

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Belzutifan (Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach ≥ 2  
Vortherapien)

Vom 18. September 2025

## Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekostenermittlung .....	22
4. Verfahrensablauf .....	22
5. Beschluss .....	25
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	37
2. Bewertungsentscheidung .....	37
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	37
2.2 Nutzenbewertung .....	37
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	46
5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	46
5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH .....	87

<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....</b>	<b>93</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....</b>	<b>121</b>
<b>5.5</b>	<b>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) .....</b>	<b>125</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>169</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>169</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>179</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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

#### **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

---

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

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

- 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  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- b) 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 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 klarzelligen 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 Endpunktkatoren 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 jedem 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 Diarröhö, 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 Endpunkt категорie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö 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 Endpunkt категорie 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 Endpunkt kategorie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.

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

In der Endpunkt kategorie 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 klarzelligen 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 Endpunkt erhebung. Das endpunkt spezifische 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 Endpunkt kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

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

- b) 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 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 klarzelligen 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 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.

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 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

und

- b) 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 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 Endpunkt категорie 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 Endpunktterhebung. Eine zusätzliche Unsicherheit resultiert aus Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkatagorien 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-Taxe (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belzutifan	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Monotherapien</b>				
Axitinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cabozantinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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>

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	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>					
<b>Monotherapien</b>					
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

<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)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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-abgabe-preis)	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 = Tablettten

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 können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der

<sup>3</sup> Festbetrag

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 Anwendungsbereich 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 klarzelligen 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 Anwendungsbereich, 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 Anwendungsbereich übermittelt werden. Bezuglich 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

## 5. Beschluss

**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 ≥ 2 Vortherapien)**

Vom 18. September 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. August 2025 (BAnz AT 08.10.2025 B9) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belzutifan wie folgt ergänzt:**

## **Belzutifan**

Beschluss vom: 18. September 2025  
In Kraft getreten am: 18. September 2025  
BAnz AT 20.10.2025 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):**

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. September 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- 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  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) 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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-45), sofern nicht anders indiziert.

- 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

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категория	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Зusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh (EORTC QLQ-C30); Vorteil im Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail Vorteile und Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen:		
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied		
∅: Es liegen keine Daten vor.		
n. b.: nicht bewertbar		

#### Studie LITESPARK 005:

- Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase-III-Studie
- Belzutifan versus Everolimus
- Relevante Teilstudie: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, davon 1 PD-(L)1-Inhibitor und ≥ 2 zielgerichtete VEGF-Therapien (49,6 % der Gesamtpopulation)

## Mortalität

Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	188	21,8 [17,4; 25,8] 128 (68,1)	182	18,1 [14,2; 23,9] 125 (68,7)	0,94 [0,74; 1,21]; 0,650

## Morbidität

Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>b</sup></b>					
	188	4,6 [3,5; 7,3] 156 (83,0)	182	5,4 [3,8; 6,5] 137 (75,3)	0,72 [0,57; 0,92]; 0,008
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)<sup>c</sup></b>					
Fatigue	178	1,9 [1,1; 2,1] 126 (70,8)	164	1,9 [1,0; 2,0] 124 (75,6)	0,80 [0,62; 1,03]; 0,086
Übelkeit und Erbrechen	178	11,9 [6,4; 26,0] 80 (44,9)	164	10,0 [3,7; 15,4] 66 (40,2)	0,89 [0,64; 1,25]; 0,510
Schmerzen	178	3,8 [2,1; 5,3] 105 (59,0)	164	2,8 [1,9; 3,0] 106 (64,6)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023; 1,0
<b>Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“</b>					
< 65 Jahre	113	3,8 [1,9; 5,3] 69 (61,1)	89	3,7 [2,8; 7,3] 51 (57,3)	1,04 [0,72; 1,49]; 0,849
≥ 65 Jahre	65	2,8 [1,9; 20,3] 36 (55,4)	75	1,9 [1,0; 1,9] 55 (73,3)	0,41 [0,26; 0,63]; < 0,001; 0,9
Interaktion: 0,001 <sup>d</sup>					
Dyspnoe	178	8,2 [3,7; 17,5] 87 (48,9)	164	3,7 [2,8; 7,9] 84 (51,2)	0,77 [0,57; 1,05]; 0,101

Schlaflosigkeit	178	11,1 [5,5; 24,8] 81 (45,5)	164	3,7 [2,8; 5,6] 87 (53,0)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,005; 7,4
Appetitverlust	178	17,4 [9,3; 27,6] 76 (42,7)	164	3,7 [2,8; 4,7] 88 (53,7)	0,51 [0,37; 0,70]; < 0,001; 13,7
Verstopfung	178	15,7 [4,8; 24,9] 78 (43,8)	164	13,0 (9,0; 16,9) 59 (36,0)	1,14 [0,81; 1,61]; 0,443
Diarrhö	178	21,6 [8,2; n. b.] 59 (33,1)	164	5,6 [3,7; 13,8] 73 (44,5)	0,53 [0,37; 0,75]; < 0,001; 16,0
<b>Symptomatik (FKSI-DRS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)<sup>e</sup></b>					
	179	27,2 [17,7; n. b.] 62 (34,6)	165	10,1 [7,5; 16,7] 60 (36,4)	0,66 [0,46; 0,95]; 0,027; 17,1
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)<sup>f</sup></b>					
	179	9,3 [7,4; 20,3] 86 (48,0)	164	10,2 [5,5; 16,6] 67 (40,9)	0,90 [0,65; 1,25]; 0,528

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)<sup>g</sup></b>					
globaler Gesund- heitsstatus	178	4,6 [2,8; 5,6] 114 (64,0)	164	2,8 [1,9; 4,5] 99 (60,4)	0,77 [0,59; 1,02]; 0,071
körperliche Funktion	178	4,8 [2,8; 11,1] 100 (56,2)	164	3,1 [2,6; 4,9] 100 (61,0)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,060
Rollenfunktion	178	2,8 [1,9; 4,6] 114 (64,0)	164	1,9 [1,7; 2,8] 110 (67,1)	0,80 [0,61; 1,04]; 0,097
emotionale Funktion	178	6,4 [3,7; 15,7] 91 (51,1)	164	4,5 [2,8; 8,3] 80 (48,8)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,330
kognitive Funktion	178	2,8 [1,9; 4,2] 121 (68,0)	164	3,7 [2,8; 5,5] 87 (53,0)	1,13 [0,86; 1,50]; 0,371
soziale Funktion	178	4,8 [2,8; 12,0] 97 (54,5)	164	2,8 [1,9; 4,6] 98 (59,8)	0,76 [0,57; 1,00]; 0,054
<b>Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“</b>					
< 65 Jahre	113	2,9 [1,9; 8,4] 62 (54,9)	89	2,8 [1,9; 12,5] 50 (56,2)	0,98 [0,67; 1,43]; 0,923

≥ 65 Jahre	65	8,3 [2,8; 16,9] 35 (53,8)	75	2,7 [1,8; 3,9] 48 (64,0)	0,46 [0,29; 0,73]; 0,001; 5,6
					Interaktion: 0,050 <sup>h</sup>

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UEs, ergänzend dargestellt)</b>					
	186	0,4 [0,3; 0,5] <sup>i</sup> 185 (99,5)	177	0,3 [0,3; 0,4] <sup>i</sup> 175 (98,9)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	186	22,7 [13,5; n. b.] <sup>i</sup> 83 (44,6)	177	15,9 [11,8; 28,2] <sup>i</sup> 69 (39,0)	0,93 [0,67; 1,29]; 0,651
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	186	6,4 [3,7; 8,9] <sup>i</sup> 123 (66,1)	177	4,6 [3,4; 6,7] <sup>i</sup> 105 (59,3)	0,88 [0,67; 1,15]; 0,340
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	186	n. e. 13 (7,0)	177	31,4 [24,0; n. b.] <sup>i</sup> 25 (14,1)	0,35 [0,17; 0,70]; 0,003
<b>Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“</b>					
< 65 Jahre	120	n. e. 9 (7,5)	97	31,4 [n. b.] 7 (7,2)	0,66 [0,23; 1,87]; 0,435
≥ 65 Jahre	66	n. e. 4 (6,1)	80	n. e. [24,0; n. b.] 18 (22,5)	0,21 [0,07; 0,63]; 0,005
Interaktion: 0,033 <sup>d</sup>					
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Hypoxie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>g</sup>	186	n. e. 26 (14,0)	177	n. e. 1 (0,6)	22,33 [3,02; 165,09]; 0,002
Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>g</sup>	186	27,5 [16,5; n. b.] <sup>i</sup> 58 (31,2)	177	n. e. [15,7; n. b.] <sup>i</sup> 30 (16,9)	1,41 [0,90; 2,21]; 0,133
Pneumonitis (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>g</sup>	Keine geeigneten Daten				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	186	n. e. 23 (12,4)	177	27,5 [14,4; n. b.] <sup>i</sup> 37 (20,9)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001

(SOC, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>g</sup>					
Verstopfung (PT, UEs)	186	n. e. 32 (17,2)	177	n. e. 10 (5,6)	2,86 [1,40; 5,85]; 0,004
Stomatitis (PT, UEs)	186	n. e. 5 (2,7)	177	n. e. [13,4; n. b.] <sup>i</sup> 65 (36,7)	0,05 [0,02; 0,13]; < 0,001
Fieber (PT, UEs)	186	n. e. 12 (6,5)	177	n. e. 22 (12,4)	0,38 [0,18; 0,78]; 0,008
Schwindel (PT, UEs)	186	n. e. [34,2; n. b.] <sup>i</sup> 30 (16,1)	177	n. e. 2 (1,1)	11,41 [2,70; 48,16]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	186	n. e. [25,3; n. b.] <sup>i</sup> 48 (25,8)	177	4,6 [1,7; n. b.] <sup>i</sup> 89 (50,3)	0,36 [0,25; 0,51]; < 0,001
Erschöpfung (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 1 (0,5)	177	n. e. 10 (5,6)	0,07 [0,01; 0,53]; 0,010
Hyperglykämie (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 3 (1,6)	177	n. e. 11 (6,2)	0,17 [0,04; 0,64]; 0,009

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
<sup>b</sup> Angaben aus Modul 4 des Nutzenbewertungs-Dossiers vom 26. März 2025.  
<sup>c</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
<sup>d</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
<sup>e</sup> Eine Abnahme des Scores FKSI-DRS um  $\geq 6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).  
<sup>f</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
<sup>g</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zur Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
<sup>h</sup> ungerundeter p-Wert der Interaktion  $< 0,05$   
<sup>i</sup> eigene Berechnung: Umrechnung von Wochen in Monate

Verwendete Abkürzungen:  
 AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality Of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) 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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Es liegen keine Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt kategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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

circa 65 bis 940 Patientinnen und Patienten

### 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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Es werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belzutifan	204 564,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Monotherapien</i>	
Axitinib	13 044,32 €
Cabozantinib	56 591,06 €
Everolimus	4 848,17 €
Sunitinib	2 948,62 €
<i>Lenvatinib in Kombination mit Everolimus</i>	
Lenvatinib	45 785,24 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Everolimus	2 547,70 €
<b>Gesamt</b>	<b>48 332,94 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**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**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**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 ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

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.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. September 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 20.10.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+20.10.2025>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. März 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Belzutifan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. August 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belzutifan (Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach $\geq 2$ Vortherapien)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Belzutifan
- **Handelsname:** Welireg
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-04-01-D-1174

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 415,08 kB)

### Modul 2

(PDF 253,58 kB)

### Modul 3

(PDF 1,06 MB)

### Modul 4

(PDF 4,03 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 8,83 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,42 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Belzutifan (Welireg)

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.

#### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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
  - Sutinib

Stand der Information: Februar 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,32 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,64 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2025
  - Mündliche Anhörung: 11.08.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.08.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

##### Word

(Word 37,34 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile **Stellungnahme - Belutifan - 2025-04-01-D-1174**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.08.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.08.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belzutifan (Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach ≥ 2 Vortherapien) - Gemeinsamer Bund  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. August 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

**Wirkstoff Belzutifan**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2025
Eisai GmbH	21.07.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.07.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2025
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie	23.07.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Sahakyan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Ponn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schiefer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Fr. Junghölter	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Stern	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH**

Datum	22. Juli 2025
Stellungnahme zu	Belzutifan / WELIREG®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ableitung des Zusatznutzens von Belzutifan basierend auf der Studie LITESPARK 005 mit hoher Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsbereit</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib festgelegt, wobei die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen werden soll. In den Hinweisen zur zVT betont der G-BA zudem, dass ein Wechsel des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) hinsichtlich der bisher verabreichten TKI vorzunehmen ist [1]. Für die Bewertung hat MSD die Studie LITESPARK 005 zum Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus vorgelegt.</p> <p>Da die Patient:innen in der Studie LITESPARK 005 gemäß Ausschlusskriterien nicht mit Everolimus vorbehandelt sein durften, sieht das IQWiG Everolimus als eine für alle Patient:innen der Studienpopulation grundsätzlich geeignete Therapieoption [1]. Allerdings kritisiert das Institut die fehlende Möglichkeit zur Wahl aus verschiedenen Therapieoptionen im Rahmen einer Multi-Komparatoren-Studie. Aus diesem Grund zieht das IQWiG die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 ausschließlich für die Teilpopulation der Patient:innen heran, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt. Für Patient:innen, für die Everolimus keine geeignete</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belzutifan wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>c) <u>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</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>d) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>individualisierte Therapie darstellt, sieht es den Zusatznutzen als nicht belegt an. Da zudem unklar sei, ob für einen Teil der Patient:innen der Studienpopulation möglicherweise eine andere von der zVT umfasste Therapieoption besser geeignet gewesen wäre, wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse der LITESPARK 005-Studie endpunktübergreifend auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.</p> <p><u>MSD-Position:</u></p> <p>Aus Sicht von MSD können die Ergebnisse der LITESPARK 005-Studie zur Bewertung des Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden. Auch die generelle Reduktion der Aussagesicherheit der Ergebnisse ist nicht sachgerecht. Dies lässt sich wie folgt begründen:</p> <p>Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind stark vorbehandelt. Gemäß Zulassung befinden sie sich mindestens in der dritten Therapielinie und haben bereits einen PD-(L)1-Inhibitor sowie mindestens zwei VEGF-Therapien erhalten [2]. Dabei ist zu erwarten, dass die Patient:innen gemäß Leitlinienempfehlung in der ersten Therapielinie eine Kombinationstherapie aus PD-(L)1-Inhibitor und VEGF-TKI und in der zweiten Therapielinie einen weiteren VEGF-TKI erhalten haben [3-5]. Für die späteren Therapielinien ergibt sich aus nationalen sowie internationalen Leitlinien kein etablierter Therapiestandard. Die Auswahl der Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie, wobei Substanzen gegeben werden sollen, die nicht Bestandteil der Vortherapie waren [3-5]. Darüberhinausgehende evidenzbasierte oder leitliniengestützte Kriterien zur Therapieauswahl liegen nicht vor. Dies spiegelt sich in der Festlegung der zVT durch den G-BA wider, der ausschließlich die Vortherapie als Auswahlkriterium</p>	<p><u>Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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 klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung nach oder während Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einem VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor fortgeschritten war.</p> <p>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.</p> <p>Ko-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>benennt. Auch das IQWiG betont in seinem Bewertungsbericht, dass weitere Kriterien für die Therapieentscheidung fehlen [1].</p> <p>Da aber keine weiteren Kriterien für die Behandlungsentscheidung existieren, gibt es in der Konsequenz auch keine Kriterien für die Aufteilung der Gesamtpopulation in die Teilpopulation der Patient:innen, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, sowie die Teilpopulation der Patient:innen, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt. Insbesondere ist völlig unklar, welche Kriterien zur Einstufung einer Patientin bzw. eines Patienten als ungeeignet für eine Therapie mit Everolimus führen sollten. Sofern die Voraussetzung des Behandlungswechsels – wie in der Studie LITESPARK 005 – erfüllt ist, sind alle von der zVT umfassten Therapieoptionen basierend auf der vorliegenden Evidenz als gleichermaßen geeignet anzusehen, weshalb die Therapie mit Everolimus eine adäquate Umsetzung der zVT für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p>Tatsächlich hat der G-BA in früheren Bewertungsverfahren bei vergleichbaren Rahmenbedingungen trotz der Festlegung einer individualisierten / patientenindividuellen Therapie als zVT eine Single-Komparator-Studie für den Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation akzeptiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen der Nutzenbewertung von Olaparib bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit BRCA1/2-Mutation und Vorbehandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid wurde trotz Festlegung einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel</li> </ul>	<p>wurden in den Endpunktkatagorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 15.04.2024 vorgelegt.</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Studie PROfound zum Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron bzw. Enzalutamid für die Bewertung des Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet herangezogen [6]. Den Verzicht auf eine Aufteilung der Patientenpopulation hat der G-BA dabei explizit damit begründet, dass „keine hinreichend geeigneten Kriterien für eine Aufteilung der Patientengruppe in Patienten, für die patientenindividuell Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet ist, und Patienten, für die patientenindividuell Docetaxel oder Cabazitaxel am besten geeignet ist, festgestellt werden können“ [6].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei der Nutzenbewertung von Capivasertib hat der G-BA für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom mit PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en) und Progression nach endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Therapieoptionen festgelegt. Dabei hat der G-BA – analog zur vorliegenden Nutzenbewertung – ausschließlich die Berücksichtigung der Vortherapie verbunden mit der Voraussetzung, dass in Bezug auf die zur initialen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, als Kriterium zur Therapiewahl genannt [7, 8]. Obwohl es sich bei den vorgelegten Studien CAPTVELO-291 und FAKTION um Single-Komparator-Studien mit Fulvestrant als einziger Therapieoption im Vergleichsarm handelt, hat der G-BA die beiden Studien für die Ableitung des Zusatznutzens in der gesamten zu bewertenden Patientenpopulation herangezogen. Begründet wurde dies damit,</li> </ul>	<p>die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b), vorzunehmen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>c) <u>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</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben, PFS</u></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die Vorgabe des Behandlungswechsels durch die Fulvestrant-Behandlung erfolgt sei und der Einsatz von Fulvestrant deshalb als eine hinreichende Umsetzung der individualisierten Therapie in der vorliegenden Patientenpopulation angesehen werden können [7].</p> <p>Die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 können somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan in der Gesamtpopulation der Patient:innen im Anwendungsgebiet herangezogen werden.</p> <p>Auch hinsichtlich der Umsetzung der zVT in der Studie LITESPARK 005 gilt: Durch den Einsatz von Everolimus wurde für alle Patient:innen der geforderte Behandlungswechsel umgesetzt. Ob darüber hinaus eine andere von der zVT umfasste Therapieoption für einzelne Patient:innen besser geeignet gewesen wäre, lässt sich mangels weiterer etablierter, evidenzbasierter oder leitliniengestützter Auswahlkriterien nicht beurteilen. Diese verbleibende Unsicherheit resultiert jedoch nicht aus dem Studiendesign, sondern aus der unzureichenden Evidenzlage und wäre dementsprechend auch durch eine Multi-Komparator-Studie nicht zu beseitigen gewesen. Eine generelle Herabstufung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der fehlenden Auswahlmöglichkeit im Vergleichsarm ist daher nicht gerechtfertigt. Die Aufteilung der Gesamtpopulation in die Teilpopulation der Patient:innen, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, bzw. die Teilpopulation der Patient:innen, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ist nicht nachvollziehbar.</p>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS</i></p> <p>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.</p> <p>Auf Grundlage des EORTC QLQ-C30 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö, 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.</p> <p>Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die</p>

<p><b>Fazit</b></p> <p>Da die Vorgabe des Behandlungswechsels in der Studie LITESPARK 005 für alle Patient:innen erfüllt ist und keine weiteren Kriterien zur Therapiewahl vorliegen, ist der <b>Einsatz von Everolimus in der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation als geeignete Umsetzung der individualisierten Therapie unter Berücksichtigung eines Wechsels der TKI-Therapie anzusehen</b>. Folglich lässt sich aus den Ergebnissen ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit für die Gesamtpopulation</b> der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten.</p>	<p>Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen &lt; 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.</p> <p>Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p><b>EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)</b></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunkt категорie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p><b>EORTC QLQ-C30</b></p> <p>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.</p>
--	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Skala soziale Funktion liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Es traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Belzutifan-Arms, wobei eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ vorlag.</p> <p>Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>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).</p> <p>Demgegenüber liegen Nachteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Endpunkten Hypoxie (schwere UE), Verstopfung (UE) und Schwindel (UE) vor.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt категорie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh 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 Endpunkt категорie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt категорie 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p>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 klarzelligen 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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LITESPARK 005.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung. 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.</p> <p>Eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit ergibt sich zusätzlich aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkatgorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p> <p>d) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen 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.</p>
<p><b>Ableitung des Zusatznutzens mit beträchtlichem Ausmaß für Belzutifan basierend auf der Studie LITESPARK 005 unabhängig vom Alter der Patient:innen</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der LITESPARK 005-Studie leitet das IQWiG einen Zusatznutzen von Belzutifan ab. Das Ausmaß des Zusatznutzens stuft es für Patient:innen mit einem Alter von <math>\geq 65</math> Jahren als beträchtlich ein. Für Patient:innen <math>&lt; 65</math> Jahren attestiert das IQWiG einen geringen Zusatznutzen.</p> <p><u>MSD-Position:</u></p> <p>MSD begrüßt, dass das IQWiG für Patient:innen <math>\geq 65</math> Jahre den beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan anerkennt. Allerdings besteht aus Sicht von MSD der <b>beträchtliche Zusatznutzen für alle Patient:innen unabhängig von ihrem Alter</b>, da eine Aufteilung der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Alter der Patient:innen nicht sachgerecht ist. Dies wird nachfolgend näher erläutert:</p> <p>Wie bereits im Dossier ausgeführt, sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>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</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen. Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss somit berücksichtigt werden, dass das globale Signifikanzniveau aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstests nicht eingehalten wird und die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen somit deutlich höher liegt. So wurden für das vorliegende Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 263 Testungen durchgeführt. Unter der Annahme, dass es keine Interaktionen der Subgruppenausprägungen mit der Behandlung gibt, ist bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von <math>\alpha = 5\%</math> demnach statistisch mit etwa 13 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 6 positive Interaktionstests (davon nur 3 positive Interaktionstests für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Alter“). Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,2 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen.</p> <p>Darüber hinaus beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind. So zeigten sich für die in den verschiedenen</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben, PFS</i></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie LITESPARK 005 mittels der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS erhoben. Vom</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppen beobachteten Effekte überwiegend quantitative Unterschiede im Behandlungseffekt, eine Effektumkehr war meist nicht zu beobachten. Insbesondere gibt es aber keine (möglichst bereits a priori dargelegte) wissenschaftliche Rationale für einen unterschiedlichen Effekt in den Subgruppen der Patient:innen &lt; 65 bzw. <math>\geq 65</math> Jahre. Des Weiteren zeigen sich in den beiden co-primären Endpunkten der Studie LITESPARK 005 (Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben) keinerlei positive Interaktionstests.</p> <p>Eine Differenzierung des Zusatznutzens nach Altersgruppen erscheint somit nicht sachgerecht. Der Bewertung ist somit die Gesamtpopulation der Studie LITESPARK 005 zugrunde zu legen.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Basierend auf den oben genannten Gründen ergibt sich aus Sicht von <b>MSD für die Gesamtpopulation der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zVT.</b></p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt.</p> <p>Auf Grundlage des EORTC QLQ-C30 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröe, 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.</p> <p>Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen &lt; 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.</p> <p>Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p><i>EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunkt категорie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>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.</p> <p>Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Skala soziale Funktion liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Es traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Belzutifan-Arms, wobei eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ vorlag.</p> <p>Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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).</p> <p>Demgegenüber liegen Nachteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Endpunkten Hypoxie (schwere UE), Verstopfung (UE) und Schwindel (UE) vor.</p> <p>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.</p> <p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Endpunkt kategorie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö sowie weitere positive Effekte für das Symptom Schmerz (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und die Krankheitssymptomatik (erhoben mittels FKSIDRS). Auch unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz der genannten Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Vorteil von Belzutifan in der Endpunkt kategorie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt kategorie 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.</p> <p>Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird aufgrund der Vorteile in der Symptomatik und den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein geringer Zusatznutzen für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen 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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LITESPARK 005.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung. 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 differenzialer Rücklauf der Fragebogen vor.</p> <p>Eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit ergibt sich zusätzlich aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkatoren Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen 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.</p>
<b>Ableitung des Zusatznutzens von Belzutifan unter Berücksichtigung aller patientenrelevanter Endpunkte</b>  In seiner Bewertung lässt das IQWiG zudem mehrere positive Effekte von Belzutifan auf der Nutzenseite unberücksichtigt, die aus Sicht von MSD ebenfalls für die Bewertung heranzuziehen sind:	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen sowie Symptomatik erhoben mittels FKSI-DRS</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Ein statistisch signifikanter Vorteil von Belzutifan ergab sich in der Studie LITESPARK 005 für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (HR = 0,73 [0,55; 0,96]; p = 0,023) sowie die Symptomatik erhoben mittels FKSI-DRS (HR = 0,66 [0,46; 0,95]; p = 0,027). Da das 95 %-Konfidenzintervall des zugehörigen Effektschätzers in beiden Fällen nicht vollständig unterhalb von 0,9 liegt, stuft das IQWiG unter Verweis auf seine in den Allgemeinen Methoden beschriebene Methodik jedoch das Ausmaß des Effekts als nicht mehr als geringfügig und somit den Zusatznutzen als nicht belegt ein [1].</p> <p><b>MSD-Position:</b></p> <p>Unbenommen dessen, dass der G-BA die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Allgemeinen nicht auf der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik basierend auf der oberen Grenze des Konfidenzintervalls des beobachteten Punktschätzers abstellt, muss im vorliegenden Fall zusätzlich die spezifische Situation bei der Bewertung von Responderanalysen zu patientenberichteten Zielgrößen wie der hier relevanten Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung berücksichtigt werden. So begründet das IQWiG die Notwendigkeit einer Unterschreitung des Schwellenwerts von 0,90 für nach seiner Auffassung nicht schwerwiegende Symptome durch die Bezugnahme auf die in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV formulierte Anforderung an einen geringen Zusatznutzen, dass es sich um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung handeln muss. Das Verfahren impliziere somit, dass (auch</p>	<p>a) <u>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</u></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>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.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><b>Progressionsfreies Überleben, PFS</b></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikante) Effekte, die aber nur als geringfügig bewertet werden, zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führten [9]. Das IQWiG lässt hierbei jedoch außer Acht, dass der Aspekt der nicht nur geringfügigen Verbesserung bei Responderanalysen zu patientenberichteten Zielgrößen durch die Definition des Responsekriteriums als solches bereits berücksichtigt wird, indem eine Verschlechterung nur dann als Ereignis gezählt wird, wenn sie basierend auf der Validierung der verwendeten MID von den Patient:innen als klinisch relevant bewertet wird. Diesbezüglich hat das IQWiG an anderer Stelle selbst ausgeführt [10]: „Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile der Responder zwischen den Gruppen vor, wird dies, sofern keine spezifischen Gründe dagegensprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet.“ Dabei kann davon ausgegangen werden, dass ein klinisch relevanter Effekt auch als nicht geringfügig im Sinne des Verordnungsgebers anzusehen ist. Da das IQWiG die im Dossier für den EORTC QLQ-C30 sowie den FKSI-DRS verwendeten Responseschwellen als klinisch relevant akzeptiert hat, sind die beobachteten Vorteile von Belzutifan für diese Endpunkte als klinisch relevante und nicht nur geringfügige Effekte für die Nutzenbewertung anzuerkennen. Tatsächlich hat der G-BA im Rahmen früherer Bewertungsverfahren bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte in Responderanalysen zu als nicht schwer bzw. schwerwiegend eingestuften Symptomen (u.a. für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) auch in Fällen, bei denen die obere Grenze des Konfidenzintervalls einen Wert von 0,9 nicht unterschritt, einen Zusatznutzens für die jeweilige Skala festgestellt [11-14].</p>	<p>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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS</i></p> <p>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 Diarröe, 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.</p> <p>Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Unberücksichtigt bleiben in der Bewertung des IQWiG außerdem die statistisch signifikanten Vorteile von Belzutifan für das Progressionsfreie Überleben sowie die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Hierzu merkt das IQWiG an: „Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.“</p> <p><u>MSD-Position:</u></p> <p>Aus Sicht von MSD handelt es sich bei den Endpunkten Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod um zwei patientenrelevante Endpunkte, welche in Ergänzung zum co-primären Endpunkt Gesamtüberleben zu sehen sind. Die beobachteten Vorteile von Belzutifan für diese Endpunkte sind deshalb ebenfalls für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Wie bereits im Dossier ausgeführt, begründet sich dies für die beiden Endpunkte wie folgt:</p> <p>Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom stellt eine Tumorerkrankung mit schlechter Überlebensprognose dar, die medikamentöse Therapie ist in der Regel palliativ. Das primäre Ziel der palliativen Tumortherapie ist neben der Verlängerung des Lebens die Kontrolle der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität [3]. Die Progression des Tumors führt in der Regel zu einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik sowie zum Einsatz einer belastenden Folgetherapie und einer</p>	<p>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.</p> <p>Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p><i>EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunkt категорie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beeinträchtigung der Lebensqualität. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie eine große Rolle, weshalb diese beiden Endpunkte unmittelbar patientenrelevant sind. Dieser Vorteil schlägt sich auch in den positiven Effekten der Krankheitssymptomatik und dem Gesundheitszustand nieder.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich bei den Vorteilen von Belzutifan für die Endpunkte „Schmerzen mittels EORTC QLQ-C30“ und „Symptomatik mittels FKSI-DRS“ um <b>klinisch relevante, nicht nur geringfügige Effekte</b> handelt, die dementsprechend bei der <b>Ableitung des Zusatznutzens von Belzutifan</b> zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sind als eigenständige patientenrelevante Endpunkte anzuerkennen. Basierend auf den vorgelegten Ergebnissen ist deshalb für Belzutifan ein <b>geringer Zusatznutzen für das Progressionsfreie Überleben</b> sowie ein <b>erheblicher Zusatznutzen für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</b> abzuleiten.</p>	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt категорie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrö 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 Endpunkt категорie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt категорie 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.</p> <p>Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Subgruppenergebnisse stellen relevante Ergebnisse der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 klarzelligen 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.</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.32, Z. 17	<p><b>Angaben zum Studienverlauf</b></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an: „Angaben zu den mittleren Behandlungs- oder Beobachtungsdauern liegen nicht vor.“</p> <p><u>MSD-Position:</u> Aus Sicht von MSD stellen die im Dossier gemachten Angaben zum Median der Behandlungs- oder Beobachtungsdauern die aussagekräftigere Angabe dar. Ungeachtet dessen werden ergänzenden zu den bereits im Dossier gemachten Angaben die mittlere Behandlungs- und Beobachtungsdauern in Tabelle 1 angegeben.</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. I.40, Z. 14	<p><b>Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</b></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass für den Endpunkt Pneumonitis (PT, schwere UEs) für die relevante Teilpopulation der Studie LITESPARK 005 im Dossier keine Daten vorliegen.</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>MSD-Position:</u></p> <p>In der relevanten Teilstudie war im Interventionsarm keine Patientin bzw. kein Patient (0,0 %) von einer schweren Pneumonitis betroffen, im Kontrollarm waren es 4 Patient:innen (2,3 %). Das IQWiG schlossfolgert somit richtig, dass basierend auf der Modulvorlage aufgrund der geringen Anzahl an aufgetretenen Ereignissen keine Berechnungen für den Endpunkt Pneumonitis (PT; schwere UEs) durchgeführt wurden.</p>	
S. II.19 Z. 11	<p><b>Jahrestherapiekosten</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU ermittelt für Belzutifan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 927,94 €, die ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen. Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten ist unterschätzt. Legt man den Stand der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 zugrunde, ergeben sich nach eigenen Berechnungen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 204 564,74 €. [1]“</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden aufgrund eines Übertragungsfehlers im Nutzendossier nicht richtig dargestellt. Die von IQWIG ermittelten Jahrestherapiekosten in Höhe von 204 564,74 € sind korrekt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 2035. Belzutifan (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025 Jun 6. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8602/2025-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Belzutifan\\_D-1174.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8602/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Belzutifan_D-1174.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation WELIREG®. Stand: Februar 2025. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 05.07.2025]
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Version 5.0 – September 2024. AWMF-Registernummer: 043-017OL. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf). [Zugriff am: 05.07.2025]
4. Ljungberg, B., L. Albiges, Y. Abu-Ghanem, and e. al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. Eur Urol., 2022. 82(4): p. 399-410.
5. Powles, T., L. Albiges, A. Bex, and e. al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol., 2024. 35(8): p. 692-706.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). 2021 Jun 3. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-615\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.04.2025]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant) 2025 Apr 3. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11374/2025-04-03\\_AM-RL-XII\\_Capivasertib\\_D-1110\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11374/2025-04-03_AM-RL-XII_Capivasertib_D-1110_TrG.pdf). [Zugriff am: 05.07.2025]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1912. Capivasertib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024 Dec 23. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8040/2024-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Capivasertib\\_D-1110.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8040/2024-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Capivasertib_D-1110.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0. 2023 Sep 19. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0. 2017 Jul 10. . Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-5-0.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2024 Jun 20. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6666/2024-06-20\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1025\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6666/2024-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1025_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, Kombination mit Enfortumab Vedotin). 2025 Apr 3. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7147/2025-04-03\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Pembrolizumab\\_D-1103\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7147/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Pembrolizumab_D-1103_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2024 Jun 20. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10575/2024-06-20\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1025\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10575/2024-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1025_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, Kombination mit Enfortumab Vedotin). 2025 Apr 3. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11378/2025-04-03\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Pembrolizumab\\_D-1103\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11378/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Pembrolizumab_D-1103_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]

## Anhang

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Study: LiteSpark 005 <sup>a</sup>	Belzutifan	Everolimus
<b>Duration of Treatment (months)<sup>b</sup></b>		
N <sup>c</sup>	186	177
Mean (SD)	12.7 (12.8)	6.5 (6.8)
Median (Q1; Q3)	7.2 (1.8; 21.6)	3.7 (1.8; 9.3)
Min; Max	0.2; 43.0	0.0; 31.3
<b>Observation Period</b>		
<b>Overall Survival (Months)<sup>d</sup></b>		
N <sup>e</sup>	188	182
Mean (SD)	20.8 (13.2)	19.7 (12.7)
Median (Q1; Q3)	21.8 (8.2; 32.0)	18.1 (7.1; 30.5)
Min; Max	0.3; 44.9	0.8; 48.8
<b>Progression-Free Survival (Months)<sup>d</sup></b>		
N <sup>e</sup>	188	182
Mean (SD)	20.8 (13.2)	19.7 (12.7)
Median (Q1; Q3)	21.8 (8.2; 32.0)	18.1 (7.1; 30.5)
Min; Max	0.3; 44.9	0.8; 48.8
<b>Adverse Events (Months)<sup>f</sup></b>		
N <sup>c</sup>	186	177
Mean (SD)	13.4 (12.6)	7.4 (6.8)
Median (Q1; Q3)	8.2 (2.8; 22.6)	4.7 (2.8; 10.3)
Min; Max	0.3; 43.3	0.7; 32.3
<b>Serious Adverse Events (Months)<sup>f</sup></b>		
N <sup>c</sup>	186	177
Mean (SD)	14.7 (12.3)	9.1 (6.9)
Median (Q1; Q3)	9.6 (4.8; 24.5)	6.1 (4.7; 12.2)
Min; Max	0.3; 44.8	0.7; 34.2
<b>EORTC QLQ-C30 (Months)<sup>g</sup></b>		
N <sup>h</sup>	182	174
Mean (SD)	12.8 (12.8)	6.9 (6.9)
Median (Q1; Q3)	7.0 (2.4; 23.0)	3.8 (2.0; 10.0)
Min; Max	0.0; 43.2	-0.0; 31.6
<b>EQ-5D VAS (Months)<sup>g</sup></b>		

<b>Study: LiteSpark 005<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	<b>Everolimus</b>
N <sup>b</sup>	182	174
Mean (SD)	12.8 (12.8)	6.9 (6.9)
Median (Q1; Q3)	6.9 (2.4; 23.0)	3.8 (2.0; 10.0)
Min; Max	0.0; 43.2	-0.0; 31.6
<b>FKSI-DRS (Months)<sup>c</sup></b>		
N <sup>b</sup>	182	174
Mean (SD)	12.8 (12.8)	6.8 (6.9)
Median (Q1; Q3)	7.0 (2.4; 23.0)	3.7 (1.9; 10.0)
Min; Max	0.0; 43.2	-0.0; 31.6

a: Database Cutoff Date: 15APR2024  
b: Calculated from date of first dose until date of last dose  
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies  
d: Calculated from date of randomization until date of death, date of last contact, or the database cutoff date if the participant is still alive  
e: Number of participants: intention-to-treat population with two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies  
f: Adverse event follow-up duration is defined as the time from first dose to the earliest of the last dose + planned safety follow-up time, date of death, date of last contact or the database cutoff date if the participant is still alive  
g: Calculated from date of first dose until date of last questionnaire assessment  
h: Number of participants: full-analysis-set population with two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; EQ-5D VAS: EuroQol Visual Analogue Scale Core 5 items; Fksi-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation  
PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

**Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von MSD Sharp & Dohme  
GmbH**

Datum	12. August 2025
Stellungnahme zu	Belzutifan / WELIREG®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie in der mündlichen Anhörung von Belzutifan zum Nierenzellkarzinom (Verfahren D-1174) gewünscht, finden sich im Anhang die Angaben zu den Vortherapien der maßgeblichen Subpopulation der Patient:innen, die entsprechend der Zulassung zwei oder mehr vorherigen Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien (Tabelle 1).</p> <p>Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind stark vorbehandelt. Gemäß Zulassung befinden sie sich mindestens in der dritten Therapielinie und haben bereits einen PD-(L)1-Inhibitor sowie mindestens zwei VEGF-Therapien erhalten [1]. Dabei ist zu erwarten, dass die Patient:innen gemäß Leitlinienempfehlung in der ersten Therapielinie eine Kombinationstherapie aus PD-(L)1-Inhibitor und VEGF-TKI und in der zweiten Therapielinie einen weiteren VEGF-TKI erhalten haben [2-4]. Für die späteren Therapielinien ergibt sich aus nationalen sowie internationalen Leitlinien kein etablierter Therapiestandard. Die Auswahl der Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie, wobei Substanzen gegeben werden sollen, die nicht Bestandteil der Vortherapie waren [2-4]. Darüberhinausgehende evidenzbasierte oder leitliniengestützte Kriterien zur Therapieauswahl liegen nicht vor.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8:</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe b), vorzunehmen.</p> <p>[...]</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

## Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation WELIREG®. Stand: Februar 2025. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff am: 05.07.2025]
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Version 5.0 – September 2024. AWMF-Registernummer: 043-017OL. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf). [Zugriff am: 05.07.2025]
3. Ljungberg, B., L. Albiges, Y. Abu-Ghanem, and e. al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. Eur Urol., 2022. 82(4): p. 399-410.
4. Powles, T., L. Albiges, A. Bex, and e. al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol., 2024. 35(8): p. 692-706.

## Anhang

Tabelle 2: Vortherapien der maßgeblichen Subpopulation der Studie LITESPARK 005

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	188		182		370	
with one or more prior systemic oncologic therapies	188	(100.0)	182	(100.0)	370	(100.0)
with no prior systemic oncologic therapies	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
<b>First Line</b>	<b>188</b>	<b>(100.0)</b>	<b>182</b>	<b>(100.0)</b>	<b>370</b>	<b>(100.0)</b>
ATEZOLIZUMAB	10	(5.3)	5	(2.7)	15	(4.1)
AVELUMAB	6	(3.2)	5	(2.7)	11	(3.0)
AXITINIB	20	(10.6)	21	(11.5)	41	(11.1)
BEVACIZUMAB	9	(4.8)	5	(2.7)	14	(3.8)
CABOZANTINIB	5	(2.7)	8	(4.4)	13	(3.5)
CABOZANTINIB S-MALATE	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
ENTINOSTAT	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
INTERFERON	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
IPILIMUMAB	13	(6.9)	10	(5.5)	23	(6.2)
LENVATINIB	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
NIVOLUMAB	15	(8.0)	19	(10.4)	34	(9.2)
OTHER MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
PAZOPANIB	41	(21.8)	33	(18.1)	74	(20.0)
PAZOPANIB HYDROCHLORIDE	11	(5.9)	10	(5.5)	21	(5.7)
PEMBROLIZUMAB	15	(8.0)	17	(9.3)	32	(8.6)
ROCAPUDENCEL-T	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
SIMLUKAFUSP ALFA	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
SORAFENIB	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
SORAFENIB TOSILATE	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

	Belzutifan		Everolimus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUNITINIB	63	(33.5)	68	(37.4)	131	(35.4)
SUNITINIB MALATE	23	(12.2)	19	(10.4)	42	(11.4)
TIVOZANIB	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
<b>Second Line</b>	<b>188</b>	<b>(100.0)</b>	<b>182</b>	<b>(100.0)</b>	<b>370</b>	<b>(100.0)</b>
ATEZOLIZUMAB	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
AUTogene CEVUMERAN	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
AXITINIB	25	(13.3)	27	(14.8)	52	(14.1)
BEVACIZUMAB	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
CABOZANTINIB	37	(19.7)	48	(26.4)	85	(23.0)
CABOZANTINIB S-MALATE	4	(2.1)	11	(6.0)	15	(4.1)
DALANTERCEPT	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
DURVALUMAB	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.4)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	1	(0.5)	3	(1.6)	4	(1.1)
IPILIMUMAB	9	(4.8)	3	(1.6)	12	(3.2)
NIVOLUMAB	98	(52.1)	64	(35.2)	162	(43.8)
PAZOPANIB	7	(3.7)	11	(6.0)	18	(4.9)
PAZOPANIB HYDROCHLORIDE	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
PEMBROLIZUMAB	4	(2.1)	4	(2.2)	8	(2.2)
SAVOLTINIB	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
SORAFENIB	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
SUNITINIB	13	(6.9)	11	(6.0)	24	(6.5)
SUNITINIB MALATE	7	(3.7)	9	(4.9)	16	(4.3)
TELAGLENASTAT	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
TIVOZANIB	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
TREMELIMUMAB	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
<b>Third Line</b>	<b>160</b>	<b>(85.1)</b>	<b>146</b>	<b>(80.2)</b>	<b>306</b>	<b>(82.7)</b>
ATEZOLIZUMAB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
AXITINIB	17	(9.0)	18	(9.9)	35	(9.5)
BEVACIZUMAB	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
CABOZANTINIB	86	(45.7)	50	(27.5)	136	(36.8)
CABOZANTINIB S-MALATE	4	(2.1)	8	(4.4)	12	(3.2)
DURVALUMAB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
EPACADOSTAT	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	7	(3.7)	1	(0.5)	8	(2.2)
IPILIMUMAB	5	(2.7)	2	(1.1)	7	(1.9)
LENVATINIB	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
NIVOLUMAB	42	(22.3)	61	(33.5)	103	(27.8)
PAZOPANIB	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
PEMBROLIZUMAB	4	(2.1)	4	(2.2)	8	(2.2)
PLACEBO	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
SORAFENIB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
SPARTALIZUMAB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
SUNITINIB	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
SUNITINIB MALATE	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
TAMINADENANT	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
TELAGLENASTAT	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
TIVOZANIB	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
TREMELIMUMAB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
<b>Not Applicable</b>	<b>2</b>	<b>(1.1)</b>	<b>4</b>	<b>(2.2)</b>	<b>6</b>	<b>(1.6)</b>
AXITINIB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
CABOZANTINIB	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
NIVOLUMAB	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.  
'Not applicable' is referring to participants with fourth line therapy.  
Number of participants: intention-to-treat population with two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies  
Database Cutoff Date: 15APR2024

	Belzutifan	Everolimus	Total				
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor							

## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	21.07.2025
Stellungnahme zu	Belzutifan / Welireg® (Nierenzellkarzinom, Vorgangsnummer 2025-04-01-D-1174)
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen in Deutschland; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Kisplyx® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Kisplyx® lautet:</p> <p>„Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.</li><li>• in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung.“ (Eisai 2025)</li></ul> <p>Das Anwendungsgebiet von Welireg® lautet:</p> <p>„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.“ (MSD Sharp &amp; Dohme 2025)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2025-04-01-D-1174) bestimmt der G-BA Lenvatinib in Kombination mit Everolimus darüber hinaus als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Belzutifan.</p> <p>Aus diesen Gründen sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Welireg® (Belzutifan) im Anwendungsgebiet des klarzelligen Nierenzellkarzinoms betroffen und somit zur Stellungnahme berechtigt sind.</p> <p><b><u>Stellungnahme</u></b></p> <p>In Teil II Kapitel 1.3 seines Berichtes Nr. 2035 stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die vom Hersteller MSD Sharp &amp; Dohme vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Belzutifan dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers ergibt sich eine Spanne von 66 bis 942 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2025)</p> <p>Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Belzutifan infrage kommen, wird wie folgt durch das IQWiG kommentiert:</p> <p>„Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.“ (IQWiG 2025)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Kommentar ist insoweit nur schwer nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Unter- und Obergrenze der Zielpopulation von den nach Ansicht des IQWiG zu erwarteten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation abweichen.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu keine ausreichenden Daten und Referenzen an.</p> <p>Eisai bittet das IQWiG um eine Konkretisierung der Vorschläge zur Ableitung der Zielpopulation, die nicht mit Unsicherheit behaftet ist.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

Eisai 2025. Eisai GmbH. Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand April 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 21.07.2025.

MSD 2025. MSD Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Welireg® 40 mg Filmtabletten. Stand Februar 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de> abgerufen am: 21.07.2025.

IQWiG 2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2035. Belzutifan (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8602/2025-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Belzutifan\\_D-1174.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8602/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Belzutifan_D-1174.pdf), abgerufen am: 01.07.2025

### 5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Juli 2025
Stellungnahme zu	Belzutifan (Nierenzellkarzinom), Nr. 2035, A25-45, Version 1.0, Stand: 26.06.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Belzutifan ist ein Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors 2 alpha (HIF-2<math>\alpha</math>). Bei normaler Sauerstoffsättigung wird HIF-2<math>\alpha</math> zielgerichtet vom VHL(von Hippel-Lindau)-Protein abgebaut. Eine Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion führt zu einer Akkumulation von HIF-2<math>\alpha</math>. Folglich wandert HIF-2<math>\alpha</math> in den Zellkern und reguliert die Expression von Genen, die mit zellulärer Proliferation, Angiogenese und Tumorwachstum in Zusammenhang stehen. Belzutifan bindet an HIF-2<math>\alpha</math> und blockiert bei Hypoxie oder Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion die HIF-2<math>\alpha</math>-HIF-1<math>\beta</math>-Interaktion, was zu einer verringerten Transkription und Expression von HIF-2<math>\alpha</math>-Zielgenen führt (1).</p> <p>Belzutifan ist zugelassen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms („clear-cell renal cell carcinoma“, ccRCC) bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und</li><li>• als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau(VHL)-Syndroms bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.</li></ul>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die nachfolgende Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Belzutifan in der Indikation ccRCC.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Belzutifan</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a, b</sup></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist</td><td>individualisierte Therapie<sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib,</li> <li>• Cabozantinib,</li> <li>• Everolimus,</li> <li>• Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>• Sunitinib</li> </ul> </td></tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.  c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen. Bei der Auswahl der Behandlungsoption ist ein Wechsel des TKI hinsichtlich der bisher verabreichten TKI vorzunehmen.  d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.  e. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.  PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand)1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib,</li> <li>• Cabozantinib,</li> <li>• Everolimus,</li> <li>• Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Belzutifan als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Axitinib,</li> <li>– Cabozantinib,</li> <li>– Everolimus,</li> <li>– Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>– Sunitinib</li> </ul> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>					
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib,</li> <li>• Cabozantinib,</li> <li>• Everolimus,</li> <li>• Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist nicht durch Evidenz zu belegen, aufgrund welcher Faktoren welche Therapie vorzuziehen ist, ein Standard ist nicht definiert (2). Allerdings wird in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Überlegenheit von Lenvatinib + Everolimus gegenüber einer Everolimus-Monotherapie diskutiert (3).</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li> <li>5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li> <li>6. 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.</li> </ul> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Belzutifan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Sunitinib, Nivolumab, Everolimus sowie Aldesleukin zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenvatinib: Beschluss vom 1. Juli 2021</li> <li>- Cabozantinib: Beschluss vom 5. April 2018</li> <li>- Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017</li> <li>- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016</li> </ul> <p>Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinien-empfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 klarzelligen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Insgesamt kommen als Therapieoptionen somit die Wirkstoffe Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib in Betracht.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
	<p><b><u>Eingeschlossene Daten</u></b></p> <p>Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie der Phase III <b>LITESPARK 005</b> (4) zum Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus berücksichtigt. Eingeschlossen in diese Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ccRCC und einer messbaren Erkrankung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Bei den Patientinnen und Patienten musste eine Progression der Erkrankung nach oder während einer sequenziellen oder kombinierten Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer zielgerichteten VEGF-Therapie radiologisch nachgewiesen worden sein. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten keine Metastasen</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belzutifan wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S.I.12	<p>im Zentralnervensystem aufweisen und mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status [KPS] <math>\geq 70\%</math>) befinden. Es wurden insgesamt 746 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Belzutifan (N = 374) oder Everolimus (N = 372) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (eine vs. zwei bis drei). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien, die mit einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien behandelt wurden, relevant. Sie umfasst 188 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 182 im Vergleichsarm. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten im Belzutifan-Arm (B-Arm) 62 Jahre und im Everolimus-Arm (E-Arm) 63 Jahre alt.</p> <p>Ko-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Das offene Studiendesign geht mit einem erheblichen Verzerrungspotenzial einher (5).</p> <p>Die AkdÄ kritisiert die Umsetzung der ZVT in der Studie LITESPARK 005. Bereits bei Beginn der Studie LITESPARK 005 existierten Daten bezüglich der Überlegenheit der Kombination Everolimus + Lenvatinib (6). In der LITESPARK-005-Studienpopulation waren nur 2 % der Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib vorbehandelt. Insofern ist die Wahl von Everolimus als ZVT nicht nur eine schlechte Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT, da – wie auch das IQWiG moniert – keine individuelle</p>	<p>umfassten, für die die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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 klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung nach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie möglich war, sondern es wurde auch eine Therapieoption gewählt (Everolimus-Monotherapie), welche einer anderen unterlegen ist (Everolimus + Lenvatinib). Die Effektivität der Kombination Everolimus + Lenvatinib wurde kürzlich durch eine weitere Studie bestätigt (7). Das IQWiG reißt dieses Thema nur kurz an, dieses hat jedoch aus klinischer Sicht eine enorme Bedeutung. Auf jeden Fall stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass jeglicher in dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung attestierter Zusatznutzen alleinig gegenüber Everolimus – bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Everolimus-Monotherapie die patientenindividuelle Therapie darstellte – gelten kann.</p> <p>Die Wahl des Vergleichsarms in der LITESPARK-005-Studie könnte durchaus auch die Patientenrekrutierung beeinflusst haben.</p> <p>Insgesamt kann aus Sicht der AkdÄ wegen der methodischen Schwächen der LITESPARK-005-Studie allenfalls ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erreicht werden.</p> <p><b>Ergebnisse</b></p> <p><u>OS</u></p> <p><i>Medianes Überleben in Monaten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Arm 21,4 vs. E-Arm 18,1 (Hazard Ratio [HR] 0,94; <math>p = 0,650</math>)</li> </ul> <p>Beim OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>„Patient Reported Outcomes“ (PRO) zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“,</p> <p>oder während Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einem VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor fortgeschritten war.</p> <p>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.</p> <p>Ko-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Endpunktkatagorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 15.04.2024 vorgelegt.</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>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.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>HRQoL) wurden mittels der Instrumente FKSI-DRS, EORTC-QLQ30 und EQ-5DVAS erhoben.</p> <p>Bezüglich der Symptomatik zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Belzutifan in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröh, als auch Zeit bis zur ersten Verschlechterung im FKSI-DRS.</p> <p>Bezüglich der HRQoL bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Analyse der Nebenwirkungen wurden Überlebenszeitanalysen angewendet. Die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse (UE) ist jedoch aus klinischer Sicht nachrangig. Wichtig für die Beurteilung der Sicherheit sind die kumulative Inzidenz und der Schweregrad von UE, wie es auch die internationalen Standards fordern. Aus diesem Grund werden hier nur die numerischen Ereignisraten berücksichtigt, da die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gelieferten Analysen nicht wegweisend sind.</p> <p><b>Tabelle 2: Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen (UE) in Prozent</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>B-Arm</th> <th>E-Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>schwerwiegende UE</td> <td>44,6 %</td> <td>39,0 %</td> </tr> <tr> <td>schwere<sup>a</sup> UE</td> <td>66,1 %</td> <td>59,3 %</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>7,0 %</td> <td>14,1 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Hypoxie</td> <td>14,0 %</td> <td>0,6 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Anämie</td> <td>31,2 %</td> <td>16,9 %</td> </tr> <tr> <td>schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td>12,4 %</td> <td>20,9 %</td> </tr> </tbody> </table>		B-Arm	E-Arm	schwerwiegende UE	44,6 %	39,0 %	schwere <sup>a</sup> UE	66,1 %	59,3 %	Abbruch wegen UE	7,0 %	14,1 %	schwere Hypoxie	14,0 %	0,6 %	schwere Anämie	31,2 %	16,9 %	schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12,4 %	20,9 %	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-</u></p>
	B-Arm	E-Arm																					
schwerwiegende UE	44,6 %	39,0 %																					
schwere <sup>a</sup> UE	66,1 %	59,3 %																					
Abbruch wegen UE	7,0 %	14,1 %																					
schwere Hypoxie	14,0 %	0,6 %																					
schwere Anämie	31,2 %	16,9 %																					
schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12,4 %	20,9 %																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<table border="1"> <tr><td>Verstopfung</td><td>17,2 %</td><td>5,6 %</td></tr> <tr><td>Stomatitis</td><td>2,7 %</td><td>36,7 %</td></tr> <tr><td>Fieber</td><td>6,5 %</td><td>12,4 %</td></tr> <tr><td>Schwindel</td><td>16,1 %</td><td>1,1 %</td></tr> <tr><td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes</td><td>25,8 %</td><td>50,3 %</td></tr> <tr><td>schwere Erschöpfung</td><td>0,5 %</td><td>5,6 %</td></tr> <tr><td>schwere Hyperglykämie</td><td>1,6 %</td><td>6,2 %</td></tr> <tr><td colspan="3">a: Grad <math>\geq 3</math> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); B-Arm: Belzutifan-Arm; E-Arm: Everolimus-Arm</td><td></td></tr> </table> <p>Aus den UE-Häufigkeiten wird ersichtlich, dass die beiden Wirkstoffe unterschiedliche Sicherheitsprofile haben. Im B-Arm waren zwar weniger Abbrüche wegen UE, dafür aber mehr schwere und schwerwiegende UE.</p>	Verstopfung	17,2 %	5,6 %	Stomatitis	2,7 %	36,7 %	Fieber	6,5 %	12,4 %	Schwindel	16,1 %	1,1 %	Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	25,8 %	50,3 %	schwere Erschöpfung	0,5 %	5,6 %	schwere Hyperglykämie	1,6 %	6,2 %	a: Grad $\geq 3$ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); B-Arm: Belzutifan-Arm; E-Arm: Everolimus-Arm				<p><u>gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben, PFS</u></p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.</p> <p>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</p>
Verstopfung	17,2 %	5,6 %																									
Stomatitis	2,7 %	36,7 %																									
Fieber	6,5 %	12,4 %																									
Schwindel	16,1 %	1,1 %																									
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	25,8 %	50,3 %																									
schwere Erschöpfung	0,5 %	5,6 %																									
schwere Hyperglykämie	1,6 %	6,2 %																									
a: Grad $\geq 3$ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); B-Arm: Belzutifan-Arm; E-Arm: Everolimus-Arm																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS</i></p> <p>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.</p> <p>Auf Grundlage des EORTC QLQ-C30 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö, 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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p>Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p><i>EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunktkatgorie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.</p> <p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b></p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>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.</p> <p>Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Skala soziale Funktion liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p><b><u>Nebenwirkungen</u></b></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Belzutifan-Arms, wobei eine Effektmodifikation für das Merkmal „Alter“ vorlag.</p> <p>Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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).</p> <p>Demgegenüber liegen Nachteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Endpunkten Hypoxie (schwere UE), Verstopfung (UE) und Schwindel (UE) vor.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[...]
	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die vorhandenen Daten zeigen keinen Vorteil für Belzutifan bezüglich OS. Es findet sich ein Vorteil bezüglich mancher Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit. Allerdings ergaben die Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für Alter &gt; 65 Jahre, so dass für diese Patientensubgruppe ein Vorteil für die Symptomatik und HRQoL vorhanden war.</p> <p>In Summe scheint sich der Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in einer besseren Verträglichkeit niederzuschlagen, wobei das Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign berücksichtigt werden muss.</p> <p>Somit besteht in dieser Indikation für Belzutifan gegenüber Everolimus ein geringer Zusatznutzen.</p> <p>Ein Zusatznutzen kann jedoch, wie erläutert, ausschließlich nur bei Patientinnen und Patienten attestiert werden, für die Everolimus als die geeignete Therapie festgelegt werden würde.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>a) <u>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</u></p> <p>[...]</p> <p><b>Gesamtbewertung</b></p> <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Endpunkt kategorie 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 Endpunkt kategorie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt kategorie 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.</p> <p>Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>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 klarzelligen 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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LITESPARK 005.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung. Das endpunktspezifische</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit ergibt sich zusätzlich aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkatagorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Ausschließlich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist und für die Everolimus als ideale patientenindividuelle Therapie in Frage käme, ist aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Belzutifan vorhanden.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 6:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belzutifan wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>a) <u>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</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>umfassten, für die Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

## Literatur

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Welireg® 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar; 2025.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-017OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom\\_2024-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-017OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2024-10.pdf) (letzter Zugriff: 11. Juli 2025). Langversion 5.0, Stand: September; 2024.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Kidney Cancer: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440> (letzter Zugriff: 11. Juli 2025). Fort Washington, Version 3.2025, Stand: 9. Januar; 2025.
4. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, Velasco G de, Burotto M, Suarez C et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024; 391(8):710–21. doi: 10.1056/NEJMoa2313906.
5. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(15):1473–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
7. Gavira J, Auclin E, Rey-Cardenas M, Roy P, Tapia JC, Nay P et al. Activity of lenvatinib-based therapy in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma: A European multicenter study (LENVA-LAT). *Eur J Cancer* 2025; 220:115389. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115389.

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2025
Stellungnahme zu	Belzutifan (Welireg)
Stellungnahme von	<p><i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i></p> <p><i>Charlottenstraße 59</i></p> <p><i>10117 Berlin</i></p> <p><i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Hintergrund</b>  Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2025 eine Nutzenbewertung zu Belzutifan (Welireg) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.  Belzutifan ist unter anderem 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, und Sunitinib fest. Für die Bewertung des Zusatznutzens unterteilt das IQWiG in A) Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt und B) Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt. Für A1) < 65 Jahre sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für A) ≥ 65 Jahre legt das Institut einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Das IQWiG leitet aus den Daten der zulassungsbegründenden Studie zwar einen Zusatznutzen ab, sieht jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Als Limitation wird vom Institut angeführt, dass im Vergleichsarm lediglich Everolimus eingesetzt wurde, die vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte eine Multi-Komparator-Studie erfordert. Für B) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patient:innen, unabhängig vom Alter und der Eignung von Everolimus als individualisierte Therapie.	
<b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>  Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Datum	22. Juli 2026
Stellungnahme zu	Belzutifan (Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Belzutifan (Welireg®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Belzutifan ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.), deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>				Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		pU		IQWiG		
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Individualisierte Therapie (Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Everolimus/Lenvatinib oder Sunitinib)	beträchtlich	Hinweis	Everolimus als ZVT < 65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
				Everolimus als ZVT ≥ 65 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt
				andere ZVT als Everolimus	nicht belegt	-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Der Standard der systemischen Erst- und Zweitlinientherapie bei Pat. mit fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzellkarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Der G-BA hat keine Subpopulationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li><li>Belzutifan gehört zu einer neuen Substanzklasse mit Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs.</li><li>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie LITESPARK-005 zum Vergleich von Belzutifan vs Everolimus. Die Analyse im Dossier basiert auf der zulassungskonformen Population und umfasst etwa 50% der Pat. aus der Zulassungsstudie.</li><li>Belzutifan führte gegenüber Everolimus zur Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der im Patient-Reported-Outcome zur Verzögerung der Krankheitsverschlechterung. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Die Ansprechraten von Everolimus liegt nur bei 3%.</li><li>Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Belzutifan- und Everolimus-Arm etwa gleich häufig auf. Spezifische Nebenwirkungen von Belzutifan sind Hypoxie und Anämie. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war unter Belzutifan niedriger.</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Belzutifan auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) die Note: 1. Diese Bewertung basierte auf der Gesamtstudienpopulation und wurde vor der Publikation der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erstellt.</li> <li>• Die im IQWiG-Bericht vorgeschlagene Bildung von Subpopulationen bei einer Altersgrenze von 65 Jahren ist biologisch/medizinisch nicht begründet.</li> </ul> <p>Belzutifan ist eine neue wirksame Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach intensiver Vortherapie. Etwa 20-25% der Pat. profitieren nachhaltig von dieser neuen Therapie. Die Analysen der gesamten Zulassungsstudie und der zulassungskonformen Patientenpopulation unterscheiden sich nur geringfügig.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. Für die medikamentöse Tumortherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. Standard in der Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Checkpoint-Inhibitor (CPI) und einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), alternativ eine CPI-Kombination [1, 2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bereits für die Zweitlinientherapie liegt bei rezidivierten/refraktären (r/r) Pat. keine hochwertige Evidenz vor. Die den Zulassungen zugrundeliegenden, randomisierten Studien wurden unter anderen Voraussetzungen durchgeführt. Bei Pat. mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschl. eines PD-(L)1-Inhibitors und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien können andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.</p> <p>Ein relevanter Pathomechanismus beim klarzelligen Nierenzellkarzinom sind Mutationen, Deletionen oder Methylierungen des von-Hippel-Lindau (VHL)-Gens. Alterationen werden bei bis zu 90% der Pat. nachgewiesen. Sie führen zur Dysregulation des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs mit Akkumulation von HIF-2<math>\alpha</math> und haben einen Einfluss auf Tumorigenese, Angiogenese und Metastasierung. Belzutifan (MK-6482) ist ein niedermolekularer Inhibitor von HIF-2<math>\alpha</math>. Er verhindert die Heterodimerisierung von HIF-2<math>\beta</math> zu einem aktiven Transkriptionsfaktor.</p> <p>Belzutifan wird in einer Dosis von 120 mg einmal täglich oral appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen, klarzelligen Nierenzellkarzinoms nach intensiver Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	

**Tabelle 2: Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms**

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> HR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup> HR <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup> HR <sup>3</sup>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
LITESPARK-005 [3]	Nierenzellkarzinom, klarzellig, progradient nach PD-(L)1 Inhibitor und VEGF-Therapie	Everolimus	Belzutifan	746	3,5 vs 21,9 <sup>6</sup>	5,4 vs 4,6	18,4 vs 21,4	0,72 <sup>7</sup> p = 0,008	0,73 p = 0,20
	zulassungskonforme Teilpopulation			370	3,3 vs 25,5	2,7 vs 5,5 <sup>6</sup>	18,1 vs 21,8		

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Belzutifan</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat in dieser Situation keine Subpopulationen gebildet, sondern eine individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Eine der Optionen ist Everolimus. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der aktuellen klinischen Versorgung.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Belzutifan als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Axitinib,</li> <li>– Cabozantinib,</li> <li>– Everolimus,</li> <li>– Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> </ul>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Sunitinib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li></ol>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li><li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li><li>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen</li></ol>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Belzutifan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Sunitinib, Nivolumab, Everolimus sowie Aldesleukin zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lenvatinib: Beschluss vom 1. Juli 2021</li><li>- Cabozantinib: Beschluss vom 5. April 2018</li><li>- Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017</li><li>- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016</li></ul>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Anlage VI Teil B der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden 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</li></ul> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlini empfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 klarzelligen Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschließlich eines PD-(L)1-Inhibitors und</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mindestens zwei VEGF-gerichteter Therapien, können entsprechend der schriftlichen Äußerung auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.</p> <p>Insgesamt kommen als Therapieoptionen somit die Wirkstoffe Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib in Betracht.</p> <p>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.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie LITESPARK-005 zum Vergleich von Belzutifan versus Everolimus. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. In die Studie wurde Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinoms aufgenommen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter <u>einem</u> PD-(L)1-Inhibitor und mindestens einer zielgerichteten VEGF-Therapie, fortgeschritten ist.</p> <p>Die Zulassung ist beschränkt auf Pat., deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens <u>zwei</u> zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Die Analyse der zulassungskonformen Pat. im Dossier des pU enthält 370 der ursprünglich 746 Pat. von LITESPARK-005.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 15. Januar 2024.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprämiären Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Belzutifan nicht signifikant verlängert.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L1)-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der beiden koprämiären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in der sowohl in der zulassungskonformen als auch in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan. Der Median ist in beiden Studienarmen gleich, separieren sich die Kurven sehr deutlich nach etwa 6 Monaten. Nach 24 Monaten lag die Pat. ohne Progress im Belzutifan-Arm bei etwa 20% vs. etwa 5% im Everolimus-Arm.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>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</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben, PFS</u></p> <p>Das PFS ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus.</p> <p>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).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b>  Die Ansprechraten unter Belzutifan liegen etwa 6fach (Gesamtpopulation) bis 8fach (zulassungskonforme Population) oberhalb von Everolimus.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS (Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms) und EQ-5D VAS erfasst. Die Daten wurden im April 2025 publiziert [4]. Hierbei zeigte sich eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs unter Belzutifan, während sich der Allgemeinzustand gegenüber dem Ausgangsbefund im Everolimus-Arm verschlechterte. Dies zeigte sich sowohl bei der körperlichen als auch bei der Rollenfunktion. Diese Ergebnisse sind im Dossier des pU auch für die zulassungskonforme Population aufgeführt.</p> <p>Im EORTC QLQ-C30 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan in den Skalen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>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</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS</i></p> <p>Die Symptomatik wird in der Studie LITESPARK 005 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt.</p> <p>Auf Grundlage des EORTC QLQ-C30 ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö, 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.</p> <p>Für das Symptom Schmerz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Auf Basis des FKSI-DRS lassen sich für die Krankheitssymptomatik statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus feststellen.</p> <p><b><i>Gesundheitszustand</i></b></p> <p><b><i>EQ-5D, visuelle Analogskala (VAS)</i></b></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich in der Endpunkt категорie Morbidität relevante Vorteile von Belzutifan in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarröhö sowie ein Vorteil bei Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Zudem liegt ein Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in der Krankheitssymptomatik (FKSI-DRS) vor.</p> <p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b></p> <p><b><i>EORTC QLQ-C30</i></b></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Skala soziale Funktion liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>In der Auswertung des Dossiers traten unerwünschte Ereignisse im Grad <math>\geq 3</math> in den beiden Studienarmen gleich häufig auf, <b>61,8%</b> vs <b>62,5%</b>. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation der gesamten Studienpopulation.</p> <p><b>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [3]</b></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>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</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</u></p> <p>Es traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Zusammenfassung	Table 3. Adverse Events from Any Cause in the As-Treated Population.†					Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
	Adverse Event	Belzutifan (N=372)		Everolimus (N=360)		
		Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5	
		number of participants (percent)		number of participants (percent)		
Any		369 (99.2)	230 (61.8)	357 (99.2)	225 (62.5)	Für die Endpunkte SUE und schwere UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
Led to dose reduction		52 (14.0)		53 (14.7)		
Led to treatment interruption		162 (43.5)		173 (48.1)		
Led to discontinuation of study therapy		22 (5.9)		53 (14.7)		
Led to death		13 (3.5)		19 (5.3)		
Serious†		157 (42.2)		137 (38.1)		
Adverse events with incidence of ≥10% in either group						
Anemia		308 (82.8)	121 (32.5)	204 (56.7)	65 (18.1)	
Fatigue		117 (31.5)	6 (1.6)	91 (25.3)	13 (3.6)	
Nausea		67 (18.0)	2 (0.5)	41 (11.4)	1 (0.3)	
Constipation		62 (16.7)	0	29 (8.1)	0	
Peripheral edema		60 (16.1)	0	61 (16.9)	1 (0.3)	
Dyspnea		56 (15.1)	6 (1.6)	51 (14.2)	10 (2.8)	
Back pain		55 (14.8)	3 (0.8)	30 (8.3)	2 (0.6)	
Arthralgia		54 (14.5)	2 (0.5)	27 (7.5)	0	
Asthenia		54 (14.5)	7 (1.9)	61 (16.9)	10 (2.8)	
Decreased appetite		54 (14.5)	4 (1.1)	57 (15.8)	0	
Hypoxia		54 (14.5)	39 (10.5)	4 (1.1)	4 (1.1)	
Vomiting		48 (12.9)	3 (0.8)	32 (8.9)	3 (0.8)	
Dizziness		46 (12.4)	0	6 (1.7)	0	
Increased alanine aminotransferase level		45 (12.1)	5 (1.3)	32 (8.9)	0	
Headache		45 (12.1)	2 (0.5)	27 (7.5)	1 (0.3)	
Diarrhea		44 (11.8)	4 (1.1)	71 (19.7)	4 (1.1)	
Increased aspartate aminotransferase level		43 (11.6)	5 (1.3)	32 (8.9)	1 (0.3)	
Increased blood creatinine level		32 (8.6)	0	44 (12.2)	1 (0.3)	
Cough		31 (8.3)	0	74 (20.6)	0	
Pruritus		29 (7.8)	0	60 (16.7)	5 (1.4)	
Pyrexia		22 (5.9)	3 (0.8)	46 (12.8)	0	
Rash		17 (4.6)	0	68 (18.9)	5 (1.4)	
Hypertriglyceridemia		14 (3.8)	0	53 (14.7)	18 (5.0)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Besonders zu beachten bei Einsatz von Belzutifan sind die erhöhten Raten an Anämie (32,5% im Grad <math>\geq 3</math>) und Hypoxie (10,5% im Grad <math>\geq 3</math>) sowie gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation.</p> <p>In der Analysepopulation des Dossiers fanden Therapieabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse unter Belzutifan bei 7,0% der Pat., im Everolimus-Arm bei 14,1% statt (HR 0,35; p=0,003).</p>	<p>Demgegenüber liegen Nachteile von Belzutifan gegenüber Everolimus bei den Endpunkten Hypoxie (schwere UE), Verstopfung (UE) und Schwindel (UE) vor.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>b) 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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib vorgelegt.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Methodik des IQWiG identifiziert die Vorteile von Belzutifan in der Verzögerung des Krankheitsprogresses. Aufgrund eines positiven Interaktionstests wird ein größerer Zusatznutzen für Belzutifan bei Pat. <math>\geq 65</math> Jahren vorgeschlagen. Unterschiede zugunsten von Belzutifan aus dem Patient-Reported-Outcome, z.B. bei Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe, sind vermutlich auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum zurückzuführen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. und ohne spezifische Expertise auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms erstellt.</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Belzutifan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [5].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Belzutifan: 1</p> <p>Diese Bewertung basierte auf der Gesamtstudienpopulation und wurde vor der Publikation der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erstellt.</p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Belzutifan wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen „neuen“ Arzneimitteln.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „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“ S. 20:</i></p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten</u></p> <p>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.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Belzutifan (Welireg); Welireg 40 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2025</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>7. Diskussion</b></p> <p>Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGF-gerichteten TKI haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Ein relevanter Pathomechanismus beim klarzelligen Nierenzellkarzinom sind Alterationen des VHL-Gens mit Dysregulation des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs. Belzutifan ist der erste, gezielt wirksame und zugelassene Inhibitor in dieser Indikation. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Belzutifan führt bei 20-25% der Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGF-gerichteter Therapie zu einem Ansprechen. Während die mediane progressionsfreie Überlebenszeit gegenüber Everolimus nicht signifikant verlängert wird, zeigt sich in der Gesamtauswertung des PFÜ ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan. Insbesondere liegt die Rate der Pat. mit progressionsfreiem Überleben</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 10 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach zwei oder mehr Vortherapien, die einen PD-(L1)-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, für die Everolimus die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach 18-24 Monaten signifikant oberhalb der Kontrollgruppe. Die Gesamtüberlebenszeit wird gegenüber Everolimus nicht signifikant verlängert.</p> <p>Im FKSI zeigte sich ein signikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome zugunsten von Belzutifan, sowohl in der Gesamt- als auch in der zulassungskonformen Patientenpopulation. Damit sind Kriterien des PFÜ plus erfüllt.</p> <p><u>Studien- und Zulassungspopulation</u></p> <p>Die EMA hat die Zulassung von Belzutifan beschränkt auf Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse bei Pat. nach nur mindestens einer bzw. nach zwei VEGF-Vortherapien nicht signifikant. Es ist davon auszugehen, dass Belzutifan etwa gleich wirksam ist, wenn es vor oder nach einer zweiten VEGF-gerichteten Therapie eingesetzt wird.</p>	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunkt категорie Morbidität ergeben sich relevante Vorteile in den Symptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrö 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 Endpunkt категорie Morbidität insgesamt nicht höher als gering bewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Weitere Subpopulationen</u></p> <p>In dieser Behandlungssituation gibt es kaum wirksame Behandlungsoptionen. Die vom G-BA aufgeführten, zugelassenen VEGF-gerichteten TKI haben nur wenig Aussicht auf Wirksamkeit nach Vortherapie mit bereits mindestens 2 TKI derselben Substanzklasse. Darüber hinaus sind Arzneimittel wie Sunitinib aus der Versorgung aufgrund der zahlreichen schweren und belastenden Nebenwirkungen fast verschwunden. Für die vom IQWiG vorgeschlagene Subgruppenbildung bei einer Altersgrenze von 65 Jahren fehlt die biologische und medizinische Rationale.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Belzutifan hat ein eigenes Nebenwirkungsspektrum. Die Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs zeigte sich in der erhöhten Rate an Pat. mit Hypoxie und mit Anämie. Trotz dieser Befunde ist die Rate an Pat. mit klinisch erfasster Fatigue nicht signifikant erhöht.</p>	<p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktakategorie 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.</p> <p>Endpunktübergreifend zeigen sich für die Endpunkte Schmerz, soziale Funktion und Therapieabbrüche aufgrund von UE Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“. Für Personen <math>\geq 65</math> Jahre ergeben die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Für Personen <math>&lt; 65</math> 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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach intensiver Vortherapie. Etwa 20-25% der Pat. profitieren nachhaltig von dieser neuen Therapie.</p>	<p>hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>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 klarzelligen 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.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LITESPARK 005.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunktterhebung. 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 differenzialler Rücklauf der Fragebogen vor.</p> <p>Eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit ergibt sich zusätzlich aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal „Alter“ in den Endpunktkatagorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit daher einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>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 Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u></p> <p>[...]</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen 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.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 31. März 2025, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2024.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
3. Choueiri TK, Powles T, Peltola K et al.: Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl. J Med 391:710-721, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2313906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313906)
4. Powles T, Choueiri TK, Albiges L et al.: Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 26:491-502, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00032-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00032-4)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Belzutifan (D-1174)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. August 2025  
von 11:00 Uhr bis 11:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Sahakyan

Frau Ponn

Frau Frénoy

Frau Dr. Schiefer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Junghölter

Frau Stern

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nochmals herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, zum zweiten Mal für heute Belzutifan, jetzt Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach mindestens zwei Vortherapien. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juni dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen: vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie, und als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Eisai GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Sahakyan, Frau Ponn, Frau Frénoy und Frau Dr. Schiefer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr Dr. Spehn – Fragezeichen –, für Eisai Frau Junghölter und Frau Stern sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Frénoy, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, auch hier Stellung zu nehmen. Wir werden uns noch einmal kurz vorstellen:

**Frau Dr. Sahakyan (MSD):** Guten Tag, mein Name ist Narine Sahakyan, ich bin aus dem Bereich Market Access und zuständig für die Indikation Nierenzellkarzinom.

**Frau Dr. Schiefer (MSD):** Guten Tag, mein Name ist Andrea Schiefer. Ich bin Medical Advisor und für das Nierenzellkarzinom verantwortlich für die Abteilung Medical Affairs.

**Frau Ponn (MSD):** Guten Tag, mein Name ist Valentina Ponn, ich bin aus dem Bereich HTA und zuständig für die Dossiererstellung.

**Frau Frénoy (MSD):** Mein Name ist Edith Frénoy, ich koordiniere heute unser Team. – Wir treffen uns zum Arzneimittel Belzutifan mit neuem Wirkmechanismus, dieses Mal im fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinom nach mindestens zwei Vortherapien. Ich möchte zunächst kurz die Indikation beschreiben, dann den Komparator der Studie LITESPARK 005 erläutern und schließlich den Zusatznutzen von Belzutifan für die Gesamtpopulation in diesem Anwendungsgebiet einordnen.

Zu meinem ersten Punkt, das fortgeschrittene und vortherapierte Nierenzellkarzinom oder kurz RCC: Es ist die häufigste Form bösartiger Nierentumoren. Manche Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC haben eine Therapieresistenz entwickelt. Die Erkrankung schreitet nach zwei oder mehr vorherigen Therapien weiter fort. Für diese Patientinnen und Patienten mit schlechter Prognose gab es bis jetzt keine in den Leitlinien klar empfohlene Substanz. Belzutifan stellt hier eine vielversprechende Therapieoption dar, da es gezielt auf den Hypoxie-induzierbaren Faktor HIF2-Alpha wirkt und somit aufgrund des neuen Wirkmechanismus potenziell Therapieresistenzen überwinden kann.

Zweitens die Umsetzung der zVT in der Studie LITESPARK 005: In dieser Studie vergleichen wir Belzutifan mit Everolimus in einer direkt vergleichenden RCT. Das IQWiG sieht Everolimus als

eine für alle grundsätzlich geeignete Therapieoption, aber kritisiert die fehlende Möglichkeit zur Wahl aus verschiedenen Therapieoptionen im Rahmen einer Multikomparatordstudie. Dazu möchte ich Folgendes ausführen:

Der G-BA hat die individualisierte Therapie als zVT bestimmt, wobei die Auswahl der Vortherapie berücksichtigt werden soll. Außerdem sollte die gewählte Therapie nicht in den Vortherapien enthalten sein. Andere Kriterien zur Therapieauswahl liegen nicht vor. Laut Zulassung wurden die Patientinnen und Patienten schon mit einem PD-L1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien behandelt. Daher ist der Einsatz von Everolimus in der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation als geeignete Umsetzung der individualisierten Therapie anzusehen. Somit stellt die Singlekomparatordstudie LITESPARK 005 für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zVT dar, und die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 können deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Nun zu meinem dritten Punkt, dem Zusatznutzen von Belzutifan: Belzutifan zeigt signifikante Vorteile in der Behandlung von Erwachsenen in diesem Anwendungsgebiet. Das sieht auch das IQWiG so, denn es leitet einen Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation ab. Vorteile sind besonders bemerkenswert in Bezug auf die Krankheitssymptomatik, basierend auf patientenberichteten Endpunkten sowie bei unerwünschten Ereignissen. Bei der Krankheitssymptomatik gibt es Vorteile in den Symptomskalen Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhoe sowie auch Vorteile im FCSI-DRS-Gesamtscore. Beim Sicherheitsprofil zeigt Belzutifan weniger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Everolimus.

Basierend auf diesen positiven Studienergebnissen in einer Studie mit adäquater Umsetzung der vom G-BA definierten zVT haben wir in unserem Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belzutifan für die Gesamtpopulation abgeleitet. – Vielen Dank an dieser Stelle, und wir stehen Ihnen nun für Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft die von Ihnen angesprochene Frage Gesamtpopulation, Effektmodifikation ja oder nein? Wir haben gesehen, dass das IQWiG in der Dossierbewertung für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet den Zusatznutzen getrennt nach der in der Studie LITESPARK 005 gewählten Vergleichstherapie sowie für das Merkmal Alter basierend auf Effektmodifikationen in mehreren Endpunkten abgeleitet hat. Für uns wäre wichtig, von Ihnen zu erfahren, wie Sie die klinische Relevanz zum einen der gewählten Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet einerseits und dann der ganz wichtige Punkt, die festgestellte Effektmodifikation für das Merkmal Alter andererseits beurteilen. Vielleicht können Sie uns das als erstes erklären. Herr Wörmann oder Herr Grimm, vielleicht fangen Sie an. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen, speziell zu Ihren Fragen: Wir haben immer Probleme mit dem Alter 65 Jahre, weil wir das in der Routine nicht so machen. Man kann das grundsätzlich machen, aber es entspricht nie der Realität. Ich muss speziell hier sagen, dass in diesem Kollektiv von Patienten, das intensiv vorbehandelt ist, das heißt, da haben alle Ärztinnen und Ärzte, die die Patienten betreuen, ... (akustisch unverständlich) mit den jeweiligen Patienten schon gesammelt, inzwischen zum Teil über Jahre mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren, reichlich Nebenwirkungserfahrungen. Da sind völlig andere Dinge entscheidend als 65 plus/minus. Deshalb ist das als Eingangskriterium für uns außerordentlich problematisch.

Ich war einmal so brav und habe nachgeschaut, ob wir in anderen vorherigen Verfahren das Alter mit diesen 65 Jahren so akzeptiert haben, das haben wir auch nicht gefunden. Deshalb glauben wir eher, dass andere Faktoren entscheidend sind als das Alter und können das so nicht nachvollziehen. Ich fände es auch schwierig, für ein einzelnes Arzneimittel das nur ...

(akustisch unverständlich) Wir sagen immer, wenn wir Subgruppen machen, dann muss es eine biologische Rationale geben, könnte man grundsätzlich sehen, aber 65 ist heute nicht mehr die biologische Rationale, sondern vielleicht 75 oder 80, wenn wir die Patienten so sehen, aber eben nicht 65, sodass wir immer eher die Sorge haben, dass andere Faktoren dieses Kriterium beeinflusst haben. Also 65 finden wir schwierig.

Everolimus ist eine andere Diskussion. Everolimus ist ein besonderes Medikament. Wir kennen es seit fast 20 Jahren. Am Anfang war uns aufgefallen, dass es zugelassen wurde, korrekt, aufgrund des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, aber dass es von vornherein immer nur wenig Remissionen gemacht hat. Das heißt, es war damals auch schon eine Remissionsrate, glaube ich, von 1 bis 3 Prozent, die wir jetzt wiederfinden. Everolimus ist imstande, den Krankheitsverlauf etwas zu verzögern, ist aber, und das kommt gleich noch einmal wieder vor, erheblich Nebenwirkungsbelastet. Es macht eine Immunsuppression, es ist auch als solches aus der Gruppe eingesetzt, macht unter anderem übrigens auch Diarrhoe. Dazu kommen wir gleich noch. Wenn Belzutifan weniger Diarrhoe macht, dann nicht, weil Nierenzellkarzinom metastasiert Diarrhoe macht, sondern weil Everolimus Diarrhoe macht. Dann heißt es, dass es andere Nebenwirkungen macht, aber nicht, dass es die Symptomatik direkt beeinflusst.

Ich glaube, wenn ich das in der Routine sehe – jetzt ist Herr Grimm gleich dran: Ja, wir geben Everolimus, weil wir den Patienten etwas geben wollen, wenn sie nach der vorherigen Therapie in gutem Zustand sind, und die Wahl des Medikamentes von Everolimus richtet sich weniger nach der Krankheit, sondern nach vorherigen Nebenwirkungen. Konkret: Haben wir einen Patienten, der vorher schon relativ viele Infektionen hatte, würden wir vielleicht nicht gerade ein Immunsuppressivum einsetzen. Wenn wir jemanden haben, der Angiogenese ... (akustisch unverständlich) Lenvatinib zum Beispiel ... (akustisch unverständlich) unter Diarrhoe gelitten hat, wäre vielleicht nicht der beste Kandidat für Everolimus. Aber das ist dann wirklich eine patientenindividuelle Entscheidung. So hatten wir Sie auch im Rahmen der vorhergehenden gutachterlichen Expertisen beraten. Ich finde es schwierig, jetzt objektive Kriterien aufzustellen, warum gerade Everolimus geeignet ist. Das heißt, wir würden die Studie schon als solche bewerten.

Jetzt kann ich vielleicht etwas unfreundlicher werden: Wir sind nicht so überzeugt, dass die Gesamtbewertung der Studie so positiv ausfällt, wie das der Unternehmer eben dargestellt hat, nicht einmal, wie es das IQWiG dargestellt hat. Konkret: Es gibt keinen Überlebensvorteil. Das ist anders als alles, was wir bei den früheren Substanzen im letzten Jahr mit Ihnen diskutiert haben, wo wir in der Regel einen Überlebensvorteil gesehen haben. In den ersten sechs Monaten, wenn man sich die Kurven anschaut, läuft Belzutifan schlechter als Everolimus. Da gibt es einen Malus, es muss dann entsprechend methodisch korrigiert werden. Dann gibt es, wenn man sich die Kurven anschaut, einen leichten Gewinn für das neue Präparat. Am Ende laufen die Kurven zusammen.

Wenn man sich die Remissionsraten anschaut: Ja, es sind welche da, sie sind aber nicht sehr hoch, aber es ist spannend beim progressionsfreien Überleben. Da gibt es offensichtlich eine Gruppe von etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten, die profitieren. Die Kurve läuft fast dramatisch auseinander, aber erst nachdem, wenn man schon unter 50 Prozent ist. Hinterher laufen die Kurven zusammen. Wenn man sich das dann anschaut, gibt es nach 12 Monaten, nach 24 Monaten einen deutlichen Unterschied für einige Patienten, aber eben nur zwischen 20 und 5 Prozent in den jeweiligen Kurven oder zwischen etwas weniger oder etwas mehr, aber auch keinen Langzeiteffekt.

Konkret ist unser Eindruck: Es gibt eine Gruppe, die von Belzutifan profitiert, und wir sind hochinteressiert zu sehen, welche Gruppe das ist, ob das nicht doch eine genetisch identifizierbare Gruppe ist, durch andere Marker identifizierbare Gruppe ist, der man diese Nebenwirkungen – Anämie haben wir vorhin schon diskutiert – zumuten kann. In der Gesamtheit finden wir das schwierig, aber nicht nach den Subgruppen, die das IQWiG

identifiziert hat, sondern nach dem, was wir klinisch sehen. Es gibt offensichtlich Patienten, die davon wirklich eine Krankheitsstabilisierung bekommen, und es wäre höchst relevant zu wissen, welche Gruppe von Patienten das ist, der man dieses Präparat mit allem, auch den Nebenwirkungen der Anämie, sogar EK-Bedarf, zumuten kann. Das wäre zurzeit unsere Zusammenfassung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Es ist schon viel gesagt worden. An einer Stelle würde ich doch einhaken wollen, und das ist das Nebenwirkungsspektrum von Everolimus. Ich glaube trotz allem, dass das auch im Vergleich zu den TKIs, die wir bisher sonst alternativ eingesetzt haben, eigentlich vom Ranking her eine eher nebenwirkungsarme Substanz ist, die wir Patienten leichter angeboten haben als einen TKI. Wir sind hier in der dritten Linie, also nach TKI und IO. Von daher, die Vergleichstherapie – das hat Herr Wörmann schon gesagt – hatten wir patientenindividuell gesehen. Ich glaube, wenn wir an der Stelle einen Punkt einmal positiv aufgreifen wollen, ist es schon das Nebenwirkungsspektrum, weil Everolimus eigentlich für meinen Geschmack eher nebenwirkungsarm ist und man hier trotzdem doch gewisse Vorteile für Belutifan sieht. Alle anderen Aspekte hat Herr Wörmann, glaube ich, schon beleuchtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Frau Pitura von der KBV hat sich gemeldet. Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Meine Frage betrifft auch dieses Thema, nämlich den gewählten Komparator Everolimus und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Von den Klinikern würde ich gerne wissen, wie Sie die Monotherapie Everolimus im Verhältnis zur Kombinationsbehandlung mit Lenvatinib bewerten. Das IQWiG hat einen Anhaltspunkt festgestellt, da nur Everolimus in der Studie angeboten wurde, und schreibt in der Nutzenbewertung: Basierend auf den Angaben zu den Vortherapien ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patienten neben Everolimus auch eine Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Everolimus infrage gekommen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer kann dazu etwas sagen? Herr Spehn, bitte,

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich würde darüber noch hinausgehen. Es ist nicht nur gleichwertig, sondern wenn man die Arbeit von Motzer von 2015 liest, ist sie deutlich überlegen. Er hat Lenvatinib mit Everolimus in einem dritten Arm mit Everolimus verglichen, und in diesem Arm gegen Everolimus war das Gesamtüberleben deutlich besser, mit einer Hazard Ratio von 0,40. Von daher ist davon auszugehen, dass diese Kombination geeigneter wäre. Es wäre eigentlich die Kombination als Zweitlinientherapie, als Vergleichstherapie. Das ist leider aus Gründen, die wir nicht kennen, nicht erfolgt.

Nur um die Daten kommt man eigentlich nicht herum. Ich meine, dass die Patienten schon ein Recht auf die best available Therapie hatten. Das ist nach unserer Meinung, wir haben es lange diskutiert, Lenvatinib plus Everolimus. Das müsste gehen, in der Studiengruppe hatten nur 2 Prozent eine Vorbehandlung mit Lenvatinib gehabt. Also die Möglichkeit wäre gegeben gewesen. Warum wurde diese Vergleichstherapie nicht eingesetzt? Das ist unsere Frage, die wir diskutiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn von der AkdÄ. – Herr Professor Grimm, Sie haben sich gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich bin da nicht ganz bei Ihnen. Die Lenvatinib-Everolimus-Studie ist Zweitlinie. Hier haben wir es mit Patienten zu tun, die schon zwei TKIs in der Vortherapie hatten. Grundsätzlich, ja, Lenvatinib/Everolimus mag in der Kombination effektiver sein. Wir verlieren von Therapielinie zu Therapielinie jeweils die Hälfte der Patienten, die dann nicht mehr therapiefähig oder nicht mehr therapiewillig sind. Jetzt sind wir in der dritten Linie, und da ist es mit einer doch belastenden Kombination – das ist Lenvatinib/Everolimus – nicht

unproblematisch. Wir haben uns dazu in unserer Stellungnahme positioniert, Everolimus ist sicherlich eine valide Option in der dritten Linie, wenn vorher schon zwei TKIs gegeben worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Replik dazu, Herr Spehn, dann Frau Nink vom IQWiG. Herr Spehn, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkDÄ):** Ich will darauf hinweisen, dass in der vorliegenden Studie in der Folgetherapie durchaus Lenvatinib mit Everolimus gegeben wurde. Also es war durchaus möglich. In der ersten Reihe der Folgetherapien waren es 20 Prozent, habe ich dem Modul 4 entnommen. Also es geht, und da stand nichts davon, dass das eine übermäßige Toxizität habe. Das war auch in der Arbeit von Motzer nicht so, dass eine übermäßige Toxizität besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura hat sich mit einer Anschlussfrage an den pU gemeldet, danach kommt Frau Nink vom IQWiG. Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich wollte zu dem Thema noch den pU fragen, wie hoch der Anteil der mit Lenvatinib vorbehaltenen Patienten in der Teilstudie ist. Sie hatten das im Dossier für die Gesamtpopulation angegeben. Da waren das diese genannten 2 Prozent. Aber wir haben die Angabe nicht für die Teilstudie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Können Sie von MSD etwas dazu sagen? – Frau Schiefer, bitte.

**Frau Dr. Schiefer (MSD):** Ich wollte zunächst zu dem Thema Lenvatinib in Kombination mit Everolimus als Komparator Stellung nehmen. Die Labelpopulation der LITESPARK 005-Studie wurde durch die EMA noch einmal eingeschränkt, und die Patienten mussten bereits ein Versagen auf PD-(L)1-Inhibitoren und zwei VEGF-Inhibitoren haben. In diesen hohen Linien ist mit Resistzenzen gegen VEGF-Inhibitoren zu rechnen. Lenvatinib ist ein VEGF-Inhibitor, und die Evidenzlage ist in diesen hohen Linien sehr begrenzt, basiert auf einer Phase-II-Studie, und deshalb empfiehlt die ESMO-Leitlinie auch Len-Everolimus nur in der Zweitlinie. In der Drittlinie wird bereits nur Everolimus mono und jetzt neu auch Belzutifan empfohlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zur Nachfrage von Frau Pitura Frau Ponn, bitte.

**Frau Ponn (MSD):** Die Daten zur Teilstudie liegen derzeit nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, das nehmen wir zur Kenntnis.

**Frau Pitura:** Das nehmen wir zur Kenntnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich Frau Nink und Frau Müller. Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Guten Morgen! Ich wollte noch einmal auf diese Everolimus-Frage eingehen. Sie können sich vorstellen, das haben wir hier auch relativ intensiv diskutiert. Die besondere Situation in der vorliegenden Studie ist, dass die Patientinnen und Patienten, die wir hier haben – der pharmazeutische Unternehmer hat das gerade beschrieben –, nur ein Teil der gesamten Zulassungsstudie sind, weil sich die Zulassung dann darauf eingeschränkt hat, dass die Patientinnen und Patienten bereits mit einem PD-(L)1-Inhibitor sowie mit zwei zielgerichteten VEGF-Therapien vorbehandelt sein mussten. Die Patientinnen und Patienten, die wir hier in dieser Teilstudie haben, sind ganz überwiegend, nämlich ungefähr zu 80 Prozent, bereits in der Viertlinie ihrer Therapie und ungefähr zu 20 Prozent in der Drittlinie.

An die Kliniker: Sie haben das im Prinzip schon beschrieben. Wie weit würde eigentlich die Situation der Viertlinie hier die Wahl aus den verschiedenen Optionen beeinflussen? Das wäre die eine Frage. Die andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wurde eigentlich schon gestellt. Es hätte uns schon sehr interessiert, wie die Vortherapien in der Teilstudie waren. Das hatten wir auch angefragt, nicht nur zu Lenvatinib, sondern auch zu den anderen

Vortherapien. Diese Daten müssten eigentlich vorliegen, und ich verstehe nicht, warum Sie die nicht mit der Stellungnahme eingereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Wir beginnen mit den Klinikern. Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht um Dritt- und Viertlinientherapie. Das ist die kurze Ergänzung zu dem, was Herr Spehn sagte. Die Studie zur Zulassung von Everolimus und Lenvatinib war nach Vorbehandlung mit einem TKI. Jetzt sind wir eine Situation weiter. Das heißt, wir zählen nicht mehr so sehr die Dritt- und Viertlinientherapie, sondern wir zählen, wie viel insgesamt an Therapien oder was an Therapien vorher gelaufen ist. Ich bin nicht ganz sicher, ob wir die damaligen Daten aus der Zulassung von Lenvatinib komplett auf dieses Kollektiv übertragen würden. Insgesamt glaube ich, dass diese eine Stufe intensiver vorbehandelt ist. Das beantwortet diese Frage hier. Ja, ich glaube, Everolimus ist für die Mehrzahl dieser Patienten eine geeignete Therapie und wird in der Praxis angeboten. Man muss kritisch sagen – darauf hat Herr Grimm hingewiesen –, man kann nicht erwarten, dass die Symptomatik dramatisch besser wird, aber es kann den Krankheitsverlauf aufgrund des neuen Pathomechanismus weiter verzögern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das Wort „Pathomechanismus“ ist, glaube ich, das Entscheidende. Wir wünschen uns irgendwann auch mal einen Mode-of-Action-Wechsel. Wenn wir immer wieder Angiogenese-Hemmstoffe gegeben haben, muss man auch einmal etwas anderes versuchen. Wir wissen schlichtweg, das ist rein empirisch, Everolimus ist ein anderer Ansatzpunkt. Wir wissen, dass nicht wahnsinnig viele Patienten darauf ansprechen, aber wir haben eine randomisierte Studie, die gezeigt hat, dass es einen Überlebensvorteil bringt. Auf der Basis ist es zugelassen, also bringt es neben den Remissionen offensichtlich auch ein gewisses Maß an Krankheitsstabilisierung, und von daher ist es in der Dritt- und eben überwiegend Viertlinientherapie absolut ein adäquates Präparat, um das zu versuchen. Wir sind da jetzt nicht mehr zielgerichtet. Vielleicht können wir es irgendwann mit Belzutifan sein. Das ist ja an der einen oder anderen Stelle auch schon angeklungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt zum zweiten Teil der Frage von Frau Nink an den pU: Sie hatten eben schon gesagt, Daten zu Vortherapien liegen nicht vor, auch hier in der entsprechenden Population. Dabei bleibt es. Sie waren das, Frau Ponn, die das eben gesagt hat, oder?

**Frau Ponn (MSD):** Wenn gewünscht, können die Daten für die Vortherapie der AMNOG-Subpopulation nachgereicht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre sehr gut. Danke schön. – Frau Nink, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Nink:** Vielen Dank, das war es jetzt erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und danach Herr Spehn. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank auch an den pU, dass Sie das nachreichen, weil wir davon ausgehen können, dass in der späteren Linie eher mehr Patienten noch Lenvatinib erhalten haben. Es ist für Sie auch sehr hilfreich, kann man sagen, und für uns auch.

Ich wollte bei dieser Diskussion nachhaken, die eben zwischen AkdÄ auf der einen und DGU und DGHO auf der anderen Seite hin und her ging, ob wir die korrekte zVT bestimmt haben. Herrn Spehn habe ich so verstanden, dass er sagt, wir hätten eigentlich bloß Everolimus und Lenva bestimmen müssen, weil es eben – allerdings in der Second Line – diesen Benefit für die Kombi gegenüber einer Everolimus-Monotherapie gibt, und die DGHO und die DGU habe ich so verstanden, und das ging auch aus der Stellungnahme hervor, dass man von VEGF-

gerichteten TKIs nur noch wenig Aussicht auf Wirksamkeit erwarten kann, wenn man in dieser späten Linie ist.

Entsprechend ist wohl auch die Leitlinien-Empfehlung: Für die Kombi, nur früher. Für uns ist das wichtig, weil wir die zVT festgelegt haben. Wenn Sie vielleicht dazu noch einmal kurz ausführen könnten, ob Sie im Endeffekt das, was wir hier benannt haben – das betrifft besonders die DGHO – für geeignet halten, auch unter der Maßgabe, dass Sie von der zielgerichteten Therapie ohnehin nicht mehr viel erwarten. Da sind noch andere Optionen wie Axitinib, Cabozantinib, Sunitinib, was tatsächlich auch kritisiert wurde als geringer Stellenwert. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen und die AkdÄ vielleicht dazu, warum Sie hier einen Evidenztransfer von der Second Line auf die ab Drittlinie, sagen wir einmal – in der Studie ist es größtenteils Viertlinie –, vorgenommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir beginnen mit der DGHO. Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sind dahin gehend in einer Luxussituation, dass wir in der Erstlinientherapie eine Vielfalt, und zwar mindestens vier, zumindest im Moment gleichwertig angesehene Doppeltherapien, Kombinationstherapien machen, indem wir einen Immuncheckpoint-Inhibitor mit einem Multikinase-Inhibitor kombinieren, und die Multikinase-Inhibitoren funktionieren im Wesentlichen auf der Inhibition des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF. Hier können wir jetzt zwischen Axitinib, Cabozantinib oder Lenvatinib aussuchen, und die werden empfohlen. Wenn Patienten darunter progradient sind, dann wird in der Nächstlinientherapie wieder eine Multikinase-Therapie, also wieder ein TKI, empfohlen, sodass die Mehrzahl dieser Patienten davon zwei bereits erhalten hat. Das ist genau das, was Herr Grimm eben sagte. Dann ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass ein Patient, der darunter Progress hat, also wirklich dokumentierten Progress hat, noch einmal anspricht.

Darüber hinaus müssen wir kritisch sagen, unter den Multikinase-Inhibitoren gibt es eine Reihe von sehr charakteristischen Nebenwirkungen, unter anderem Hypertonie. Das ist immanent. Auch denen gibt man das nicht wieder. Das heißt, die Gruppe schränkt sich erheblich ein, bei der wir heute diese Daten, die Herr Spehn zitiert hat, wirklich noch nutzen könnten für dieses Kollektiv für Patienten, weil es nicht mehr Zweit-, sondern Dritt- und Viertlinientherapie ist. Herr Spehn hat sicher aus seiner Erfahrung recht, wenn es noch einzelne Patienten im norddeutschen Raum gibt, die das alles nicht bekommen haben. Dann kann man selbstverständlich Lenvatinib und Everolimus nehmen. Es hat einen Vorteil gehabt, ist zugelassen, hat damals, wenn ich es richtig erinnere, keinen Überlebensvorteil gehabt, aber trotzdem ist es eine wirksame Kombination. Aber in der heutigen Situation, die wir diskutieren, nach zwei und drei Vortherapien, werden Multikinase-Inhibitoren speziell mit diesem Mechanismus wenig eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir haben an der Studie teilgenommen. Ich hätte Bedenken gehabt, Everolimus in der zweiten Linie einzusetzen, auch wenn das möglich gewesen wäre. Die EMA hat die Zulassung auf ab zwei TKIs in der Vortherapie beschränkt. So habe ich das auch gesehen, als wir daran teilgenommen haben. Wir haben ab Drittlinie in diese Studie rekrutiert, weil ich Everolimus hier neben anderen für eine adäquate Option halte, die in unserer Stellungnahme aufgeführt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Dr. Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Noch einmal die Wiederholung: Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus ist erheblich wirksamer, stärker, ist in der zweiten Linie eingesetzt worden, kann durchaus auch in der dritten Linie eingesetzt werden. In der jetzt zu beachtenden Studie haben die Patienten auch in der Folgetherapie Lenvatinib erhalten. Nur bei einem ganz kleinen Teil ist das vorgekommen. Deshalb verstehen wir nicht, warum diese Substanz bei dieser

Patientengruppe nicht eingesetzt werden soll. Die Wirksamkeit ist bewiesen. Wir kennen eigentlich keine andere Studie mit einem derart deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,40.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Möchte der pU noch? Frau Schiefer, bitte.

**Frau Dr. Schiefer (MSD):** Wir haben hier eine Population, die sehr intensiv vorbehandelt wurde. Insbesondere weise ich noch einmal auf die zwei VEGF-Inhibitoren hin, die vorher eingesetzt werden mussten. Rund 80 Prozent der Patienten waren ja sogar in der Viertlinie, und die Resistenzen werden in dieser Patientenpopulation zunehmend relevant. Die Leitlinien empfehlen Therapien, die noch nicht eingesetzt wurden und ein anderes Wirkprofil haben. Damit ist aus unserer Sicht mTOR die sinnvolle zVT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, haben Sie noch Nachfragen?

**Frau Dr. Müller:** Nein, ganz herzlichen Dank. Ich denke, das ist jetzt erschöpfend behandelt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen bitte. – Keine. Effektmodifikation haben wir gehört, kalendarisches Alter ist wahrscheinlich nicht der entscheidende Faktor. Nein, ich habe keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen wieder das Wort geben, Frau Frénay, um das zusammenzufassen, was wir jetzt diskutiert haben.

**Frau Frénay (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken, und vielen Dank für die sehr interessante Diskussion. Zusammenfassend möchte ich noch einmal auf das Patientenkollektiv eingehen. Wir haben ausführlich beschrieben, es handelt sich um schwer vortherapierte Patientinnen und Patienten. Sie haben schon mindestens zwei Therapien bekommen und brauchen dementsprechend eine Therapiealternative; denn diese Patientinnen und Patienten können tatsächlich Resistenzen entwickeln.

Mit dem neuen Wirkmechanismus von Belzutifan sehen wir dieses Potenzial, die Resistenzen zu umgehen. Wir haben ausführlich besprochen, es handelt sich um Patientinnen und Patienten in der Drittlinie und Viertlinie. Bei diesen Patientinnen und Patienten kommen nur noch wenige Therapieoptionen infrage. In den Leitlinien werden bis jetzt Everolimus und jetzt neu Belzutifan empfohlen. Dementsprechend sehen wir, dass unsere Studie LITESPARK 005 die zVT richtig umsetzt; denn wie gesagt, es handelt sich um eine sehr spezifische Patientenpopulation: stark vortherapiert, Dritt-, Viertlinie. Die Singlekomparator-Studie LITESPARK 005 stellt dementsprechend für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zVT für die Population, von der wir heute sprechen, die auch von der EMA zugelassen wurde, dar.

Was den Zusatznutzen von Belzutifan betrifft, möchte ich hervorheben: Wir konnten in der LITESPARK 005 bei der Morbidität und den unerwünschten Ereignissen signifikante Vorteile zeigen. Wir konnten eine bessere Krankheitssymptomatik zeigen und auch weniger Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtschau ergibt sich somit unseres Erachtens ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der vom G-BA benannten zVT für die gesamte Label-Population. – Wir bedanken uns für Ihre Aufmerksamkeit, für die Diskussion und wünschen Ihnen einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénay, für diese Zusammenfassung. Wir werden das natürlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich kann damit diese Anhörung schließen und verabschiede ich mich von allen, die uns verlassen. Ich unterbreche die Sitzung bis 12 Uhr. Einen schönen Tag noch. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-339-z Belzutifan**

Stand: Februar 2025

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Belzutifan

[fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, ab 3. Therapielinie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<b>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenvatinib: Beschluss vom 1. Juli 2021</li><li>• Cabozantinib: Beschluss vom 5. April 2018</li><li>• Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017</li><li>• Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016</li></ul> Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: 31. Dezember 2024): II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin <sup>®</sup> ) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belzutifan N.N. Welireg	<u>Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> Welireg is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced clear cell renal cell carcinoma that progressed following two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. [...]
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren</b>	
Axitinib L01EK01 Inlyta	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Cabozantinib L01EX07 Cabometyx	CABOMETYX ist als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert: [...] – bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) [...]
Lenvatinib L01EX08 Kisplyx	Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): [...] – in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung
Pazopanib	<u>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma – RCC)</u>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01EX03 Votrient	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sunitinib L01EX01 Sutent	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Aldesleukin L03AC01 Proleukin S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.
Interferon alfa-2a <sup>1</sup> L03AB04 Roferon-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] – Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom
Everolimus L01EG02 Afinitor	Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

<sup>1</sup> Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

## Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-339z (Belzutifan)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10. Februar 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	22
Referenzen .....	25

## Abkürzungsverzeichnis

amRCC	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (advanced or metastatic RCC)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
ccmRCC	klarzelliges metastasiertes Nierenzellkarzinom (Clear cell metastatic RCC)
CPI	Checkpointinhibitoren
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic RCC
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
nccRCC	Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (non-clear cell renal cell carcinoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RCC	Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF/R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms, welches nach zwei oder mehr Therapielinien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, fortgeschritten ist.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1915 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2024 [1,2].**

*Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)*

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Für das Leitlinienupdate 2018/2019 erfolgte die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms im November 2017 über die Datenbank des Guidelines International Network (GIN) sowie die PubmedSuchoberfläche der National Library of Medicine. Es wurden nur Leitlinien in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.
- Der Recherchezeitraum wurde für Publikationen ab 2012 (Zeitpunkt der letzten Leitlinien-Suche) bis November 2017 festgelegt.
- **Update für die vorliegende Version 5.0 (Kapitel 11):** Eine erste Literatursuche erfolgte am 24.04.2020 und umfasste den Suchzeitraum 1946 bis 01.04.2020. Gesucht wurde in den Datenbanken KSR, Medline und Cochrane. Am 25.05.2021 erfolgte eine Updatesuche für den Zeitraum **24.04.2020 – 25.05.2021** in den gleichen Datenbanken.

##### LoE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias).
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

### GoR

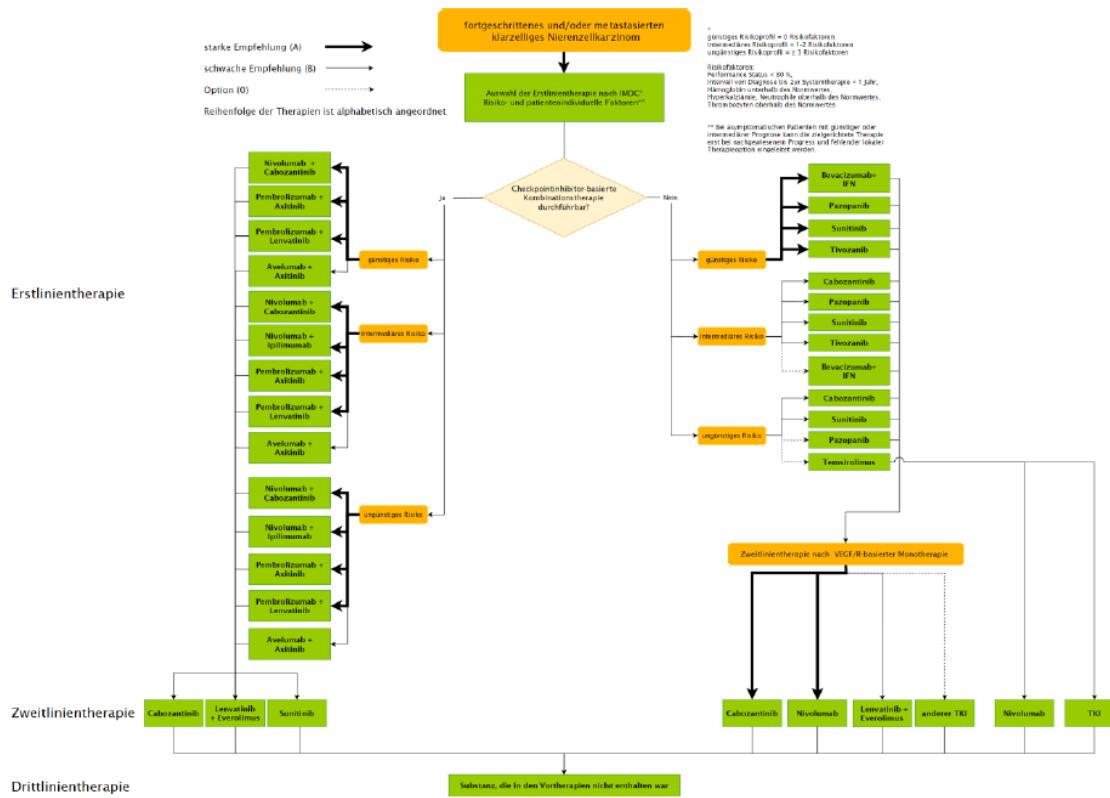
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

- Expertenkonsens (EK): Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen, die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet. Die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle zur Empfehlungsgraduierung (siehe oben).

## Empfehlungen

### Klarzelliges Nierenzellkarzinom

## 7.7 Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms



## Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

*Hinweis: Da für die Drittlinientherapie keine Standard etabliert ist (s. Empfehlungen zur Drittlinientherapie) werden im Folgenden zunächst die Empfehlungen zur Zweitlinientherapie in Abhängigkeit der Vortherapie dargestellt.*

### Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Cabozantinib oder Nivolumab bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1-</b>	<a href="#">[331]</a> , <a href="#">[332]</a> , <a href="#">[333]</a>	

Starker Konsens

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	<a href="#">[331]</a> , <a href="#">[334]</a>	

Starker Konsens

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn nach Versagen einer VEGF/R Therapie keine Standardempfehlung umgesetzt werden kann, kann alternativ die Behandlung mit einem anderen TKI erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	<a href="#">[335]</a> , <a href="#">[336]</a> , <a href="#">[337]</a> , <a href="#">[338]</a> , <a href="#">[339]</a>	

Starker Konsens

## Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie

7.14	<b>Konsensbasiertes Statement</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Nach Versagen einer Checkpointinhibitor-basierten Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	
7.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*).  *Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
	Konsens	
7.16	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2022
<b>EK</b>	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*).  *Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.	
	Starker Konsens	

### Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR-Inhibitors

7.17	<b>Konsensbasiertes Statement</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors in der Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.18	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2020
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors sollte die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) oder Nivolumab erfolgen.	
<b>Level of Evidence 2+</b>	<a href="#">[332]</a> , <a href="#">[335]</a> , <a href="#">[336]</a> , <a href="#">[337]</a> , <a href="#">[338]</a> , <a href="#">[339]</a>	
	Starker Konsens	

### Drittlinientherapie

7.19	<b>Konsensbasiertes Statement</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.20	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Die Auswahl der Systemtherapie soll die Vortherapien berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

7.21	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2020
<b>EK</b>	Es sollten Substanzen gegeben werden, die in der Vortherapie nicht enthalten waren.	
	Starker Konsens	

**Tabelle 14: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie**

Therapielinie	Vortherapie	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Zweitlinie	VEGF/R-Inhibitor	Cabozantinib Nivolumab	Lenvatinib+Everolimus Alternativ anderer TKI
	CPI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Kombination CPI/TKI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Temsirolimus	-	TKI Nivolumab

VEGF/R: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/Rezeptor

CPI: Checkpointinhibitor

TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

## Hintergrund

### Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Zielgerichtete Substanzen und Checkpointinhibitoren sind nach verschiedenen Vor-therapien getestet worden und bilden damit die Grundlage zur Empfehlung der Sequenztherapie. Initiale Studien haben noch Patienten mit einer alleinigen Zytokintherapie eingeschlossen, diese Kohorte spielt in der Versorgungsrealität allerdings mittlerweile keine Rolle mehr. Stattdessen finden sich folgende 3 Kollektive in der Zweitlinie:

- Nach VEGF/R Inhibitor (TKI)
- Nach mTOR-Inhibitor (mTORi)
- Nach Checkpointinhibitor (CPI)

Während die Datenlage zur Therapie nach Versagen einer TKI-Therapie zur Definition von Standardempfehlungen ausreicht, sind die Kollektive nach mTORi oder CPI nur unzureichend untersucht. Entsprechend können für die beiden letzten Kollektive nur Optionen aufgezeigt werden. Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie soll der weitere Einsatz mittels Nivolumab oder Cabozantinib erfolgen, da mit beiden Medikamenten ein Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Everolimus nachgewiesen werden konnte [332], [331]. Lenvatinib + Everolimus ist eine weitere Therapieoption mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben, allerdings stammen die Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie (n=153), was zu einer geringeren Evidenzlage führt als bei den vorgenannten Therapien [350]. Können diese Therapien nicht eingesetzt werden, kann die Behandlung mit einem anderen TKI optional erfolgen.

Für die Konstellation nach Versagen einer Checkpointinhibitortherapie oder nach einem mTOR-Inhibitor stehen nur kleine Serien und/oder Subgruppen aus randomisierten Studien zur Verfügung, entsprechend können hier keine Standards definiert werden [351], [352]. In diesen Fällen sollte die Behandlung mittels TKI oder Nivolumab (nach mTORi) oder mit einer TKI-basierten Therapie (nach Kombination Immuntherapie/Immuntherapie oder Immuntherapie kombiniert mit TK) erfolgen.

Nach einer adjuvanten Therapie mit einem Checkpointinhibitor stehen derzeit im Falle eines Rezidivs keine ausreichenden Daten zur Verfügung, so dass derzeit keine Standards definiert werden können.

## Referenzen

331. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1814-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
332. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>

350. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1473-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
351. Nadal R, Amin A, Geynisman DM, Voss MH, Weinstock M, Doyle J, et al. Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2016;27:1304-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059553>
352. Albiges L, Fay AP, Xie W, Krajewski K, McDermott DF, Heng DY, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2015;51:2580-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346135>

---

**Ljungberg B et al., 2024 [3].**

*European Association of Urology*

European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma

### **Zielsetzung/Fragestellung**

- To provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse erwähnt;
- Externes Begutachtungsverfahren durch Peer-Review;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- This 2024 RCC Guidelines document presents a limited update of the 2023 publication
- Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 24th, 2022 and May 1st, 2023.

#### LoE

- modified level of evidence/grade of recommendation table from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (modified March 2009)

**Table 4. EAU Guideline's levels of evidence**

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

- when recommendations are graded, the link between the level of evidence and grade of recommendation is not always immediately apparent. Availability of RCTs may not necessarily translate into a “strong” recommendation where there are methodological limitations or disparity in published results. Alternatively, absence of high-level evidence

does not necessarily preclude a “strong” recommendation, if there is overwhelming clinical experience and expert consensus. Also in case the benefit/harms balance is strongly in favour of a given intervention. In addition, there may be exceptional situations where corroborating studies cannot be performed, perhaps for ethical or other reasons, and in this case, unequivocal recommendations are considered helpful for the reader. The quality of the underlying scientific evidence – although an important factor – has to be balanced against benefits and burdens, values and preferences, and cost when a grade is assigned.

#### GoR

- modified GRADE
- Panels can provide both ‘strong’ and ‘weak’ recommendations ‘for’ or ‘against’ recommending an action [...]. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

## Empfehlungen

### Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

#### Chemotherapy

Recommendation	Strength rating
Do not offer chemotherapy to patients with metastatic renal cell carcinoma.	Strong

#### Targeted Therapies

##### 7.4.2.6 Summary of evidence and recommendations for single-agent targeted therapy in metastatic clear-cell RCC

Summary of evidence	LE
Single-agent VEGF-targeted therapy has been superseded by immune checkpoint-based combination therapy.	1b
Intermittent VEGF therapy can be considered in patients on long term VEGF targeted therapy	2
IO-VEGFR TKI combination established RR and PFS benefit over single agent VEGFR TKI but no OS benefit in subgroup analysis.	1a
Pazopanib is non-inferior to sunitinib as first-line management option in mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naive ccRCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	2b
Tivozanib has been EMA approved in first-line setting.	3
Single-agent VEGF-targeted therapies are preferentially recommended after first-line PD-L1-based combinations. Re-challenge with treatments already used should be avoided.	3
Single-agent cabozantinib or nivolumab are superior to everolimus after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo. This is no longer widely recommended before third-line therapy.	1b
Belzutifan has a progression free survival advantage over everolimus in second and more lines pretreated clear cell renal cancer.	1b
Lenvatinib in combination with everolimus improved PFS over everolimus alone in VEGF-refractory disease. Its role after ICIs is uncertain. There is a lack of robust data on this combination making its recommendation challenging.	2a

Recommendations	Strength rating
Offer nivolumab or cabozantinib for immune checkpoint inhibitor-naïve vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-refractory clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC) after one or two lines of therapy.	Strong
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer VEGF-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab or cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab.	Weak
Offer cabozantinib after VEGF-targeted therapy in cc-mRCC.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer immune checkpoint inhibitor combination therapy for advanced cc-mRCC with sarcomatoid features.	Weak
Offer belzutifan as an alternative to everolimus in patients previously treated with second to fourth line therapy for clear cell renal carcinoma.	Weak
Intermittent single agent VEGFR tyrosine kinase inhibitor can be offered in case of partial response or stable disease > 6 months	Weak

## Immunotherapy

### 7.4.4.1.2 Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in cc-mRCC

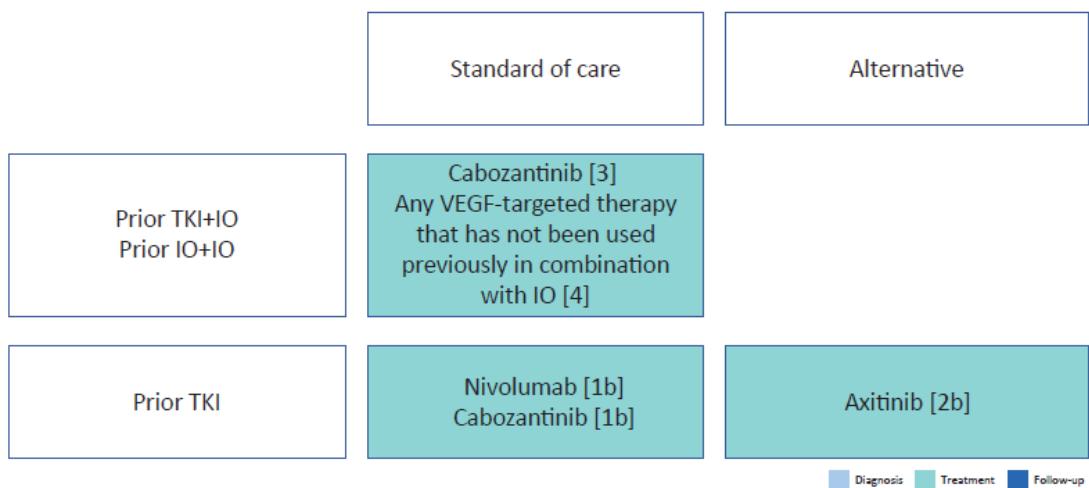
Summary of evidence	LE
<i>Treatment-naïve patients</i>	
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with cc-mRCC of IMDC intermediate- and poor risk demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib alone.	1b
The combination of pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab and nivolumab plus cabozantinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC demonstrated PFS, OS and ORR benefits compared to sunitinib in the ITT population.	1b
The combination of pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab and nivolumab plus cabozantinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC in IMDC favorable subgroups demonstrated PFS and ORR benefits compared to sunitinib, without OS improvement.	2b
Triplet CABO-NIVO-IPI demonstrated a PFS benefit over NIVO-IPI.	1b
Nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib and lenvatinib plus pembrolizumab should be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	4
<i>Sequencing systemic therapy</i>	
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in disease progression after one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Axitinib, cabozantinib or lenvatinib can be continued if immune-related adverse events result in cessation of axitinib plus pembrolizumab, cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab. Re-challenge with immunotherapy requires expert support.	4

Patients who do not receive the full four doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support.	4
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	1b
Nivolumab plus ipilimumab was associated with 46% grade III-IV toxicity and 1.5% treatment-related deaths. Tyrosine kinase inhibitor-based IO combination therapies were associated with grade III-V toxicity ranging between 61-72% and 1% of treatment-related deaths.	1b
In the CONTACT 3 study atezolizomab plus cabozantinib offer no benefit compared to cabozantinib alone in patients who's cancers have previously progressed on immune checkpoint inhibition therapy.	1b
Cabozantinib as a single agent has the most robust data after first line PD1 based combination therapy.	3

Recommendations	Strength rating
<i>First line Treatment for metastatic clear cell RCC patients</i>	
Offer treatment with PD1 combinations in centres with experience.	Weak
Offer nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab or nivolumab and cabozantinib to patients with International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) intermediate- or poor risk-disease.	Strong
Offer pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab or nivolumab and cabozantinib or sunitinib or pazopanib for IMDC favourable risk disease.	Weak
Offer sunitinib or pazopanib to patients with any IMDC risk who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong
Offer cabozantinib to patients with IMDC intermediate- and poor-risk clear cell metastatic renal carcinoma (cc-mRCC) who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong <sup>a</sup>
Patients who do not receive the full four doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support after discontinuation for toxicity.	Weak
<i>Sequencing systemic therapy for metastatic clear cell RCC</i>	
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer carbozanitinib or other vascular endothelial growth factor (VEGF)-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab or cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab.	Weak
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer nivolumab or cabozantinib for those patients who received first line VEGF targeted therapy alone.	Strong
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multi-disciplinary team.	Weak
Do not re-challenge patients who stopped immune checkpoint inhibitors because of toxicity without expert guidance and support from a multi-disciplinary team.	Strong
Do not offer PD-L1 combination therapy after progression after immune checkpoint inhibition combination.	Weak

<sup>a</sup> While this is based on a randomised phase II trial, cabozantinib (weak) looks at least as good as sunitinib in this population. This justified the same recommendation under exceptional circumstances.

Figure 7.2: EAU Guidelines recommendations for later-line therapy



IO = immunotherapy; TKI = tyrosine kinase inhibitors; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.

[2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase III trial.

[4] = expert opinion.

---

**Rathmell WK et al., 2022 [4].**

*American Society of Clinical Oncology*

Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED database was searched up to October 15, 2020, and later updated to include relevant papers through the end of March 2022

### LoE / GoR

- nach GRADE

Term	Definitions
<b>Quality of evidence</b>	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
<b>Strength of recommendation</b>	
Strong	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects</p> <p>All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention</p>
Weak	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists</p> <p>Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not</p>

## Empfehlungen

### Clinical Question 4 What is the optimal second- or later-line systemic treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma?

Recommendation 4.1. Nivolumab or cabozantinib should be offered to patients who progressed on a VEGFR TKI alone (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

#### Hintergrund

**Literature review and analysis** A literature review was performed identifying randomized trials evaluating treatment in patients with ccRCC after prior VEGFR TKI. Of these studies, the following had OS benefit:

METEOR: Allocated 658 patients who had at least one prior TKI to cabozantinib or everolimus. OS favored cabozantinib (20.4 months) over everolimus (17.1 months; P 0.0002).<sup>33</sup>

INTORSECT: Compared temsirolimus against sorafenib in patients (N 5 512) who had progressed on first-line sunitinib. PFS was similar (4.3 months v 3.9 months, respectively), whereas OS favored sorafenib (16.6 months versus 12.3 months, respectively; P 0.01).<sup>42</sup>

CheckMate 025: Patients who had received one or two lines of VEGFR TKI were randomly assigned to nivolumab or everolimus (N 5 821). OS favored the nivolumab arm (25.8 months v 19.7 months, HR 0.73). PFS and response rates also favored the nivolumab arm.<sup>30</sup>

METEOR and CheckMate 025 resulted in some of the strongest OS data in second-line therapy after VEGFR TKI. Selection between cabozantinib and nivolumab must naturally include an individualized assessment relative to pace of disease progression, presence of disease-related symptoms, patient comorbidities, and other factors such as financial toxicity and travel concerns. Additional studies have shown PFS benefit for other treatments that could also be considered, including axitinib and lenvatinib plus everolimus.

AXIS: Patients may have received one prior therapy with either sunitinib, bevacizumab plus interferon, temsirolimus, or cytokine, and were randomly assigned to axitinib or sorafenib. OS was not statistically significant (20.1 months v 19.2 months, respectively, P 0.3744) despite a benefit in PFS favoring axitinib (N 5 723).<sup>44</sup>

Motzer et al<sup>40</sup> reported on a 3-arm study comparing lenvatinib versus everolimus versus lenvatinib plus everolimus in 153 subjects. The lenvatinib and lenvatinib plus everolimus arms had superior PFS compared with everolimus. This study was not powered for OS, but the combination was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2015.<sup>40</sup>

The available data suggest that treating with a different VEGFR TKI after a prior TKI can yield responses and clinical benefit. However, given the potential for durable responses and milder toxicity of nivolumab, this may be a more optimal choice for appropriate patients after an initial VEGFR TKI. Unfortunately, in many aspects of the kidney cancer treatment spectrum, we lack direct head-to-head comparisons to make unequivocal recommendations (eg, there is no direct comparison of nivolumab v cabozantinib in the second line).

**Clinical interpretation.** Most patients with mRCC will experience disease progression on first-line therapy but will generally be in good performance status to consider secondline therapies or beyond. The choice of therapy will depend on which agents were used in first-line therapy, magnitude, and duration of response as well as patient preferences and comorbidities. Clinical trial participation is strongly suggested. Patients can be grouped into those that had TKI alone, immunotherapy alone (single agent or combination immunotherapy), or combination TKI with immunotherapy.

#### Referenzen

30. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al: Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126:4156-4167, 2020
33. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al: Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 118:1176-1178, 2018
40. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16:1473-1482, 2015
42. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32:760-767, 2014
44. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al: Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:552-562, 2013

**Recommendation 4.2. Patients progressing on combination immunotherapy (eg nivolumab and ipilimumab) should be offered a VEGFR TKI (Type: Consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).**

**Hintergrund**

**Literature review and analysis.** There are few randomized studies evaluating second-line therapy after ICI failure. As such, no standard has been set for patients in this situation. Given that the Nivo plus Ipi combination has used agents from both immunotherapy groups (PD-1/PD-L1 inhibitors and anti-CTLA-4), the most logical option is to recommend a VEGFR TKI. On the basis of strength of data from front-line therapy studies, cabozantinib and lenvatinib plus everolimus are reasonable options. There are subsets of patients in a few studies that had received immunotherapy alone in first-line treatment, who then received a TKI and ICI combination such as lenvatinib plus pembrolizumab, but no randomized trials have been reported to date that prove that continuation of immunotherapy is beneficial over VEGFR TKI monotherapy.

**Clinical interpretation.** Considering that the combination of nivolumab and ipilimumab includes a drug from each of the main immunotherapy subclasses (anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4), it is unlikely there will be a benefit to switching to a different immunotherapy drug of a similar class. Thus, switching to a VEGFR TKI (alone or in combination) would be preferred in this setting, and ongoing trials are testing this approach.

**Recommendation 4.3. Patients who progress after initial therapy combining VEGFR TKI with an ICI may be offered an alternate VEGFR TKI as a single agent (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).**

**Hintergrund**

**Literature review and analysis.** Since most of the VEGFR TKI and ICI combinations are relatively new, there are not any randomized trials that establish an absolute standard of care except for the TIVO-3 trial,<sup>100</sup> which included a subset of patients who had been treated with both a VEGFR TKI and an ICI (sequentially or in combination). In this study, 350 patients were randomly assigned to either tivozanib or sorafenib. Tivozanib showed improved PFS over sorafenib (5.6 months v 3.9 months; P 0.016). Although OS was not statistically different (tivozanib 16.2 months v sorafenib 19.6 months; HR 0.97), tivozanib received FDA approval for use in refractory or relapsed kidney cancer.<sup>100</sup>

**Clinical interpretation.** This is one of the few trials in the late-stage line of therapy that has shown some clinical benefit against an established agent. Although there is no survival benefit, in the absence of agents with better outcomes, tivozanib is a reasonable option.

**Referenzen**

100. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al: Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol 21:95-104, 2020

**Recommendation 4.4. For patients on immunotherapy who experience limited disease progression (eg, one site of progression), local therapy (radiation, thermal ablation, and excision) may be offered, and immunotherapy may be continued (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).**

**Hintergrund**

**Literature review and analysis.** There are no randomized trials evaluating this approach. Several studies have reported primarily on the safety of concurrent stereotactic radiation with systemic therapy. Disease control is reported for a large subset of these patients.

**Clinical interpretation.** Although there is an absence of prospective randomized trials evaluating this approach, the committee agreed this was a practical approach with potential for benefiting patients. Case series reporting an abscopal effect in patients treated with radiation or cryotherapy primarily for limited progressive disease provide anecdotal support for this option. Additional data from controlled clinical studies are needed.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025) am 17.01.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal NEXT cell) OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR (collecting NEXT duct)):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(hypernephroma* OR rcc OR "Hippel-Lindau"):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 17.01.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
<b>Leitlinien</b>	
1	Carcinoma, Renal Cell[mh]
2	renal[ti] OR kidney*[ti] OR nephroid*[ti] OR hypernephroid*[ti] OR grawitz*[ti] OR "collecting duct"[ti]
3	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
4	hypernephroma*[ti] OR rcc[ti] OR Hippel-Lindau[ti]
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
<b>systematische Reviews</b>	
9	Carcinoma, Renal Cell/therapy[mh]
10	("renal cell"[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR "collecting duct"[tiab]

#	Suchschritt
11	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignant*[tiab]
12	#10 AND #11
13	(#12) OR hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab] OR Hippel-Lindau[tiab]
14	(#13) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
15	#9 OR #14
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR (predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]) systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#8)

## Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langfassung Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Versio\\_n\\_5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Versio_n_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Versio\\_n\\_5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Versio_n_5/LL_Nierenzellkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf).
3. **Ljungberg B, Bex A, Albiges L, Bedke J, Capitanio U, Debestani S, et al.** EAU guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2024.pdf>.
4. **Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Emamekhoo H, Hauke RJ, et al.** Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. J Clin Oncol 2022;40(25):2957-2995.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

## **Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-339-z

<b>Verfasser</b>	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	18. Februar 2025

<b>Indikation</b>
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, die nach zwei oder mehr Therapielinien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, fortgeschritten sind
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
<p>Der Standard der systemischen Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzellkarzinom hatte sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Durch die Einführung von Kombinationstherapien in der Erstlinie und fehlenden kontrollierten Studien in der Zweitlinie nach einer Kombinationstherapie kann eine evidenzbasierte Empfehlung nicht gegeben werden. Die Drittlinientherapie sollte daher nach individueller Abwägung (z.B. Vortherapie, Ansprechen, Verlauf, Komorbidität) erfolgen.</p> <p>Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.</p>
<b>Stand des Wissens</b>
<p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. Für die medikamentöse Tumortherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. Standard in der Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Checkpoint-Inhibitor (CPI) und einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), alternativ eine CPI-Kombination [1, 2].</p> <p>Bereits für die Zweitlinientherapie liegt bei rezidivierten/refraktären (r/r) Pat. keine hochwertige Evidenz vor. Die den Zulassungen zugrundeliegenden, randomisierten Studien wurden unter anderen Voraussetzungen durchgeführt.</p>

Die Gabe von nicht in der Erstlinientherapie eingesetzten Substanzen kann in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden.

Die aktuelle Therapieempfehlung richtet sich vor allem nach der Art der Vorbehandlung, nach dem Allgemeinzustand des Pat. und nach Nebenwirkungen vorhergehender Therapien.

Bei Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschl. eines PD-(L)1-Inhibitors und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsempfehlungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die aktuelle Situation ist oben dargestellt.

*Referenzliste:*

1. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, September 2024  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-017OL.html>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>