立即手术治疗的von Hippel-Lindau（VHL）病相关肾细胞癌（RCC）、中枢神经系统（CNS）血管母细胞瘤或胰腺神经内分泌肿瘤（pNET）成人患者。

【规格】

40 mg

【用法用量】

推荐剂量

本品推荐剂量为120 mg，口服给药，每日一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。贝组替凡片应于每天同一时间服用，可与或不与食物同服。

建议患者整片吞服。吞咽前请勿咀嚼、压碎或掰开贝组替凡片。

如果漏服一剂贝组替凡片，可于同一天尽快补服。第二天恢复贝组替凡片的常规每日给药方案。请勿服用额外的片剂来弥补漏服的剂量。

如果在服用贝组替凡片后的任何时间发生呕吐，请勿重新服药。第二天服用下一剂量即可。

不良反应的剂量调整

贝组替凡片治疗不良反应的剂量调整总结见表1。

推荐的减量方案如下：

- 第一次减少剂量：贝组替凡片80 mg口服，每日一次
- 第二次减少剂量：贝组替凡片40 mg口服，每日一次
- 第三次减少剂量：永久停药

表1：推荐的不良反应剂量调整

不良反应	严重程度	剂量调整
贫血（参见**【注意事项】**）	3级：血红蛋白（Hgb<8g/dL），需要输血	• 暂停给药直至消退至≤2级。 • 以相同或降低后的剂量（降低40 mg）重新开始给药；根据贫血的严重程度和持续性，考虑停药。
	4级：危及生命或需紧急干预	• 暂停给药直至消退至≤2级。 • 以降低后的剂量（降低40 mg）重新开始给药，4级复发后永久停药。
缺氧（参见**【注意事项】**）	2级：运动时血氧饱和度降低（例如，脉搏血氧仪<88%）；间歇性辅助供氧	• 考虑暂停给药直至消退。 • 根据缺氧的严重程度，以相同剂量或降低的剂量重新开始治疗。
	3级：静息时血氧饱和度降低（例如，脉搏血氧仪<88%或动脉血氧分压[PaO^2]≤55 mmHg）	• 暂停给药直至消退。 • 根据缺氧的严重程度和持续性，以降低后的剂量重新开始给药（降低40 mg）或停药。
	4级：危及生命	• 永久停药。
其他不良反应（参见**【不良反应】**）	3级	• 暂停用药直至消退至≤2级。 • 考虑以降低后的剂量（降低40 mg）重新开始给药。 • 3级复发后，永久停药。
	4级	• 永久停药。

特殊人群

老年人群（≥65岁）

老年患者无需调整推荐剂量。在65岁及以上患者中使用贝组替凡片的数据有限（参见**【老年用药】**）。

肾功能不全

轻度或中度肾功能不全（eGFR≥30 mL/min/1.73 m^2）患者无需调整贝组替凡片的推荐剂量。尚未在重度肾功能不全患者中进行贝组替凡片的研究（参见**【临床药理学】**）。

肝功能不全

轻度肝功能不全患者无需调整贝组替凡片的推荐剂量。尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行贝组替凡片的研究（参见**【临床药理学】**）。

儿童人群

尚未确定贝组替凡片在18岁以下儿童人群中的安全性和有效性。无相关数据。

【不良反应】

以下具有临床意义的不良反应在说明书的其他部分进行讨论：

- 贫血（参见**【注意事项】**）
- 缺氧（参见**【注意事项】**）

临床试验经验

由于临床试验的条件广泛变化，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率无法与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行直接比较，可能无法反映实践中观察到的发生率。

von Hippel-Lindau（VHL）病

在61例至少有一个可测量的肾脏实体瘤的VHL病患者中开展了一项开放性临床试验（LITESPARK-004）（参见**【临床试验】**），评价了贝组替凡片的安全性。患者接受贝组替凡片120 mg口服给药，每日一次。贝组替凡片的中位暴露持续时间为37.3个月（范围：1.9至46.1个月）。

贝组替凡片治疗期间最常见的不良反应为贫血（90%）、疲劳（74%）、头晕（46%）和恶心（39%）。

接受贝组替凡片的患者发生的严重不良反应包括贫血、缺氧和呼吸困难（各1例患者）。

导致贝组替凡片给药中断的最常见不良反应为疲劳（11%）、恶心（9.8%）、头晕（4.9%）和贫血（3.3%）。

导致贝组替凡片剂量降低的最常见不良反应为疲劳（8.2%）、贫血（3.3%）和缺氧（1.6%）。

1例患者（1.6%）因不良反应停用贝组替凡片（1级头晕）。

不良反应列表

表2总结了LITESPARK-004中接受贝组替凡片治疗的患者发生的不良反应。

表2：LITESPARK-004中接受贝组替凡片的患者发生的不良反应（≥10%）

不良反应	贝组替凡片（n = 61）	
	所有级别*（%）	3-4级（%）
全身性疾病		
疲劳	74	5
神经系统		
头晕	46	0
胃肠道		
恶心	39	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
呼吸困难	26	1.6
代谢及营养类疾病		
体重增加	16	1.6

*按美国国家癌症研究所（NCI）不良事件通用术语评价标准（CTCAE）v4.03分级

表3总结了LITESPARK-004中的实验室检查异常。

表3：LITESPARK-004中接受贝组替凡片的患者较基线改变的选定实验室检查异常（≥10%）

实验室检查异常*	贝组替凡片（n = 61）	
	1-4级 %	3-4级 %
血液		
血红蛋白降低	93	10
淋巴细胞降低	38	1.6
白细胞降低	13	0
血小板降低	12	0
生化检查		
肌酐升高	67	0
血糖升高	56	6.6
镁升高	31	1.6
丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高	21	0
天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高	18	0
钾升高	13	0
钙含量降低（校正）	11	0
磷酸盐降低	11	1.6

*用于计算比率的分母是基于安全性分析人群中的所有患者。

其他临床试验经验

在58例非VHL病相关晚期实体瘤患者中开展的一项I期临床研究（LITESPARK-001）也评价了贝组替凡片的安全性，这些患者接受贝组替凡片120 mg每日一次给药。LITESPARK-001患者与VHL病相关RCC患者（LITESPARK-004）不同。LITESPARK-001的患者年龄更大，美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分更差，有转移性疾病，既往接受过治疗，合并症更多，治疗开始时基线血红蛋白水平更低。LITESPARK-001中，贝组替凡片的中位暴露持续时间为25.4周（范围：1.1-145.9周）。LITESPARK-001中接受贝组替凡片治疗的不良反应为贫血（76%）、疲劳（71%）、呼吸困难（47%）、恶心（35%）、缺氧（29%）、头晕（22%）和体重增加（10%）。导致贝组替凡片给药中断的不良反应为缺氧（10.3%）、贫血（8.6%）、呼吸困难（5.2%）、疲劳（1.7%）和恶心（1.7%）。导致贝组替凡片剂量减少的不良反应为缺氧（3.4%）、恶心（1.7%）和疲劳（1.7%）。导致终止治疗的不良反应为缺氧（3.4%）和疲劳（1.7%）。

中国患者临床试验经验

在一项开放性临床试验LITESPARK-015（队列B1）中评价了贝组替凡片的安全性，共23例中国局限性VHL病患者入组，患者均至少有一个可测量的实体瘤病灶（参见**【临床试验】**）。中国患者的安全性特征与LITESPARK-004中的全球患者基本一致，且报告的不良反应发生率与全球患者相似。LITESPARK-015中贝组替凡片治疗的不良反应为贫血（100%）、呼吸困难和缺氧（均为4.3%）。

在中国患者中，ALT升高和AST升高的发生率分别为61%和43%。大多数ALT升高和AST升高为低级别，无需调整剂量即可消退。3例患者（13%）报告了3级ALT升高和/或AST升高，在贝组替凡片剂量降低后消退。1例患者（4.3%）因肿瘤出血停用贝组替凡片。

【禁忌】

对本说明书**【成份】**项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

贫血

在贝组替凡片治疗VHL病相关RCC患者的临床试验（LITESPARK-004）中，55例患者（90.2%）报告了贫血。7例患者（11%）发生3级贫血（参见**【不良反应】**）。至发生所有级别贫血事件的中位时间为30天（范围：1-255天）。在接受红细胞生成素刺激剂（ESA）或输血治疗的15例患者中，5例同时接受ESA和输血治疗，1例仅接受输血治疗，9例仅接受ESA治疗。给予患者的中位ESA剂量数为5次（范围1-35次）。患者根据血红蛋白水平和医生的判断接受ESA（参见**【临床试验】**）。

在另一项使用相同剂量贝组替凡片治疗非VHL病相关晚期实体瘤的临床试验（LITESPARK-001）中，44例患者（75.9%）报告了贫血。16例患者（27.6%）发生3级贫血。

在开始贝组替凡片治疗前和整个治疗期间定期监测贫血。对于发生3级贫血的患者，暂停贝组替凡片给药，并根据标准医疗实践进行治疗，包括ESA给药和/或输血，直至消退至≤2级；然后以相同剂量或降低的剂量重新开始治疗。对于复发性3级贫血，考虑停用贝组替凡片。

对于发生4级贫血的患者，暂停贝组替凡片给药；然后降低剂量后重新开始治疗或如果为复发性4级贫血，则永久停药（参见**【用法用量】**）。

尚未确定ESA治疗贫血在接受贝组替凡片治疗的VHL病患者中的安全性。在同时接受骨髓抑制化疗和ESA的癌症患者中进行的随机对照试验表明，ESA增加了死亡和严重心血管反应的风险，并降低了无进展生存期和/或总生存期。更多信息请参见ESA的说明书信息。

缺氧

在贝组替凡片治疗VHL病相关RCC患者的临床试验（LITESPARK-004）中，1例患者（1.6%）发生3级缺氧（参见**【不良反应】**）。在另一项使用相同剂量贝组替凡片治疗非VHL病相关晚期实体瘤的临床试验（LITESPARK-001）中，17例患者（29.3%）发生缺氧，9例患者（15.5%）发生3级缺氧。

贝组替凡片可引起重度缺氧，可能需要停药、辅助供氧或住院治疗。开始贝组替凡片治疗前和整个治疗期间，应使用脉搏血氧计监测患者的血氧饱和度，开始治疗的最初6个月内应增加监测频率。鉴于缺氧风险，建议戒烟。

对于2级缺氧，应考虑提供辅助供氧并继续或暂停治疗。如果暂停治疗，应以降低后的剂量重新开始贝组替凡片治疗。对于发生3级缺氧的患者，应暂停贝组替凡片，治疗缺氧，并考虑降低剂量。如果3级缺氧继续复发，应停止治疗。对于4级缺氧，应永久停止治疗贝组替凡片（参见**【用法用量】**）。

关于缺氧的剂量调整，请参见剂量调整表格（参见**【用法用量】**）。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果，贝组替凡片可能导致人类胎儿损害，包括胎儿丧失。在大鼠研究中，当在器官形成期间以低于每日120 mg推荐剂量下人体暴露量的母体暴露量给药时，贝组替凡片引起胚胎-胎仔毒性。由于对胎儿的潜在风险，建议有生育能力的女性在贝组替凡片治疗期间和末次给药后1周内使用高效避孕方法。建议伴侣为有生育能力女性的男性在贝组替凡片治疗期间和末次给药后1周内使用高效避孕措施（参见**【药物相互作用】**、**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。

UGT2B17和CYP2C19双重慢代谢者

UGT2B17和CYP2C19双重慢代谢型患者的贝组替凡暴露量较高，继而可能会增加贝组替凡片不良反应的发生率和严重程度。密切监测UGT2B17和CYP2C19双重慢代谢者的不良反应（参见**【临床药理学】**）。

对驾驶和操作机器能力的影响

贝组替凡给药后可能发生头晕和疲劳。

在合理确定贝组替凡治疗不会对其产生不良影响之前，应建议患者不要驾驶和操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

风险总结

根据动物研究结果，妊娠女性服用贝组替凡片可导致胎儿损害。尚无妊娠妇女使用贝组替凡片的数据，无法提示药物相关风险。在大鼠胚胎-胎仔发育研究中，器官形成期间给予本品，在与每日120 mg推荐剂量下人体暴露量相似或更低的暴露量下，引起胚胎-胎仔死亡、胎仔体重降低和胎仔骨骼异常（参见**【药理毒理】**）。告知妊娠女性和有生育能力的女性对胎儿的潜在风险。

哺乳期

风险总结

当前尚无关于人乳汁中是否存在贝组替凡或其代谢产物以及对母乳喂养儿童或对乳汁分泌影响的相关数据。由于其可能在母乳喂养儿童中引起严重不良反应，建议女性在贝组替凡片治疗期间以及末次给药后1周内不要哺乳。

具有生育力的女性和男性

孕妇服用贝组替凡片可能会对胎儿造成伤害（参见**妊娠期**）。

妊娠试验

在开始使用贝组替凡片治疗之前，检查育龄女性的妊娠状态。

避孕

女性

应建议有生育能力的女性在贝组替凡片治疗期间和末次给药后至少1周内使用高效避孕措施。使用贝组替凡片可能会降低激素避孕药的疗效。应建议使用激素避孕药的患者在贝组替凡片治疗期间使用替代的非激素避孕方法或让其男性伴侣使用避孕套（参见**【药物相互作用】**）。

男性

建议伴侣为育龄女性的男性在贝组替凡片治疗期间和末次给药后1周内采取有效的避孕措施。

不育

根据动物研究结果，贝组替凡片可能会损害育龄男性和女性的生育力（参见**【药理毒理】**）。尚不清楚对生育力影响的可逆性。

【儿童用药】

尚未确定贝组替凡片在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

LITESPARK-004中接受贝组替凡片的患者中，3.3%的受试者≥65岁（参见**【临床试验】**）。贝组替凡片的临床试验并未包含足够数量的≥65岁患者，因此无法明确该人群的应答是否与年轻患者存在差异。

【药物相互作用】

其他药物对贝组替凡片的影响

UGT2B17或CYP2C19抑制剂

预期与UGT2B17或CYP2C19抑制剂同时给药可增加贝组替凡的血浆暴露，可能会增加贝组替凡不良反应的发生率和严重程度。监测贫血和缺氧，并按照建议降低贝组替凡的剂量。预期诱导CYP2C19的药物可降低贝组替凡片的血浆暴露量。（参见**【用法用量】**、**【注意事项】**、**【不良反应】**）。

贝组替凡片对其它药物的影响

CYP3A4敏感底物

贝组替凡片与CYP3A4底物联合给药可降低CYP3A底物的浓度（参见**【临床药理学】**），继而可能会降低这些底物的疗效。UGT2B17和CYP2C19双重慢代谢者中的降幅可能更为明显（参见**【临床药理学】**）。避免贝组替凡片与CYP3A4敏感底物同时给药，因为底物浓度的轻微降低可能导致底物治疗失败。如果无法避免联合给药，则根据其处方信息增加敏感CYP3A4底物剂量。

激素类避孕药

贝组替凡片与激素避孕药联合给药可能导致避孕失败或突破性出血增加（参见**【临床药理学】**）。

【药物过量】

尚无贝组替凡片药物过量的特异性治疗方法。疑似药物过量的情况下，暂停贝组替凡片并进行支持治疗。以120 mg每日2次给药时发生了3级缺氧，以240 mg每日1次给药时（约为推荐剂量的2倍）发生了4级血小板减少。

【临床药理学】

作用机制

参见**【药理毒理】**项下相关内容。

药效学

监测患者的循环血浆促红细胞生成素（EPO）水平，作为HIF-2α抑制的药效学标志物。高达120 mg每日一次的剂量下，观察到EPO减少具有剂量/暴露量依赖性。贝组替凡片连续给药2周后出现了最大的EPO抑制效应（较基线的平均百分比降低约60%）。治疗12周后，平均EPO水平逐渐恢复至基线值。

在基线血红蛋白水平<12mg/dL的患者中，3级贫血的发生率随着贝组替凡暴露量的增加而增加（参见**【注意事项】**）。

心脏电生理学

在推荐剂量下，贝组替凡片不会导致心电图描记中从Q波起点到T波终点的时间（QT间期）平均值大幅度增加（即增加>20 ms）。

药代动力学

全球数据

在20 mg至120 mg剂量范围内，血浆峰浓度（C_{max}）和血浆药物浓度-时间曲线下的面积（AUC）与剂量成比例增加。基于群体药代动力学分析，接受120 mg贝组替凡治疗的患者的模拟几何平均稳态（CV%）C_{max}为1.5 μg/mL（46%）、0到24小时的血浆药物浓度-时间曲线下的面积（$AUC_{0\text{-}24h}$）为20.8 μg•hr/mL（64%）。约3天后达到稳态。

吸收

贝组替凡片120 mg单次口服给药后，贝组替凡的血浆峰浓度（中位达峰时间[T_{max}]）出现在给药后1-2小时。

食物影响

高脂、高热量膳食可使贝组替凡峰浓度延迟约2小时，但对暴露量（AUC）无影响。摄入高脂肪、高热量膳食后，C_{max}出现一定程度降低（降幅24%），但无临床意义。因此，贝组替凡片可在不考虑食物的情况下服用。

分布

根据群体PK分析，平均（CV%）分布容积为120 L（28.2%）。贝组替凡的血浆蛋白结合率为45%。贝组替凡的全血-血浆浓度比为0.88。

代谢

贝组替凡主要通过UGT2B17和CYP2C19代谢，少量通过CYP3A4代谢。UGT2B17和CYP2C19均显示遗传多态性（参见**【临床药理学】**）。

消除

根据群体PK分析，平均（CV%）清除率为5.89 L/h（60.6%），平均消除半衰期约为14小时。

排泄

健康受试者口服放射性标记的贝组替凡后，约49.6%的药物经尿液排泄，约51.7%经粪便排泄（主要为无活性代谢物）。约6%的剂量在尿液中以母体药物的形式回收。

中国患者的药代动力学数据

在LITESPARK-010队列1的中国晚期RCC患者中评价了接受贝组替凡120 mg每日一次多次给药后贝组替凡的药代动力学（PK）。稳态时，$AUC_{0\text{-}24,ss}$和$C_{max,ss}$的几何平均值（GM）（90% CI）分别为38.4 (31.9, 46.2) μg•hr/mL和2.78 (2.46, 3.14) μg/mL。观察到的中位T_{max}为1.47（范围：0.43-5.97）小时。$AUC_{0\text{-}24}$（第21天/第1天）的蓄积比，即几何均值比（GMR）（90% CI）为1.72（1.54-1.91）。

中国受试者的PK暴露量（AUC_{ss}和$C_{max,ss}$）与日本受试者相似，且高于西方受试者（约2倍）。

特殊人群

UGT2B17和CYP2C19慢代谢者的贝组替凡AUC更高（参见**【临床药理学】**）。

不同年龄（19-84岁）、性别、种族（非西班牙裔、西班牙裔）、人种（白人、黑人、亚洲人和太平洋岛民）、体重（42-166 kg）、轻度至中度肾功能不全（根据肾脏病饮食改良研究公式[MDRD]得到的估计的肾小球滤过率[eGFR]30-89 mL/min/1.73 m^2）或轻度肝功能不全（总胆红素≤正常值上限[ULN]伴AST>ULN或总胆红素>ULN至1.5×ULN伴任何AST）的患者在贝组替凡的药代动力学方面均无临床显著差异。尚未研究重度肾功能不全（eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2）和中度至重度肝功能不全（总胆红素>1.5×ULN和任何AST）的影响。

药物相互作用研究

临床研究和模型引导方法

*贝组替凡对CYP3A底物的影响：*贝组替凡片120 mg每日一次与咪达唑仑（一种敏感性CYP3A4底物）联合给药使咪达唑仑AUC降低了40%，C_{max}降低了34%。贝组替凡浓度较高的患者（例如，双重慢代谢者）中，预计咪达唑仑AUC将降低高达70%（参见**【临床药理学】**）。

体外研究

*细胞色素P450（CYP）酶：*贝组替凡对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6或CYP3A4无抑制作用。

贝组替凡对CYP1A2或CYP2B6无诱导作用。

转运蛋白系统：贝组替凡是P-gp、OATP1B1和OATP1B3的底物，但不是BCRP的底物。

贝组替凡可抑制MATE2K。贝组替凡对P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2或MATE1无抑制作用。

遗传药理学

贝组替凡主要通过UGT2B17和CYP2C19代谢。在携带不同遗传变异体的个体之间，这些酶的活性存在差异，这可能影响贝组替凡的浓度。慢代谢者是指酶活性缺乏或较弱的个体。约15%的白人、11%的拉丁裔、6%的非裔美国人、38%的南亚裔和70%的东亚裔为UGT2B17慢代谢者。约2%的白人、1%的拉丁裔、5%的非裔美国人、8%的南亚裔和13%的东亚裔为CYP2C19慢代谢者。约0.3%的白人、0.1%的拉丁裔、0.3%的非裔美国人、3%的南亚裔和9%的东亚裔为双重UGT2B17和CYP2C19慢代谢者。日本人群中，UGT2B17慢代谢者、CYP2C19慢代谢者以及双重UGT2B17和CYP2C19慢代谢者的预期频率分别约为77%、19%和15%。根据主要人种/种族组所代表的美国人群的报告比例，美国人群中，UGT2B17慢代谢者、CYP2C19慢代谢者以及双重UGT2B17和CYP2C19慢代谢者的预期频率分别约为16%、3%和0.5%。

在群体PK分析中评估了CYP2C19和UGT2B17慢代谢者对贝组替凡暴露量的影响。根据群体PK模型，CYP2C19、UGT2B17或双重UGT2B17和CYP2C19慢代谢患者的暴露量（稳态$AUC_{0\text{-}24h}$）预计分别为推荐剂量下典型参比患者（UGT2B17泛代谢者、CYP2C19泛/中间代谢者）的1.3、2.7或3.3倍。

【临床试验】

LITESPARK-004（MK-6482-004）：一项评价贝组替凡治疗von Hippel-Lindau（VHL）病相关肾细胞癌的开放性、II期研究

在LITESPARK-004中研究了贝组替凡片的有效性，这是一项在61例至少有一个可测量的肾脏实体瘤（根据实体瘤疗效评价标准第1.1版[RECIST v1.1]定义）且不需要立即手术的VHL病患者中进行的开放性、II期临床试验。患者接受贝组替凡片120 mg每日一次给药。在开始治疗后约12周对患者进行影像学评价，此后每12周进行一次。治疗持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。本研究排除了VHL病相关RCC或其他VHL病相关肿瘤有任何转移性疾病证据、需要立即手术干预进行肿瘤治疗、在研究入组前4周内完成任何重大手术、在研究药物给药前6个月内发生任何重大心血管事件或既往因VHL病相关RCC接受过全身治疗的患者。

研究人群的特征为：中位年龄为41岁，3.3%为65岁或以上；52.5%为男性；90.2%为白人；82.0%的ECOG评分为0，16.4%的ECOG评分为1。77%的患者既往接受过RCC外科手术。患者的其他VHL病相关肿瘤包括胰腺病变（100.0%（其中36.1%为胰腺神经内分泌肿瘤）、CNS血管母细胞瘤（82.0%）和视网膜血管瘤（19.7%）。

治疗VHL病相关RCC的主要有效性终点是由中心独立审查委员会（IRC）根据RECIST 1.1版通过综合放射学和肿瘤学评估（IRO）评估确定的客观缓解率（ORR）。其他有效性终点包括疾病控制率（DCR）、缓解持续时间、无进展生存期（PFS）、至缓解时间（TTR）和至手术时间（TTS）。LITESPARK-004中所有患者的中位随访时间为21.8个月（范围：4.2-30.1个月）。表4总结了LITESPARK-004中VHL病相关RCC肿瘤的有效性结果。

表4：贝组替凡片治疗VHL病相关RCC肿瘤的有效性结果

终点	贝组替凡片 每日120 mg n=61
客观缓解率	
ORR % (95% CI)	49.2%（36.1, 62.3）
完全缓解	0%
部分缓解	49.2%
疾病稳定	49.2%
疾病控制率†	98.4%
缓解持续时间‡	
中位值（周）（范围）	未达到 （12.1+, 96.9+）
持续时间≥12个月的%（n）	100.0%（17）
至缓解的时间	
中位值（周）（范围）	35.8（11.6, 82.9）

† 根据疾病稳定或更好的最佳缓解
‡ 基于Kaplan-Meier估计
+ 表示持续缓解
数据截止：2020年12月1日

治疗其他VHL病相关肿瘤的有效性终点包括IRC根据RECIST 1.1版评估的ORR、DCR和缓解持续时间。这些结果见表5。

表5：贝组替凡片治疗其他VHL病相关肿瘤的有效性结果

	贝组替凡片 每日120 mg n=61	
终点	**中枢神经系统血管母细胞瘤 可评估患者 n=50**	**胰腺神经内分泌肿瘤 可评估患者 n=22**
客观缓解率		
ORR %（95% CI）	30%（17.9, 44.6）	90.9%（70.8, 98.9）
完全缓解	6.0%	13.6%
部分缓解	24.0%	77.3%
疾病稳定	62.0%	9.1%
疾病控制率†	92.0%	100.0%
缓解持续时间‡		
中位值（周）（范围）	未达到 （12.1+, 96.9+）	未达到 （12.7+, 96.7+）
持续时间≥12个月的%（n）	100.0%（10）	100.0%（12）

† 根据疾病稳定或更好的最佳缓解
‡ 基于Kaplan-Meier估计
+ 表示持续缓解
数据截止：2020年12月1日

LITESPARK-015（MK-6482-015）队列B1：一项旨在评价贝组替凡治疗von Hippel Lindau病相关肿瘤的开放性、II期研究中的中国临床研究数据

23例中国VHL病患者入组了LITESPARK-015队列B1。通过当地胚系检测（明确为胚系VHL基因改变）和/或临床诊断确诊VHL病。患者由当地研究中心的研究者根据RECIST 1.1评估/放射学评估并经盲态独立中心审查（BICR）验证，确认至少有一个可测量的、不需要立即手术治疗的RCC或嗜铬细胞瘤/副神经节瘤（PPGL）或pNET病灶。该研究排除了患有转移性疾病的患者，并发其他肿瘤需要立即手术的患者，具有任何VHL病相关肿瘤的任何抗肿瘤全身治疗史（包括研究药物），或任何VHL病相关肿瘤的转移史，或其他非VHL病相关肿瘤的转移史者。患者接受贝组替凡片120 mg每日一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

LITESPARK-015队列B1中，有18例VHL病相关RCC患者（其中67%的患者既往接受过至少1次RCC的手术）、10例VHL病相关CNS-HB患者（其中70%的患者既往接受过至少1次CNS-HB的手术）、12例VHL病相关pNET患者（既往均未接受过pNET的手术）和4例VHL病相关PPGL患者（其中50%的患者既往接受过至少1次PPGL的手术）。中国患者中位年龄为36岁（范围：22-58岁），69.6%为男性，100%的ECOG 评分为0。

队列B1的主要有效性终点为由BICR根据RECIST 1.1评估的ORR。其他有效性终点包括贝组替凡在VHL病相关RCC、PPGL和pNET患者中的肿瘤特异性DOR、TTR、DCR、PFS（由BICR根据RECIST 1.1评估）和至手术时间（TTS）。中位随访时间为14.9（范围：12.0-17.1）个月。

表6总结了LITESPARK-015队列B1中国患者中VHL病相关RCC的有效性结果。

表6：贝组替凡片治疗VHL病相关RCC的有效性结果（BICR评估）

终点	贝组替凡片 每日120mg n=18
客观缓解率，%（n） （95% CI）	83.3%（15） （58.6，96.4）
完全缓解	0%
部分缓解	83.3%（15）
至缓解时间（月）	
平均值（SD）	6.6（2.7）
中位数（月）（范围）	5.6（2.7，11.1）
缓解持续时间‡	
中位数（月）（范围）	未达到 （2.7+至11.1+）

‡ 基于Kaplan-Meier估计
数据截止：2024年5月23日

表7总结了LITESPARK-015队列B1中国患者中VHL病相关CNS HB或pNET的有效性结果。

表7：贝组替凡片治疗其他VHL病相关肿瘤的有效性结果（BICR评估）

	贝组替凡片 每日120mg	
终点	**中枢神经系统血管母细胞瘤患者 n=10**	**胰腺神经内分泌肿瘤患者 n=12**
客观缓解率，%（n） （95% CI）	60.0%（6） （26.2，87.8）	66.7%（8） （34.9，90.1）
完全缓解	0	0
部分缓解	60.0%（6）	66.7%（8）
至缓解时间（月）		
平均值（SD）	3.7（1.4）	5.5（2.6）
中位数（月）（范围）	2.9（2.6至5.6）	5.6（2.5至8.4）
缓解持续时间‡		
中位数（月）（范围）	未达到 （5.6+至14.1+）	未达到 （2.8+至11.3+）

‡ 基于Kaplan-Meier估计
数据截止：2024年5月23日

【药理毒理】

药理作用

贝组替凡是一种缺氧诱导因子2α（HIF-2α）抑制剂。HIF-2α是一种转录因子，在氧传感中通过调节促进缺氧适应基因发挥作用。正常氧含量下，HIF-2α是VHL蛋白降解泛素-蛋白酶体的靶标。功能性VHL蛋白不足会导致HIF-2α的稳定和蓄积。稳定后的HIF-2α转移到细胞核内，与缺氧诱导因子1β（HIF-1β）相互作用，形成转录复合物，诱导下游基因表达，包括与细胞增殖、血管生成和肿瘤生长相关的基因。在缺氧或VHL蛋白功能受损的情况下，贝组替凡与HIF-2α结合，可阻断HIF-2α-HIF-1β相互作用，导致HIF-2α靶基因的转录和表达减少。体内试验中，贝组替凡在肾细胞癌小鼠异种移植瘤模型中表现出抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

贝组替凡Ames试验、人外周血淋巴细胞（HPBL）体外微核试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

贝组替凡尚未在动物中进行生育力试验。大鼠3个月重复给药毒性试验中，≥2 mg/kg/天（约为临床推荐剂量每日120 mg人体暴露量的0.1倍）剂量下可见给药相关的睾丸变性/萎缩以及附睾中精子减少和细胞碎片，≥6 mg/kg/天（约为临床推荐剂量每日120 mg人体暴露量的0.2倍）剂量下，睾丸和附睾中可见与给药相关的精子计数和活力降低以及精子形态异常，且在恢复期结束时未见恢复。3个月重复给药毒性试验中，贝组替凡对雌性生殖器官未见不良影响。

一项探索性胚胎-胎仔发育试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予贝组替凡6、60、200 mg/kg/天，≥60 mg/kg/天（以AUC计，约为临床推荐剂量下人体暴露量的1倍）剂量下可引起胚胎-胎仔死亡（着床后丢失），6和60 mg/kg/天（以AUC计，约为或高于临床推荐剂量下人体暴露量的0.2倍）剂量下可见胎仔体重降低、肋骨畸形、骨化减少。

致癌性

贝组替凡尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

密封，不超过25℃保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

高密度聚乙烯瓶包装，配有聚丙烯防儿童开启安全盖，内置高密度聚乙烯硅胶干燥剂罐。90片/瓶。

【有效期】

48个月

【执行标准】

药品注册标准JX20240132

【批准文号】

国药准字HJ20240135

【上市许可持有人】

名　　称：MERCK SHARP & DOHME (UK) LIMITED
注册地址：120 MOORGATE, LONDON, EC2M 6UR, UNITED KINGDOM

【生产企业】

企业名称：MSD INTERNATIONAL GMBH
生产地址：BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, COUNTY TIPPERARY, IE-E91 V091, IRELAND

【包装厂】

名　　称：MERCK SHARP & DOHME BV
包装地址：WAARDERWEG 39, HAARLEM, NL-2031 BN, THE NETHERLANDS

【境内责任人】

名　　称：默沙东（中国）投资有限公司
注册地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层
邮政编码：200030
电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）
网　　址：www.msdchina.com.cn