

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Belzutifan (Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach  $\geq 2$   
Vortherapien)

Vom 18. September 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belzutifan (Welireg) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>17</b>
<b>2.6</b>	<b>Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V .....</b>	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Belzutifan am 1. April 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. März 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Belzutifan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belzutifan (Welireg) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.09.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Belzutifan als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Axitinib,
- Cabozantinib,
- Everolimus,
- Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und
- Sunitinib

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Belzutifan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Sunitinib, Nivolumab, Everolimus sowie Aldesleukin zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Der Einsatz der Resektion oder Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Lenvatinib: Beschluss vom 1. Juli 2021
- Cabozantinib: Beschluss vom 5. April 2018
- Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016

Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Anlage VI Teil B der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: 31. Dezember 2024): II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Für das vorliegende Verfahren liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Das Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab der dritten Behandlungslinie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des Nierenzellkarzinoms. Die Evidenzgrundlage in diesem Anwendungsgebiet ist limitiert.

Aus der S3-Leitlinie und den schriftlichen Äußerungen der DGHO geht hervor, dass es keinen etablierten Standard für die Drittlinientherapie gibt. In Hinblick auf einen Therapiealgorithmus wird in der S3-Leitlinie jedoch konsensbasiert empfohlen, dass nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab, Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab + Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib eine Tyrosinkinase-Inhibitor(TKI)-basierte Therapie verabreicht werden

sollte und dass dabei die jeweiligen Zulassungen zu beachten sind. Hinsichtlich der Drittlinientherapie wird in der S3-Leitlinie in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EAU und ASCO und den schriftlichen Äußerungen der DGHO empfohlen, dass bei der Auswahl der Systemtherapie die Vortherapien berücksichtigt werden sollen und dass Substanzen gegeben werden sollten, die in der Vortherapie nicht enthalten waren. Patientinnen und Patienten, die in einer früheren Therapielinie bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten, sollen nicht erneut mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor therapiert werden.

Laut der schriftlichen Äußerung der DGHO richten sich die aktuellen Therapieempfehlungen vor allem nach der Art der Vorbehandlung, nach dem Allgemeinzustand und nach Nebenwirkungen vorhergehender Therapien. Bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschließlich eines PD-(L)1-Inhibitors und mindestens zwei VEGF-gerichteter Therapien, können entsprechend der schriftlichen Äußerung auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

Insgesamt kommen als Therapieoptionen somit die Wirkstoffe Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib in Betracht.

Die Therapie nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, orientiert sich somit maßgeblich an patientenindividuellen Kriterien, regelhaft an den Vortherapien. Daher wird vom G-BA eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, welche die TKI Axitinib, Cabozantinib und Sunitinib, den mTOR-Inhibitor Everolimus sowie Lenvatinib in Kombination mit Everolimus umfasst.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapien zu berücksichtigen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belzutifan wie folgt bewertet:

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 vor. Es handelt sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Belzutifan mit Everolimus verglichen wurde. Die Studie wird seit Februar 2020 in 172 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung nach oder während Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einem VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor fortgeschritten war.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für eine zulassungskonforme Teilpopulation von 370 Patientinnen und Patienten vorgelegt, deren Erkrankungen nach zwei oder mehr Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten war. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden 188 zu einer Behandlung mit Belzutifan und 182 zu einer Behandlung mit Everolimus randomisiert und gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation therapiert.

Ko-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 15.04.2024 vorgelegt.

### *Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 vor, in der Belzutifan mit Everolimus verglichen wird.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Everolimus die patientenindividuell geeignete bzw. nicht geeignete Therapie darstellt, vorgenommen. Da von der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Everolimus weitere Therapieoptionen umfasst sind, erlaubt die Studie LITESPARK 005 keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Everolimus (Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, Sunitinib) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Der G-BA erachtet es vor diesem Hintergrund als sachgerecht, eine entsprechende Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen und die Aussage zum Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a), und Patientinnen und Patienten, für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b), vorzunehmen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist in der Studie LITESPARK 005 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben, PFS*

Das PFS ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels

bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien Version 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik*

#### *EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS*

Die Symptomatik wird in der Studie LITESPARK 005 mittels der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt.

Auf Grundlage des EORTC QLQ-C30 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö, die als relevante Vorteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bewertet werden. Zudem zeigt sich für den Endpunkt Schmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Belzutifan.

Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppenergebnisse werden als relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass jüngere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.

### *Gesundheitszustand*

#### *EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie LITESPARK 005 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben und Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt.

Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Skala soziale Funktion liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich dagegen kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppenergebnisse werden als relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass jüngere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Es traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Belzutifan-Arms, wobei eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ vorlag.

Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppenergebnisse werden als relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass jüngere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

#### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus bei Infektionen und parasitären Erkrankungen (schwere UE), Stomatitis (UE), Fieber (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) sowie Erschöpfung (schwere UE) und Hyperglykämie (schwere UE).

Demgegenüber liegen Nachteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Endpunkten Hypoxie (schwere UE), Verstopfung (UE) und Schwindel (UE) vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail ergeben sich Vorteile und Nachteile bei den spezifischen UE.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien wurde die RCT LITESPARK 005 vorgelegt, in welcher Belzutifan mit Everolimus verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet, für welche Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie dargestellt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö sowie weitere positive Effekte für das Symptom Schmerz (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und die Krankheitssymptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS). Auch unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz der genannten Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Vorteil von Belzutifan in der Endpunktkategorie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Belzutifan in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Im Detail zeigen sich Vorteile und Nachteile bei den spezifischen UE.

Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen  $\geq 65$  Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppenergebnisse stellen relevante Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung dar und weisen darauf hin, dass jüngere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird aufgrund der Vorteile in der Symptomatik und den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein geringer Zusatznutzen für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten und für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber Everolimus festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LITESPARK 005.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher als hoch eingestuft. Zusätzlich liegt ein im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Studienarmen differenzieller Rücklauf der Fragebogen vor.

Eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit ergibt sich zusätzlich aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten und für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Welireg mit dem Wirkstoff Belzutifan.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT LITESPARK 005 vor, in der Belzutifan mit Everolimus verglichen wurde. Relevant sind die Ergebnisse für die Teilpopulation mit zwei oder mehr vorangegangenen Therapien.

Vom G-BA wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von der geeigneten patientenindividuellen Therapie vorgenommen:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

und

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zu a)

Beim Gesamtüberleben zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö sowie weitere positive Effekte für das Symptom Schmerz (EORTC QLQ-C30) und die Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS). Auch unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz der genannten Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Vorteil in der Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich ein Vorteil für Belzutifan in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Im Detail zeigen sich Vorteile und Nachteile bei den spezifischen UE.

Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen  $\geq 65$  Jahre liegt ein Vorteil von Belzutifan vor. Für Personen  $< 65$  Jahre zeigt sich kein Unterschied. Die Subgruppenergebnisse stellen relevante Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung dar, werden jedoch nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau wird für Belzutifan gegenüber Everolimus aufgrund der Vorteile in der Symptomatik und den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Unsicherheiten ergeben sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Eine zusätzliche Unsicherheit resultiert aus der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Zu b)

Die Studie LITESPARK 005 ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere aus den folgenden Gründen:

Für die Schätzung der Ausgangsbasis für die Untergrenze werden Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2022 eingeschlossen, welche noch als vorläufig anzusehen sind.

Bei der Schätzung der Obergrenze ist fraglich, ob Anteilswerte, welche sich auf die Inzidenz beziehen, auf die Zweijahresprävalenz übertragen werden können.

Darüber hinaus ist das Heranziehen von Anteilswerten, die sich nicht ausschließlich auf klarzellige Nierenzellkarzinome beziehen, mit Unsicherheit behaftet.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Welireg (Wirkstoff: Belzutifan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/welireg-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/welireg-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko embryofetaler Schäden bei der Einnahme von Belzutifan während der Schwangerschaft.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juli 2025).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belzutifan	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapien				
Axitinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cabozantinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Everolimus	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	<u>4/2-Schema:</u> 1 x täglich für 28 Tage, gefolgt von einem 14-tägigen therapiefreien Intervall	8,7	28	243,6
<i>Lenvatinib in Kombination mit Everolimus</i>				
Lenvatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Everolimus				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Belzutifan	120 mg	120 mg	3 x 40 mg	365	1 095 x 40 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Monotherapien</i>					
Axitinib	5 mg	5 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	243,6	243,6 x 50 mg
<i>Lenvatinib in Kombination mit Everolimus</i>					
Lenvatinib	18 mg	18 mg	1 x 10 mg + 2 x 4 mg	365	365 x 10 mg + 730 x 4 mg
Everolimus	5 mg	5 mg	2 x 2,5 mg	365	730 x 2,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

**Kosten der Arzneimittel:**

Zu bewertendes Arzneimittel						
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Belzutifan 40 mg	90 FTA	17 830,31 €	1,77 €	1 015,00 €	16 813,54 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Axitinib 5 mg	56 FTA	1 060,52 €	1,77 €	58,09 €	1 000,66 €	
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	4 931,43 €	1,77 €	278,34 €	4 651,32 €	
Everolimus 2,5 mg	30 TAB	111,21 €	1,77 €	4,74 €	104,70 €	
Everolimus 10 mg	30 TAB	419,63 €	1,77 €	19,38 €	398,48 €	
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1 329,12 €	1,77 €	72,96 €	1 254,39 €	
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 329,12 €	1,77 €	72,96 €	1 254,39 €	
Sunitinib 50 mg <sup>3</sup>	30 HKP	395,27 €	1,77 €	30,37 €	363,13 €	
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten						

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden

<sup>3</sup> Festbetrag

können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

#### Referenzen:

Fachinformation zu Belzutifan (Welireg); Welireg 40 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2025

## **2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Belzutifan handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt weniger als 5 Prozent (2,6 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 26. März 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belzutifan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Belzutifan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Juni 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 11. August 2025 statt.

Mit Schreiben vom 12. August 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. August 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. September 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. August 2025 3. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. September 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken