

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

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

Vom 18. September 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren.....	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	45
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	49
D.	Anlagen	62
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	62
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72

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) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. 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) 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 Methoden¹ 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 von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Belzutifan als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

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

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

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

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. Für das geplante Anwendungsgebiet stehen keine spezifisch für diese Indikation zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation nicht in Betracht.
- zu 3. Im geplanten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- 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.

Es wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist der Therapiestandard des von Hippel-Lindau assoziierten Nierenzellkarzinoms (VHL-RCC), Hämangioblastoms des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumors der Bauchspeicheldrüse (pNET) die chirurgische Resektion. Als Ziele der Resektion sind insbesondere die Vermeidung von Metastasen oder Funktionseinschränkungen zu nennen. Bei VHL-RCC und pNET ≤ 3 cm wird laut vorliegender Evidenz von einem geringen Metastasierungsrisiko ausgegangen, weshalb in der Regel bis zum Erreichen von einer Tumorgröße von ≤ 3 cm beobachtet wird und erst ab einer Tumorgröße von > 3 cm eine Resektion erfolgt. Hämangioblastome des ZNS werden ebenfalls engmaschig beobachtet und bei Feststellung von u.a. verstärktem Wachstum ein chirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen.

Laut Anwendungsgebiet kommen für die Patientinnen und Patienten lokale Therapien nicht infrage. Daher wird das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LITESPARK 004 vor. Bei der noch laufenden, offenen, einarmigen Studie LITESPARK 004 handelt es sich um die pivotale Phase-II-Studie, auf deren Basis die bedingte Zulassung von Belzutifan erfolgte. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit bestätigtem von Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens einem soliden klarzelligen Nierenzellkarzinom mit einem Durchmesser nicht größer als 3 cm zum Zeitpunkt des Screenings. Weitere von Hippel-Lindau-assoziierte Tumore in anderen Organen waren erlaubt. Es wurden 61 Patientinnen und Patienten in 4 Ländern (Europa und Amerika) in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Die Dosierung von Belzutifan erfolgte entsprechend der Zulassung. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 01. April 2024 mit einer medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von etwa 5 Jahren heran.

Von Hippel-Lindau Natural History Study (basierend auf National Cancer Institute Urologic Oncology Branch Von-Hippel-Lindau Hereditary Database)

Die Von Hippel-Lindau Natural History Study ist eine retrospektive, nicht interventionelle Studie basierend auf Daten der National Cancer Institute Urologic Oncology Branch Von-Hippel-Lindau Hereditary Database. In die Studie wurden 244 Patientinnen und Patienten mit bestätigtem von Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens einem soliden Nierentumor, die am National Institutes of Health Clinical Center in Bethesda (USA) behandelt wurden, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften 30 Tage vor oder nach dem ersten radiologischen Nachweis eines soliden Nierentumors während des Studienzeitraums keine interventionelle Therapie erhalten haben. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei circa 10 Jahren (31.07.2004 bis 30.06.2020). Primärer Endpunkt der Studie war die Tumogröße, Ergebnisse zu Nebenwirkungen wurden nicht erhoben.

Vergleichsdaten

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen deskriptiven Vergleich der Studie LITESPARK 004 mit der Von-Hippel-Lindau Natural History Study vor. Effektschätzer wurden nicht berechnet.

Bewertung

Es liegt keine randomisiert-kontrollierte Studie für den Vergleich von Belzutifan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da es sich bei der pivotalen Studie LITESPARK 004 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens ein rein deskriptiver Vergleich mit der retrospektiven, nicht interventionellen Von Hippel-Lindau Natural History Study vorgenommen.

Dieser Vergleich ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist. Zudem ist das Krankheitsbild des von Hippel-Lindau-Syndroms entsprechend der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren sehr heterogen und die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studien variieren stark (5 versus 10 Jahre), sodass die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Adjustierung bei den vorliegenden Effektgrößen nicht sinnvoll interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden auf der Vergleichsseite keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen erhoben, sodass eine Gesamtabwägung potenzieller Effekte über alle Endpunktkatoren ungeachtet der bereits genannten Kritikpunkte nicht möglich ist.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Welireg mit dem Wirkstoff Belzutifan. Welireg wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale, nicht kontrollierte Phase-II-Studie LITESPARK 004 sowie ein deskriptiver Vergleich mit der retrospektiven, nicht interventionellen Von-Hippel-Lindau Natural History Study vorgelegt.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze mit Unsicherheiten behaftet.

Maßgebliche Gründe ergeben sich daraus, dass relativ alte Prävalenzdaten sowie Unsicherheiten zur Vollständigkeit der erfassten Fälle und zur Grundgesamtheit vorliegen. Zudem sind die Übertragung von inzidenzbasierten Anteilswerten auf eine prävalente Ausgangspopulation in den unteren Grenzen sowie die Operationalisierung der Patientengruppe, die eine Therapie benötigt und für lokale Therapien ungeeignet ist, mit Unsicherheiten 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: 25. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/welireg-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Belzutifan soll nur

- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämangioblastom des Zentralnervensystems erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie und Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie und
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 (inklusive 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: 1. September 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Belzutifan	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

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

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der

Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belzutifan	120 mg	120 mg	3 x 40 mg	365,0	1 095 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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:

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belzutifan 40 mg	90 FTA	17 830,31 €	1,77 €	1 015,00 €	16 813,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten		nicht bezifferbar			
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

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.

Ärztlische Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel 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 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 dagegen, 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 beziehungsweise § 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 in Verbindung mit 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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Keine in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

Bei dem Arzneimittel Welireg 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 Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 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 Anwendungsbereich übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen 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 Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (2,5 %).

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 beziehungsweise 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 23. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 31. 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 27. 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.

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	23. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20.08.2025; 03.09.2025	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**

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

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

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. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Belzutifan gemäß dem Beschluss vom 18. September 2025 nach Nr. 6 folgende Angaben angefügt:**

Belzutifan

Beschluss vom: 18. September 2025
In Kraft getreten am: 18. September 2025
BArz AT 21.10.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. September 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-44) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категория	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Зusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Circa 80 - 970 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: 25. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/welireg-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Belzutifan soll nur

- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämangioblastom des Zentralnervensystems erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie und Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie und
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 (inklusive 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:

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belzutifan	204 564,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

- 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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 < 5 Prozent (2,5 %).

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 veröffentlicht.

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)-assozierte Tumoren)**

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.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Belzutifan gemäß dem Beschluss vom 18. September 2025 nach Nummer 6 folgende Angaben angefügt:

Belzutifan

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Februar 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. September 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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 beziehungsweise 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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Circa 80 bis 970 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: 25. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/welireg-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Belzutifan 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
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämangioblastom des Zentralnervensystems erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie und Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie und
- durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie 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 (inklusive 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.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-44), sofern nicht anders indiziert.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belzutifan	204 564,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

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 einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

– 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 Kombinationsabschlags 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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 durchgeföhrten 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 < 5 Prozent (2,5 %).

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 veröffentlicht.

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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 zur Stellungnahme veröffentlicht.

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Belzutifan
- **Handelsname:** Welireg
- **Therapeutisches Gebiet:** Hippel-Lindau-Syndrom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-04-01-D-1175

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 397,02 kB)

Modul 2

(PDF 253,41 kB)

Modul 3

(PDF 1.007,58 kB)

Modul 4

(PDF 2,30 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 252,57 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 559,50 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Belzutifan (WELIREG)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem Von-Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Belzutifan als Monotherapie: Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: April 2024

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 490,29 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 244,93 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 Unternehmen, 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 mit Betreffzeile Stellungnahme - Belzutifan - 2025-04-01-D-1175). 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 beigelegt 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 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 (Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)-assoziierte Tumoren) - Gemeinsamer Bundes-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 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Wirkstoff Belzutifan

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.07.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (GU)	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
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>Ableitung des Zusatznutzens für Belzutifan auf Basis der nutzenbewertungsrelevanten Studie LITESPARK 004</p> <p>Für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und für die Ableitung des Zusatznutzens zieht MSD die bestverfügbare Evidenz bestehend aus der einarmigen Zulassungsstudie LITESPARK 004 und der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse einer retrospektiven Datenerhebung heran.</p> <p>Das IQWIG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet seien, um Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abzuleiten [1]. Jedoch ist es gerade im Fall von seltenen Erkrankungen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet oftmals nicht möglich, auf höhergradige Evidenz zurückzugreifen.</p> <p>Mit der einarmigen Zulassungsstudie LITESPARK 004 und der deskriptiven Gegenüberstellung der retrospektiven Von Hippel-Lindau (VHL) Natural History Study, die die zVT (beobachtendes Abwarten) adäquat abbildet, hat MSD die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Der Vergleich zeigt deutlich ausgeprägte Therapieeffekte zugunsten von Belzutifan, die in die Richtung dramatischer Effekte gehen. Diese sind nicht durch eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den nicht-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Welireg mit dem Wirkstoff Belzutifan. Welireg wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>Welireg ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale, nicht kontrollierte Phase-II-Studie LITESPARK 004 sowie ein deskriptiver Vergleich mit der retrospektiven, nicht interventionellen Von-Hippel-Lindau Natural History Study vorgelegt.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>adjustierten Therapievergleich oder Unterschiede in der Beobachtungsdauer (mediane Beobachtungszeit ca. 10 Jahre bei der VHL Natural History Study vs. ca. 5 Jahre bei LITESPARK 004) zu erklären.</p> <p>So verstarben in der LITESPARK 004-Studie lediglich 3,3 % der Patient:innen, während der Anteil der Todesfälle in der VHL Natural History Study mit 17,2 % deutlich höher lag.</p> <p>Besonders hervorzuheben ist außerdem die in der LITESPARK 004-Studie beobachtete Objektive Ansprechraten³, die bei Patient:innen mit RCC bei 70,5 % (95 %-KI: [57,4; 81,5]) lag. Patient:innen mit Hämangioblastomen des ZNS bzw. pNET erreichten Objektive Ansprechraten von 50,0 % (95 %-KI: [35,5; 64,5]) bzw. 90,0 % (95 %-KI: [68,3; 98,8]). Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse zum Tumoransprechen im vorliegenden Fall auch ohne Vergleichsgruppe interpretierbar sind, da Spontanremissionen bei Patient:innen mit VHL-Syndrom in der Regel nicht beobachtet werden. So lag das mediane Tumorwachstum in der LITESPARK 004 vor der Behandlung mit Belzutifan bei 3,6 mm pro Jahr, während das mediane Tumorwachstum unter der Behandlung mit Belzutifan jährlich bei einem Rückgang um 3,7 mm lag [2]. Tatsächlich lag die Objektive Ansprechraten in der VHL Natural History Study lediglich bei 1,48 % (95 %-KI: [0,31; 4,26]). Die hohen Ansprechraten in der Studie LITESPARK 004</p>	<p>Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.</p>

³ Anteil der Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können somit direkt dem Therapieeffekt von Belzutifan zugeordnet werden.</p> <p>Zugleich hat das Tumoransprechen im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet eine besondere klinische Relevanz für die betroffenen Patient:innen. So entwickeln Patient:innen mit VHL-Syndrom zeitlebens immer wieder Tumoren in verschiedenen Organen. Da (neben Belzutifan) bislang keine systemische Therapieoption für die Behandlung von Patient:innen mit VHL-Syndrom zur Verfügung steht, beschränkt sich die klinische Versorgung auf lokale Verfahren wie v.a. die chirurgische Resektion der Tumoren. Ziel der Behandlung ist es, die lokale Morbidität zu begrenzen sowie die Entwicklung von Fernmetastasen zu verhindern und gleichzeitig die Organfunktion so weit wie möglich zu erhalten. Die Notwendigkeit zur operativen Entfernung eines Tumors steht dabei in direktem Zusammenhang zur Tumogröße. So gilt beispielsweise bei RCC bzw. pNET ein Schwellenwert von 3 cm, ab dem eine Resektion empfohlen wird. Jeder dieser Eingriffe ist jedoch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden und birgt das Risiko von teilweise schwerwiegenden Komplikationen sowie langfristigen Funktionseinbußen der betroffenen Organe bis hin zum Verlust der Organfunktion. Da sich die Erkrankung meist bereits in der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter manifestiert und die Betroffenen somit sehr lange mit den Auswirkungen dieser Eingriffe leben müssen, ist</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Verhinderung dieser Eingriffe sowie der damit verbundenen Folgeschäden von höchster Relevanz für die Patient:innen [3].</p> <p>Tatsächlich setzt sich der Vorteil von Belzutifan hinsichtlich des Tumoransprechens direkt in eine geringere Eingriffsfrequenz um. Abbildung 1 im Anhang zeigt eindrucksvoll anhand des patientenindividuellen Vergleichs vor und nach Beginn der Behandlung mit Belzutifan die dramatische Reduktion operativer Eingriffe unter der Therapie mit Belzutifan [4]. Der Vorher-Nachher-Vergleich ermöglicht dabei einen intraindividuellen Vergleich mit der zuvor angewandten zVT, dem beobachtenden Abwarten. In den fünf Jahren vor der Therapie mit Belzutifan mussten sich 75 % der Patient:innen in der Studie LITESPARK 004 insgesamt knapp 100 operativen Eingriffen unterziehen lassen. In den fünf Jahren nach Therapiestart benötigten nur noch weniger als ein Drittel der Patient:innen insgesamt 24 operative Eingriffe. Da patientenindividuelle Störfaktoren konstant bleiben, kann der beobachtete Therapieeffekt auch hier direkt der Behandlung mit Belzutifan zugeordnet werden.</p> <p>Dementsprechend rechtfertigen die Ergebnisse der Studie LIFESPARK 004 zum Tumoransprechen sowie zur Häufigkeit operativer Eingriffe vor und nach Beginn der Therapie mit Belzutifan auch ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe die Ableitung eines Zusatznutzens für Belzutifan. Dies entspricht der Vorgehensweise des G-BA bei der Nutzenbewertung von Selumetinib bei der Behandlung von Kindern ab 3</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) [5]. Auch hier hat der G-BA die Ableitung des Zusatznutzens allein auf den Ergebnissen zur Tumorvolumenreduktion aus einer einarmigen Studie abgestellt. Begründet wurde dies mit dem Fehlen von Hinweisen auf Spontanremissionen sowie der besonderen Relevanz der Tumorreduktion aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung, zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan ist außerdem der hohe medizinische Therapiebedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. So gibt es in der Europäischen Union und auch weltweit keine systemische Therapieoption, die für die Behandlung von mit VHL-Krankheit assoziierten Tumoren zugelassen ist. Die Behandlung beinhaltet deshalb eine umfassende lebenslange Überwachung mit wiederholten Eingriffen an Nieren, Gehirn und/oder Rückenmark sowie Bauchspeicheldrüse. Ein derartiger lokaler Eingriff stellt jedoch keine heilende Therapieoption dar; er dient lediglich der lokalen Linderung bzw. der Verhinderung einer etwaigen Metastasierung und adressiert nicht die multifokale Natur der Erkrankung, im Rahmen derer weiterhin neue Tumoren auftreten können. Eine multinationale Patientenbefragung bei 220 Patient:innen hat ergeben, dass sich die befragten Patient:innen im Median 4,0 operativen Eingriffen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterziehen mussten. 73 % der befragten Patient:innen haben angegeben, dass sie es vorziehen würden, täglich einmal Tabletten einzunehmen, um nötige Operationen zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern [6]. Daher besteht ein außerordentlich großer, ungedeckter medizinischer Bedarf an systemischen Behandlungsoptionen, die die Größe und das Wachstum von VHL-Tumoren reduzieren und dadurch operative Eingriffe verzögern oder sogar verhindern.</p> <p>Fazit</p> <p>Begründet durch die vorgelegten Daten sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des hohen therapeutischen Bedarfs ist aus Sicht von MSD somit die Ableitung eines Zusatznutzens von Belzutifan gerechtfertigt, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>	Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Jahrestherapiekosten</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> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2034. Belzutifan (Von-Hippel-Lindau-Syndrom - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025 Jun 6. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8586/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Belzutifan_D-1175.pdf. [Zugriff am: 18.07.2025]
2. Jonasch, E., F. Donskov, O. Iliopoulos, and et.al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2021. 385(22): p. 2036-46.
3. Gläsker, S., E. Vergauwen, C.A. Koch, A. Kutikov, and A.O. Vortmeyer. Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets Ther*, 2020. 13: p. 5669-5690.
4. Narayan, V., E. Jonasch, O. Iliopoulos, and et.al. Hypoxia-inducible factor-2α (HIF-2α) inhibitor belzutifan in von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 5-year follow-up of the phase 2 LITESPARK-004 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2025. Volume 43, Number 16_suppl: p. 4507-4507.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). 2023; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf.
6. Sundaram, M., C. Atkinson, J. Mann, C. Cooper, O. Iliopoulos, and et.al. The impact of surgery on patients with VHL-associated tumors: An international patient survey. *Journal of Clinical Oncology* 2023. 41:16_suppl: p. 4517-4517.

Anhang

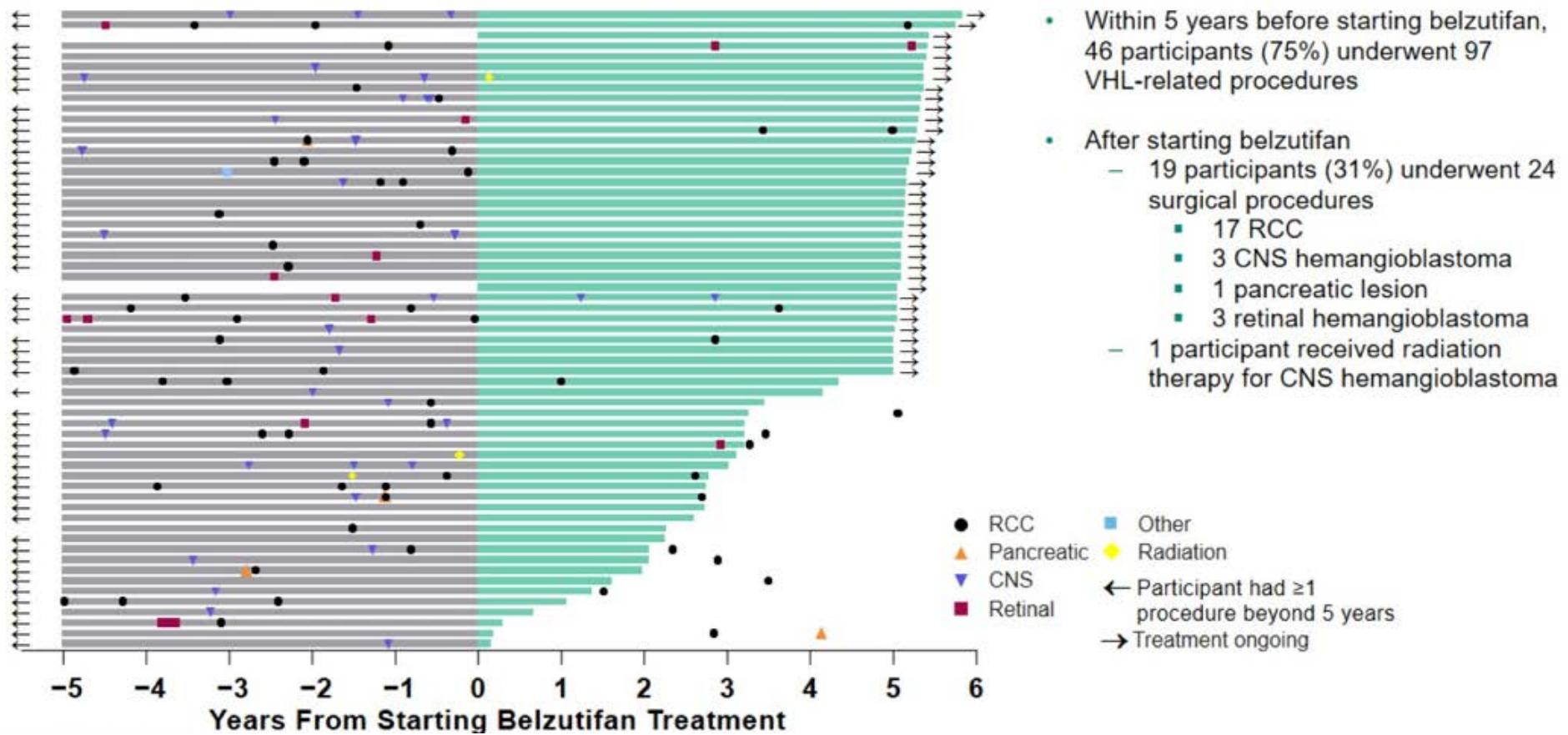


Abbildung 1: Anzahl der Operationen vor und nach der Studie LITESPARK 004

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund 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 von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Das IQWiG zieht die zulassungsbegründende einarmige Studie und den Vergleich aus Daten einer Natual History Study nicht heran. Begründet wird dies mit der fehlenden Confounderidentifikation und der ausgebliebenen Adjustierung möglicher Gruppenunterschiede. Anzumerken ist, dass es sich um eine seltene, schwerwiegende genetische Erkrankung ohne zugelassene systemische Behandlung handelt. Eine Berücksichtigung der bestverfügbareren Evidenz wäre in einer solchen besonderen Therapiesituation angebracht gewesen. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Belzutifan nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Anwendungsbereich 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.</p>	

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:

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Datum	22. Juli 2025
Stellungnahme zu	Belzutifan – von Hippel Lindau Syndrom
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>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Belzutifan (Welireg®) ist das erste, spezifische Verfahren für solide Tumoren bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS). Belzutifan ist zugelassen zur Behandlung des VHL bei Pat., die eine Therapie für VHLS-assoziierte lokal begrenzte Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		pU		IQWiG	
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Beobachtendes Verhalten	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Pat. mit von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) haben ein hohes Risiko für das Auftreten morbiditätsträchtiger Malignome. Risiko und Art der Tumoren sind individuell variabel. Belzutifan gehört zu einer neuen Substanzklasse mit Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Basis der frühen Nutzenbewertung ist die offene Phase-II-Studie LITESPARK-004 zur Wirksamkeit von Belzutifan bei VHLS-Pat. mit Nierenzellkarzinom und ggf. Hämangioblastomen des ZNS und/oder neuroendokrinen Pankreastumoren (PNET). Belzutifan führte bei 67% der Pat. mit Nierenzellkarzinom zu einer Remission mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 70% nach 5 Jahren. Die Ansprechraten beim PNET waren höher. Unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 traten unter Belzutifan bei 49% der Pat. auf, am häufigsten eine Anämie. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 7%. 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 3. Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden, direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Er wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt. <p>Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei VHL-Pat. mit Nierenzellkarzinom, Hämangioblastom oder PNET. Die orale Langzeittherapie führt zu Remissionen und verzögert den Krankheitsprogress. Dies ist besonders relevant bei Manifestationen, die per se oder durch therapeutische Eingriffe morbiditätsbelastet sind, wie die Hämangioblastome des ZNS. Für eine nachhaltige Bewertung des Zusatznutzens fehlen vergleichende Daten aus Studien hoher Qualität, Daten zum Patient-Reported-Outcome und zu Langzeitnebenwirkungen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) ist ein dominant vererbtes, hereditäres Krebsprädispositionssyndrom [1]. Die Erkrankung führt zum gehäuften Auftreten gut- und bösartiger Neoplasien, darunter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämangioblastome im zentralen Nervensystem und der Netzhaut - Nierenzellkarzinome und Nierenzysten 	Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Phäochromozytome und Paragangliome- Neuroendokrine Tumoren- andere <p>Das Krankheitsmuster ist sehr variabel, auch innerhalb betroffener Familien.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das VHL-Protein wirkt als E3-Ubiquitin-Ligase und führt zu einer sauerstoffabhängigen Ubiquitinierung und nachfolgenden Proteolyse der Alpha-Untereinheit des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF), was zu einer Proteolyse von HIF. Pathogene VHL-Varianten reduzieren die Aktivität des VHL-Proteins. Dies führt zu einer Stabilisierung der HIF-Untereinheiten mit konstitutiver Aktivierung der HIF-vermittelten Transkriptionswege führt, unabhängig von der Sauerstoffkonzentration. Die konstitutive Aktivierung des Transkriptionsfaktors HIF ist für die Hypervaskularisation, die u. a. den Hämangioblastomen und beim VHL-assoziierten Nierenzellkarzinom auftritt [2-4]. Darauf aufbauend wurden zielgerichtete, auf den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) orientierte Wirkstoffe bei der VHL-Krankheit evaluiert [5]. Präklinische Daten und Ergebnisse aus Phase-I-Studien deuten auf eine mögliche, pharmakologische Blockade durch Antagonisten von HIF-2α-Untereinheiten-Antagonisten hin [6]. Diese blockieren die Aktivierung des HIF-Signalwegs und hemmen z. B. das Tumorwachstum beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.</p> <p>Belzutifan (MK-6482) ist ein niedermolekularer Inhibitor von HIF-2α. Er verhindert die Heterodimerisierung von HIF-2α 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>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms								
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	CR ³	PFÜ ⁴	ÜLR ⁵
LITESPARK-005 [7]	VHL-Syndrom	-	Belzutifan	61				94,8
	Nierenzellkarzinom	-	Belzutifan	61	67	11,5	70,5	
	Hämangioblastom	-	Belzutifan	50	50	12,0	73,7	
	PNET	-	Belzutifan	20	90	65,0	94,7	

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ CR – Rate kompletter Remission; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Rate nach 5 Jahren in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Rate nach 5 Jahren in %;

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>4. Dossier und Bewertung von Belzutifan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat in dieser Situation keine Subpopulationen gebildet und beobachtendes Abwarten als Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, offene Phase-II-Studie LITESPARK-004 zur Wirksamkeit von Belzutifan. Die Studie war international, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. In die Auswertung wurden Pat. mit VHL-Syndrom und Diagnose eines nicht operationspflichtigen Nierenzellkarzinoms aufgenommen. Das Studienkollektiv war genetisch heterogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VHL-Missense Deletion 18 (29,5%) - VHL-Nonsense Mutation 43 (70,5%) <p>Die 5. Interimsanalyse erfolgte am 1. April 2024.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].</p>	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LITESPARK 004 vor. Bei der noch laufenden, offenen, einarmigen Studie LITESPARK 004 handelt es sich um die pivotale Phase-II-Studie, auf deren Basis die bedingte Zulassung von Belzutifan erfolgte. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit bestätigtem von Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens einem soliden klarzelligen Nierenzellkarzinom mit einem Durchmesser nicht größer als 3 cm zum Zeitpunkt des Screenings. Weitere von Hippel-Lindau-assoziierte Tumore in anderen Organen waren erlaubt. Es wurden 61 Patientinnen und Patienten in 4 Ländern (Europa und Amerika) in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Die Dosierung von Belzutifan erfolgte entsprechend der Zulassung. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 01. April 2024 mit einer medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von etwa 5 Jahren heran.

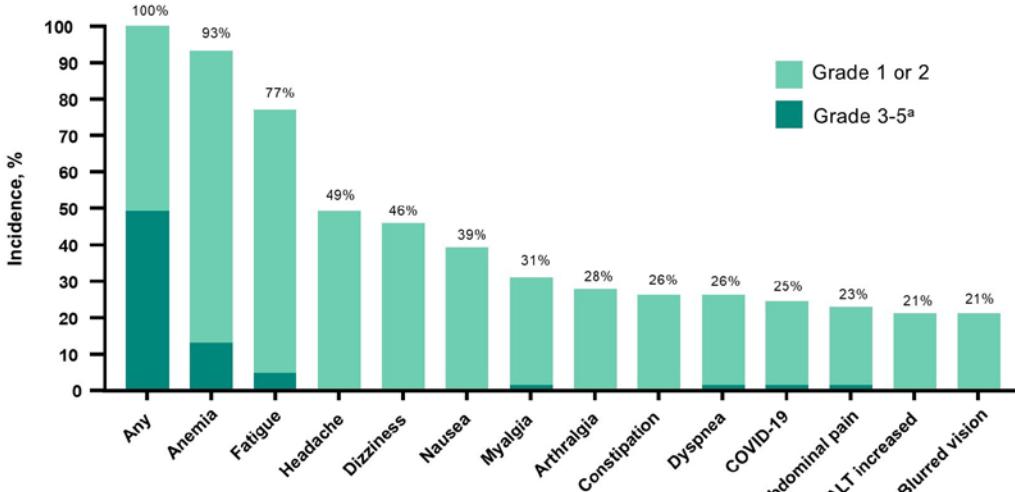
Stellungnehmer: DGHO, DGU

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)
	Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten LITESPARK-004 mit Daten der VHL Natural History Study. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Datenbankstudie bei Pat. mit VHL und mindestens einem soliden Nierentumor.	Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die pivotale, nicht kontrollierte Phase-II-Studie LITESPARK 004 sowie ein deskriptiver Vergleich mit der retrospektiven, nicht interventionellen Von-Hippel-Lindau Natural History Study vorgelegt.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit VHL-Syndrom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Im Beobachtungszeitraum von ca. 5 Jahren wurden 2 Todesfälle dokumentiert. Die Überlebensraten in LITESPARK-004 und in den vergleichenden Daten aus der VHL Natural History Study sind nach 5 Jahren etwa gleich hoch.</p>	Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer der insgesamt 9 sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigten sich Unterschiede entsprechend den aufgetretenen Tumoren. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Gesamtgruppe der Pat. mit Nierenzellkarzinom bei 70,5%, am höchsten bei Pat. mit pNET mit 94,7%.</p>	Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.

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>4.3.2.2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechraten unter Belzutifan lag in der Gesamtgruppe der Pat. mit Nierenzellkarzinom bei 67%, die Rate kompletter Remissionen bei 11,5%. Eine komplettte Rückbildung wurde bei 65% der Pat. mit PNET erreicht.</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.</p>
	<p>4.3.2.3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden im Dossier nicht ausgewertet.</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.</p>
	<p>4.3.2.4. Nebenwirkungen</p> <p>In der Auswertung des Dossiers traten unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 unter Belzutifan bei 49,2% der Pat. auf. Eine aktuelle graphische Übersicht gibt Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [9]</p>	<p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Belzutifan zur Behandlung von Erwachsenen mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET), für die lokale Therapien nicht infrage kommen und die eine Therapie benötigen, nicht belegt ist.</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)																																																												
	<h3>Adverse Events With Incidence $\geq 20\%$</h3>  <table border="1"><thead><tr><th>Adverse Event</th><th>Grade 3-5^a (%)</th><th>Grade 1 or 2 (%)</th><th>Total (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Any</td><td>50</td><td>50</td><td>100</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>13</td><td>80</td><td>93</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>5</td><td>72</td><td>77</td></tr><tr><td>Headache</td><td>0</td><td>49</td><td>49</td></tr><tr><td>Dizziness</td><td>0</td><td>46</td><td>46</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>0</td><td>39</td><td>39</td></tr><tr><td>Myalgia</td><td>0</td><td>31</td><td>31</td></tr><tr><td>Arthralgia</td><td>0</td><td>28</td><td>28</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>0</td><td>26</td><td>26</td></tr><tr><td>Dyspnea</td><td>0</td><td>26</td><td>26</td></tr><tr><td>COVID-19</td><td>0</td><td>25</td><td>25</td></tr><tr><td>Abdominal pain</td><td>0</td><td>23</td><td>23</td></tr><tr><td>ALT increased</td><td>0</td><td>21</td><td>21</td></tr><tr><td>Blurred vision</td><td>0</td><td>21</td><td>21</td></tr></tbody></table> <p><small>^aGrade 4 embolism (n = 1), retinal detachment (n = 1), and retinal vein occlusion (n = 1) occurred. Grade 5 death by suicide (n = 1) and grade 5 acute fentanyl toxicity (n = 1) occurred. Data cutoff date: April 1, 2024.</small></p> <p>Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.</p> <p>Die häufigste Nebenwirkung ist Anämie. Transfusionen wurden bei 7 Pat. (11%) gegeben.</p>	Adverse Event	Grade 3-5 ^a (%)	Grade 1 or 2 (%)	Total (%)	Any	50	50	100	Anemia	13	80	93	Fatigue	5	72	77	Headache	0	49	49	Dizziness	0	46	46	Nausea	0	39	39	Myalgia	0	31	31	Arthralgia	0	28	28	Constipation	0	26	26	Dyspnea	0	26	26	COVID-19	0	25	25	Abdominal pain	0	23	23	ALT increased	0	21	21	Blurred vision	0	21	21	
Adverse Event	Grade 3-5 ^a (%)	Grade 1 or 2 (%)	Total (%)																																																											
Any	50	50	100																																																											
Anemia	13	80	93																																																											
Fatigue	5	72	77																																																											
Headache	0	49	49																																																											
Dizziness	0	46	46																																																											
Nausea	0	39	39																																																											
Myalgia	0	31	31																																																											
Arthralgia	0	28	28																																																											
Constipation	0	26	26																																																											
Dyspnea	0	26	26																																																											
COVID-19	0	25	25																																																											
Abdominal pain	0	23	23																																																											
ALT increased	0	21	21																																																											
Blurred vision	0	21	21																																																											

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)
	In der Analysepopulation des Dossiers fanden Therapieabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse unter Belzutifan bei 6,6% der Pat. statt.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG beschränkt sich weitestgehend auf die Methodenkritik des indirekten Vergleichs. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens 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 [10]. ESMO-MCBS v1.1 für Belzutifan: 3	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	6. Kombinationstherapie Belzutifan wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln.	Keine in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
	7. Diskussion LITESPARK-004 ist eine potenziell zukunftsweisende Studie. Zielgruppe sind Pat. mit VHL-Syndrom und einem hohen Risiko für das Auftreten maligner Tumoren, Tumor-assozierter Symptomatik, Therapie-assozierter Morbidität und der lebenslangen Angst vor einer oder mehreren Krebserkrankungen. Belzutifan ist ein zielgerichteter Inhibitor aus der Substanzklasse der HIF-Inhibitoren. In LITESPARK-004 wurden Pat. mit neu aufgetretenem Nierenzellkarzinom in die offene Studie aufgenommen. Ein hoher Anteil Pat. hatte auch Hämangioblastome und/oder PNET. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren: <u>Wirksamkeit</u> Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Therapieansprechen. Hier zeigte sich eine hohe Wirksamkeit von Belzutifan. Das Ansprechen der verschiedenen Tumoren war unterschiedlich, die Rate kompletter Remissionen war am höchsten bei den PNET. Das Ansprechen war nachhaltig. Operative Eingriffe konnte durch die Remissionen vermieden oder zeitlich verzögert werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Belzutifan ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet. Sie lag bei den HVL-Pat. etwas niedriger als in der Studie LITESPARK-005 bei Pat. mit klarzelligem Nierenzellkarzinom. Das ist möglicherweise durch das niedrigere mediane Alter von 41 Jahren und durch die fehlenden Vortherapien erklärt. Dennoch hat insbesondere die hohe Anämie-Rate einen relevanten Einfluss, sowohl auf die Lebensqualität mit Fatigue-Symptomatik als auch das Erfordernis der Behandlung dieser Nebenwirkung, u. a. mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.</p> <p><u>Patient-Reported-Outcome und Lebensqualität</u></p> <p>Entscheidend beim Einsatz von Belzutifan ist die Abwägung der Pat. zwischen abwartendem Verhalten, einer lokalen Therapiemaßnahme oder der oralen Therapie mit dem neuen Medikament. Hierfür sind sowohl weitere Daten zu möglichen Langzeitnebenwirkungen als auch zur Lebensqualität entscheidend. Diese fehlen bisher.</p> <p>Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei VHL-Pat. mit Nierenzellkarzinom, Hämangioblastom oder PNET. Die orale Langzeittherapie führt zu Remissionen und verzögert den Krankheitsprogress. Für eine nachhaltige Bewertung des Zusatznutzens fehlen vergleichende Daten aus Studien hoher Qualität, Daten zum Patient-Reported-Outcome und zu Langzeitnebenwirkungen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV. von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* 75:265-272, 2000. DOI: [10.4065/75.3.265](https://doi.org/10.4065/75.3.265)
2. Choueiri TK, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med* 26:1519-1530, 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-1093-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z)
3. Haase VH. The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des* 2009;15:3895-3903, 2009. DOI: [10.2174/138161209789649394](https://doi.org/10.2174/138161209789649394)
4. Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, Aragones J. Hypoxia-inducible factor 2-dependent pathways driving von Hippel-Lindau-deficient renal cancer. *Front Oncol* 2018;8:214-224, 2018. DOI: [10.3389/fonc.2018.00214](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00214)
5. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:1351-1359, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30487-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30487-X)
6. Chen W, Hill H, Christie A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 539:112-117, 2016. DOI:
7. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE et al.: Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 26:571-582, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00099-3)
8. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et al.: Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med* 385:2036-2046, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2103425](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425)
9. Narayan V, Jonasch E, Iliopoulos O et al.: Hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) inhibitor belzutifan in von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 5-year follow-up of the phase 2 LITESPARK-004 study. ASCO Annual Meeting 2025, Abstract 4507. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)
10. [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-1175)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. August 2025
von 10:00 Uhr bis 10:34 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

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit dem Wirkstoff Belzutifan – den haben wir heute zweimal –, Markteinführung, bedingte Zulassung, als erste Indikation Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms, assoziierte Tumoren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung des IQWiG vom 26. Juni dieses Jahres, zu der MSD Sharp & Dohme als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat ebenfalls eine Stellungnahme abgegeben.

Ich kontrolliere zunächst die Anwesenheit, da wir heute wie üblich 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 – Fragezeichen – 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 pU die Möglichkeit, einzuführen, danach machen wir unsere Frage- und Antwort-Runde. Wer macht das für MSD? – Frau Frénoy, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute unsere Perspektive zu teilen. Wir möchten uns zuerst kurz als Team 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 Morgen! Ich bin Andrea Schiefer von MSD, von der Abteilung Medical Affairs, und verantwortlich für Belzutifan.

Frau Ponn (MSD): Ponn, Valentina, mein Name, aus dem Bereich HTA und verantwortlich für die Dossiererstellung.

Frau Frénoy (MSD): Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere heute unser Team. Wir befassen uns mit der Erstzulassung von Belzutifan in einem Anwendungsgebiet bei jungen Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen medizinischen Bedarf, das von Hippel-Lindau-Syndrom. Leider wurden die Daten der Studie LITESPARK 004 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Wir hoffen, dass wir heute die Gelegenheit nutzen, uns über diese aussagekräftigen Daten auszutauschen. Somit möchte ich zuerst den sehr hohen medizinischen Bedarf in dieser seltenen Krankheit einordnen und anschließend die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004 vorstellen.

Erstens. Das von Hippel-Lindau-Syndrom, kurz VHL genannt, ist eine Erbkrankheit, die durch Mutationen im VHL-Tumor-Suppressoren verursacht wird. Diese Erkrankung führt zu einer Vielzahl von Tumoren und Zysten, die oft gleichzeitig und bereits in jungen Jahren auftreten und im Laufe des Lebens immer wiederkehren. Vor der Einführung von Belzutifan umfasste die einzige mögliche Behandlung eine Überwachung und mehrfache chirurgische Eingriffe an betroffenen Organen, zum Beispiel an Niere, Gehirn und Rückenmark, Bauchspeicheldrüse, Nebenniere und Netzhaut. Hier möchte ich betonen, eine Operation heilt nicht, eine Operation lindert oder verhindert Metastasierungen. Chirurgische Eingriffe bringen auch

Risiken mit sich. Man kann nur so oft Organe operieren, bis erhebliche funktionelle Einschränkungen auftreten, wie beispielsweise Niereninsuffizienzen oder neurologische Ausfälle bis hin zu Lähmungen. Was das für Patientinnen und Patienten mit VHL bedeutet: Sie leben ständig mit der Sorge, wann die nächste Operation ansteht.

Belzutifan ist das erste und bislang einzige zugelassene Medikament, das gezielt den hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor HIF2-Alpha hemmt, einen zentralen Treiber des Tumorwachstums bei VHL. Durch diese gezielte Wirkung kann Belzutifan das Wachstum der Tumoren verlangsamen oder sogar stoppen und so die Notwendigkeit für häufige Operationen deutlich reduzieren oder hinauszögern.

Ich möchte nun mein zweites Thema aufgreifen, die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004: Wir haben die bestverfügbare Evidenz eingereicht, und diese ist eindeutig. Ich möchte hier einige Ergebnisse benennen, die den hohen medizinischen Nutzen von Belzutifan zeigen. Zur Mortalität: In der Studie LITESPARK 004 sind zwei Todesfälle aufgetreten, was weniger als fünf Prozent der Studienpopulation entspricht. Im Vergleich dazu liegt die Sterberate in der Vergleichsgruppe mit fast 20 Prozent deutlich höher. Demnach ist davon auszugehen, dass die Überlebensdauer der Patientinnen und Patienten durch eine Behandlung mit Belzutifan verlängert und das Sterberisiko gesenkt wird.

Zur Morbidität und den vielen chirurgischen Eingriffen: In der Studie LITESPARK 004 wurden die Patientinnen und Patienten vor und nach der Behandlung mit Belzutifan beobachtet. Sowohl die Anzahl der Patientinnen mit chirurgischem Eingriff als auch die Anzahl der Operationen sind gesunken. In den fünf Jahren vor der Therapie mit Belzutifan mussten drei Viertel operiert werden. In den fünf Jahren nach Therapiestart war es nur noch weniger als ein Drittel. Insgesamt gab es fast 100 Operationen im Patientenkollektiv vor der Behandlung mit Belzutifan und nur noch 24 danach. Das ist ein eindrucksvolles, patientenrelevantes Ergebnis. Man sieht sehr klar, dass Belzutifan die Rate der Patientinnen und Patienten mit notwendigem operativem Eingriff verringert.

Die oft jungen Patientinnen und Patienten mit VHL stehen mitten im Leben. Bisher standen ihnen keinerlei systemische Therapieoptionen zur Verfügung. Belzutifan stellt für diese seltene Erkrankung in absehbarer Zeit die einzige verfügbare Therapieoption dar. Für die Patientinnen und Patienten eröffnet sich erstmals die Möglichkeit, die Krankheit aktiv zu bekämpfen, anstatt lediglich abzuwarten und sich operativen Eingriffen zu unterziehen. Der hohe medizinische Nutzen steht außer Frage. Belzutifan verbessert das Leben der Patientinnen und Patienten und verringert das Risiko schwerwiegender Komplikationen durch wiederholte chirurgische Eingriffe.

Aus diesem Grund ist unserer Ansicht nach ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei Belzutifan gerechtfertigt. Wir stehen dem G-BA zur Verfügung, die Datenlage umfassend zu erläutern, sodass diese Therapie im Rahmen des AMNOG angemessen gewürdigt wird. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Zunächst einmal für das Protokoll: Herzlich willkommen, Herr Professor Grimm. Seit 10:03 Uhr sind Sie da. – Die erste Frage geht an Sie und Herrn Wörmann. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme führen Sie aus, dass im Prinzip – was Frau Frénoy gerade gesagt hat – mit Belzutifan eine wirksame Therapieoption bei Patientinnen und Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom zur Verfügung stehe. Gleichzeitig weisen Sie aber – das hat auch das IQWiG getan – darauf hin, dass für eine nachhaltige Bewertung vergleichende Daten aus Studien hoher Qualität, Daten zum Patient Reported Outcome und zu den Langzeitnebenwirkungen fehlen. Deshalb jetzt die Frage: Wir haben als Alternative die operativen Interventionen. Wie schätzen Sie vor diesem Hintergrund in der Versorgungspraxis den Stellenwert von Belzutifan ein, damit wir uns ein Bild jenseits der Studiendatenlage machen können? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Frénoy hat einige der wesentlichen Punkte des Krankheitsbildes erwähnt. Wichtig ist darüber hinaus zu sagen, es ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung. Das heißt, diese Patienten leiden nicht nur darunter, dass sie irgendwann diese genetische Erkrankung bekommen, sondern die Familien sind durch diese Erkrankung geprägt. In jeder Generation taucht es auf, das Krankheitsbild an sich ist ganz heterogen. Das heißt, es gibt innerhalb von Familien Muster. Es gibt welche, die in sehr frühem Kindheitsalter schon Makulaerkrankungen haben, dass sie an Blindheit leiden. Es gibt andere Familien, die vor allem Hämangioblastome entwickeln, und dann gibt es welche, die erst relativ spät zum Beispiel Nierentumoren entwickeln. Statistiken sagen, wenn ich es korrekt sehe, dass das Nierenzellkarzinom die am ehesten die Lebenszeit begrenzende maligne Erkrankung ist. Ich wollte das nur sagen, um deutlich zu machen, dass das wirklich ein ganz besonderes Krankheitsbild ist. Wahrscheinlich kann das die Patientenvertretung ergänzen.

Was bei uns ankam, nachdem wir bei denen gefragt haben, die die Familien betreuen, ist: Es scheint der Haupteffekt beim Hämangioendotheliom zu sein, die Nebenwirkungen. Der Hauptgrund dafür ist, dass die Interventionen im Nervensystem, ZNS oder im Gehirn, um diese Tumoren zu entfernen, häufig mit längerfristigen Nebenwirkungen assoziiert sind, also Lähmungen, Ausfallerscheinungen und so etwas, und wenn man sich die Remissionsraten hier anschaut, dann sind die beeindruckend hoch.

Wir haben unter uns auch diskutiert, ob es besser wäre, eine randomisierte Studie zu haben, sehen aber, dass das bei diesem Patientenkollektiv kaum möglich und mit den jetzt vorliegenden Daten wohl auch nicht möglich ist. Was uns vielleicht am meisten hindert, ist, dass Patient Reported Outcome hier nicht wirklich systematisch gut erhoben wurde, wo wir denken, das ist wahrscheinlich der Punkt, der die Familien neben der Beherrschung der Krankheit am meisten beeinflusst, dahin gehend positiv beeinflusst, dass es überhaupt eine Perspektive gibt, dass nicht nur Operationen, Verschlechterungen oder ein nächstes Krankheitsbild da sind, sondern dass es eine medikamentöse Option gibt.

Worauf ich hier hinweise, ist: Das von Hippel-Lindau-Syndrom wirkt über den Hypoxie-induzierenden Faktor. Hypoxie induziert reaktiv Polyglobulie. Wenn man das hindert, dann entsteht entsprechend Anämie. Deshalb sehen wir hier in hohem Maße Anämien, weil das über den Pathomechanismus des Krankheitsbildes und dann auch über Belzutifan geht. Das sieht man, das ist zu erwarten. Es scheint aber so zu sein, dass Patienten damit zureckkommen und ihre Erythrozytentransfusionen relativ selten erforderlich sind. Trotzdem ist das ein Punkt, der zu berücksichtigen ist, weil er potenziell die Lebensqualität beeinträchtigt, wie Anämie das grundsätzlich kann. – Das ist unsere Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Herr Professor Grimm, Sie haben sich auch gemeldet, und dann vielleicht noch die themenbezogene Patientenvertretung dazu. Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann vor allem zur urologischen Perspektive etwas sagen, also zu Nierentumoren. Da ist es so, dass man eine Niere bedingt oft operieren kann. Je öfter Sie das freilegen, desto technisch schwieriger wird es. Daraus hat man die Strategie entwickelt, dass man diese Tumoren erst dann operiert, wenn sie die Größe erreicht haben, dass das Metastasierungsrisiko steigt. In der Regel lässt man sie bis circa drei Zentimeter wachsen – das sind in der Regel viele –, dann legt man die Niere frei und nimmt alles weg, was leicht wegzunehmen ist. Solche Eingriffe können Sie an einer Niere vielleicht zwei-, maximal dreimal wiederholen. Langfristig führt das dazu, dass die Patienten, die Nierentumoren haben, praktisch alle irgendwann dialysepflichtig werden, also schon eine erhebliche Belastung haben. Wenn das verzögert werden kann, ist das nicht nur ein Lebensqualitätsgewinn, sondern in der Regel auch ein Lebenszeitgewinn, weil Dialyse langfristig kein gutes Outcome in Bezug auf das Überleben hat. Davon, denke ich, darf man ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Themenbezogene Patientenvertretung, bitte.

Frau Rath (Patientenvertretung): Wie MSD ausgeführt hat, ist es jetzt das erste Mal, dass wir als Patienten die Chance haben, neben den Operationen eine andere Behandlung zu bekommen. Das Problem bei uns ist, wir haben in aller Regel nicht nur einen Tumor, sondern Tumore in den Augen, im Kopf, in den Nieren, überall, und die kommen immer wieder. Je öfter operiert worden ist, desto größer sind die Nebenwirkungen. Manchmal führt es auch dazu, dass gar nicht mehr operiert werden kann, weil sonst wie bei der Niere ein Funktionsverlust des Organs stattfindet oder das Gehirn so geschädigt wird, dass es nicht mehr nutzbar wäre, sodass in dem Fall Belzutifan eine echte Option für uns ist. Für diese Patienten, die inoperabel sind, ist Belzutifan ein echter Gamechanger.

Für Patienten, die noch nicht am Ende der Behandlung angekommen sind, sind die angesprochenen Anämien die Lebensqualität beeinträchtigend. Aber im Vergleich dazu, dass gar nichts mehr gemacht werden kann, ist das für Patienten eine wirklich echte und ernsthafte Bereicherung. Wir sind sehr froh, dass wir im Vorfeld teilweise die Gelegenheit hatten, das Medikament nehmen zu können. Für uns ist das eine echte Bereicherung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rath. – Dann schaue ich in die Runde: Bänke, Patientenvertretung. Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, danach Frau Müller von der KBV.

Frau Nink: Guten Morgen zusammen! Ich wollte noch einmal kurz auf die Datenlage eingehen, die wir hier haben. Es ist schon angesprochen worden, die Studie LITESPARK 004 war eine einarmige Studie mit 61 Patientinnen und Patienten. Wir haben in unserer Bewertung beschrieben, dass wir im Dossier ausschließlich einen deskriptiven Vergleich gegenüber der von Hippel-Lindau Natural History Studie mit ungefähr 240 Patientinnen und Patienten haben, sodass wir hier keine Effektschätzungen hatten und wir – ich sage es einmal zusammengefasst – auch an keiner Stelle Unterschiede gesehen haben, die so groß waren, dass wir sagen würden, dass das, wenn man einen naiven Vergleich zweier Studienarme macht, Effekte wären, die so groß wären, dass sie nicht vielleicht durch Verzerrung zu erklären wären.

Ich würde gerne noch kurz auf die OS-Daten oder die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten eingehen, weil das mehrfach vom pharmazeutischen Unternehmer benannt wurde, sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme als auch hier. Da muss man berücksichtigen, dass die Beobachtungszeiten, auf die sich das bezieht, total unterschiedlich sind und dass es dann nicht erstaunlich ist, dass, wenn sie doppelt so lange beobachtet, mehr Sterbefälle aufgetreten sind. Diese Zahlen kann man nicht so einfach nebeneinander stellen. Vielmehr, wenn Sie die Fünfjahresüberlebenszeiten aus beiden Studien nebeneinander legen, dann liegen die nicht so weit auseinander, sondern in beiden Studienarmen hat die weitaus größte Anzahl der Patientinnen und Patienten überlebt, bei Belzutifan ungefähr 98 Prozent und in der Vergleichstherapie ungefähr 95 Prozent. Das ist dann schon etwas was anderes als die Zahlen, die eingangs genannt wurden.

Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil auch die EMA kritisiert hat, dass eigentlich aus der Zulassung die pivotale Evidenz nicht aus einer kontrollierten Studie kam. Herr Wörmann hat es angesprochen, dass er es schwierig sieht, zum jetzigen Zeitpunkt noch eine randomisierte Studie zu rekrutieren. Aber zum damaligen Zeitpunkt wäre das durchaus möglich gewesen. Sie haben ungefähr 60 Patientinnen und Patienten innerhalb von zehn Monaten einschließen können. In der Situation wäre es möglich gewesen, eine kleine RCT zu machen. Dann hätten wir eine bessere Ausgangslage für die Daten. Warum haben Sie das nicht gemacht? Das wäre meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Ponn von MSD hatte sich ohnehin gemeldet, als Sie über die Sterbeberaten gesprochen haben. Dann gebe ich zunächst Frau Ponn das Wort. Bitte schön.

Frau Ponn (MSD): Zuerst zur Frage Richtung RCT: Das positive Wirksamkeitsprofil von Belzutifan wurde schon so früh in der klinischen Entwicklung deutlich, dass die Zulassung

durch die EMA bereits auf der positiven Phase II-Studie LITESPARK 004 erfolgte. Wir haben somit in unserem Dossier die bestverfügbare Evidenz dargestellt und uns für den deskriptiven Vergleich entschieden.

Sie haben auch die Studien- oder Beobachtungsdauer angesprochen. Auch hier haben wir im Dossier die unterschiedlichen Jahresraten berichtet. Im Großteil der Endpunkte wird der Vorteil für Belzutifan bereits ab Jahr 2 deutlich.

Dann noch zu den PRO-Daten: Das basiert auch wieder auf den positiven Daten in der fröhklinischen Entwicklung. Wir haben hier die Phase-II-Studie, und da ist es nicht ungewöhnlich, dass keine PRO-Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, möchten Sie das kommentieren?

Frau Nink: Bei den OS-Daten, die Sie vorstellen, vergleichen Sie Äpfel mit Birnen. In dem einen Arm haben Sie im Median 5 Jahre beobachtet und im Vergleichsarm im Median 10 Jahre. Das wollte ich nur noch dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Ponn noch einmal.

Frau Ponn (MSD): Das ist korrekt, dass im Hauptvergleich 5 versus 10 Jahre verglichen wurden, jedoch wird anhand der objektiven Ansprechrate und der geringeren Anzahl der operativen Eingriffe der positive Effekt von Belzutifan für die VHL-Patienten deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ponn. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Frau Nink, Sie haben genau die beiden Themen angesprochen, die ich auch ansprechen wollte. Dann hake ich nur an ein, zwei Stellen ein wenig nach. Ich wollte den pU fragen: Frau Nink hat eben kurz vorgerechnet, wie das wäre, wenn man 5 Jahre vergleicht und nicht einmal 5 versus 10 Jahre, und gesagt – wenn man es gegenrechnet – 2 Prozent versus 5 Prozent Todesfälle. Sie hat das andersrum genannt, die Überlebensraten. Können Sie das bestätigen? Also eine Rechnung vom pU her?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ponn.

Frau Ponn (MSD): Hierzu möchte ich gerne auf das Dossier verweisen. Die Daten, die wir dort genannt haben, sind korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Okay. Na ja, Sie haben keine Effektschätzer gerechnet. Das ist wahrscheinlich auch berechtigt gewesen. Dann habe ich noch eine Frage zu der Frage, die eben kurz angesprochen wurde, ob eine RCT machbar gewesen wäre. Frau Nink hat auf die Situation vor der LITESPARK 004-Studie abgehoben, und Sie vom pharmazeutischen Unternehmer haben darauf abgehoben, dass aufgrund der Ergebnisse dieser Phase-II-Studie eine vergleichende Phase-III-Studie nicht mehr ethisch vertretbar gewesen wäre. Ähnlich hat sich die DGHO geäußert. Jetzt an die DGHO bzw. an Professor Grimm von der DGU: Wie hätten Sie die Situation zu dem Zeitpunkt eingeschätzt, als die Studie gestartet hat, als es praktisch keine andere Option außer wiederholte OPs gab? Wäre es da aus Ihrer Sicht vertretbar gewesen? Oder ist das eine zu schwierige Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eine sehr hypothetische Frage. Ich glaube, dass eine randomisierte Studie schwierig gewesen wäre, weil man die Genetik berücksichtigt. Die ist relativ heterogen. Es gibt dort dominante Mutationen, die in jeder Familie bestimmte Krankheiten häufig machen. Inzwischen wissen wir auch, dass das Krankheitsbild etwas komplexer ist, dass es zusätzliche Aberration auf anderen Chromosomen gibt, die das Krankheitsbild mit beeinflussen. Das hätte man, glaube ich, in der Randomisierung korrigieren müssen, dass man bestimmte Gruppen gebildet hätte. Deshalb glaube ich nicht, dass man mit

der jetzigen Zahl von Patienten zurechtgekommen wäre. Das ist meine jetzige Vermutung mit dem Wissen von heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, Ergänzungen, oder sehen Sie es ähnlich?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ihre Frage war konkret, ob man hätte randomisieren können. Ich weiß, ich habe die Daten der Studie relativ früh auf irgendeinem ASCO gesehen, und das hat mich schon sehr beeindruckt, insbesondere der doch wahrscheinlich oder sehr sichere Einfluss auf die Zahl an Operationen. Meine persönliche Ansicht ist, dass es eigentlich unethisch gewesen wäre, noch eine randomisierte Studie zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Grimm. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Aussage. Ich habe das jetzt so verstanden: Herr Wörmann, Sie haben diese heterogenen Ausprägungen, die familiär unterschiedlich sind, leichtere, schwerere und unterschiedliche, auch weitere genetische Risikofaktoren, die dazu kommen, genannt. Bei einer Randomisierung hätte man Ihrer Auffassung nach dafür stratifizieren müssen, um sozusagen eine gleichmäßige Verteilung zu erwirken, und das wäre wahrscheinlich schwierig geworden. Das heißt für mich aber auch, bei den doch relativ geringen Fallzahlen, in dieser Studie 61 und in der Natural History Study, glaube ich, 240, ist immer noch die Frage, ob die auch vor diesem Hintergrund vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann dem nur zustimmen. Sie sehen schon in dieser relativ kleinen Studie, dass es einige Patienten gibt, die zusätzlich die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas haben, andere, die zusätzlich diese neurologischen Komplikationen, oder vaskulären Komplikationen haben, und das alles in einem Kollektiv von Patienten, die Nierenzellkarzinome haben. Sie sehen auch, dass die Ansprechraten sehr unterschiedlich sind, dass speziell bei dem PNETs komplette Remissionen auftauchen, während andere fast keine kompletten Remissionen machen. Es ist insgesamt ein sehr heterogenes Bild, was man auch in dem Ansprechen auf die Therapie sieht. Deshalb glaube ich, dass man eine relativ große Studie brauchen würde, um wirklich sauber vergleichen zu können. Sonst würden Sie und wir das wahrscheinlich so zerflicken, wie wir es jetzt tun und es auch tun müssten, weil wir die Patientengruppen, die Familien sehr individuell anschauen.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben hier eine zielgerichtete Therapie und ein unterschiedliches Mutationsspektrum. Die Frage ist, was jetzt der Weg ist, dass wir lernen, welche Mutation mit dem Präparat gut gehemmt oder beeinflusst werden kann und welche nicht. Ich habe mich dazu gerade klar positioniert. Ich denke, man kann das auch auf andere Art und Weise lernen, das muss man nicht über eine randomisierte Studie tun. Ich denke, die Daten sind sehr eindrucksvoll. Ich glaube, die Belastung für die Patienten ist schon hoch. Von daher glaube ich, man kann das auch auf andere Art und Weise über eine stratifizierte, schwer zu rekrutierende, randomisierte Studie tun. Wir werden das mit der Zeit lernen. Wir haben diese Mutationen auch bei normalen Nierentumoren, setzen das Präparat da ein. Das wird in die früheren Linien gehen. Wir werden mehr Daten für die Korrelation zwischen Mutation und Wirksamkeit von Belutifan und den anderen Substanzen bekommen, die in der Entwicklung sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Herr Professor Grimm, ich denke, Sie denken da in Richtung Register, nehme ich an. Gibt es eines? Das ist nur eine Interessensfrage und für die Bewertung irrelevant.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Bisher noch nicht. Ich denke, dass es hier vonseiten der Firma MSD Nachholbedarf gibt, weil es eine zielgerichtete Therapie ist. Wir werden gleich noch die Drittliniendaten besprechen. Wenn man die Daten anschaut, schreien die nach einer Mutations- und Wirkungsanalyse, weil wir auch da sehen, dass es eine relativ große Zahl an Patienten gibt, die auf diese Therapie nicht ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Genau, das wollte ich wissen. Es gibt noch kein Register. Wenn man jetzt nach dem, was wir von Ihnen gehört haben, anfangen würde, ein Register zu starten, dann hätte man die Daten prospektiv und wahrscheinlich sehr viele Patienten, die mit Belzutifan behandelt würden, nehme ich an. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr? Nein, ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen, was in den 30 Minuten diskutiert wurde, bevor wir zum zweiten Anwendungsgebiet übergehen. Da müssen wir aber unterbrechen, weil einige andere Teilnehmer dabei sind. Frau Frénoy, machen Sie das wieder?

Frau Frénoy (MSD): Richtig. Ich mache das wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank, sehr geehrte Damen und Herren, für die Diskussion. Wir hatten uns gewünscht, dass wir uns zu den Daten austauschen. Das ist erfolgt, und wir bedanken uns an dieser Stelle dafür. Ich glaube, wir haben heute sehr klar und deutlich gehört, dass es bei VHL um diese schwerwiegende Erkrankung geht. Wir haben gehört, Familien sind geprägt von dieser Krankheit. Die Patientenvertretung hat bestätigt, dass diese Krankheit schwerwiegend ist, dass die Patientinnen und Patienten häufig und überall operiert werden müssen und dass es im Laufe des Lebens immer wieder zu diesen Operationen kommt.

Deshalb ist Belzutifan eine vielversprechende neue Therapieoption. Frau Rath hat von einem Gamechanger gesprochen, was wir als pU auch sehen; denn Belzutifan bringt das Potenzial, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Notwendigkeit dieser invasiven Eingriffe zu reduzieren.

Wir haben uns zu den Daten und zu der Studie, die wir vorgelegt haben, ausgetauscht. Von unserer Seite, wie gesagt, haben wir anfangs die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Wir haben heute von den Klinikern gehört, dass sie das auch als relevante Evidenz sehen, dass sie die Daten als eindrucksvoll einstufen, die vorgestellt wurden; denn eine andere Datenbasis ist in diesem Patientenkollektiv sehr schwierig zu erzielen. Nichtsdestotrotz geben die Daten der LITESPARK 004, die wir vorgelegt haben, einen sehr guten Hinweis darauf, was Belzutifan erreicht.

Durch die Daten der LITESPARK 004 konnten wir den hohen medizinischen Nutzen zeigen, die Tatsache, dass die Operationen tatsächlich reduziert werden, und wie das das Leben der Patientinnen und Patienten positiv beeinflusst. In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung dieser bestverfügbarer Evidenz zeigt sich unserer Ansicht nach ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten.

Wir bedanken uns an dieser Stelle und treffen uns, wie gesagt, in Kürze wieder zu einem anderen Anwendungsgebiet. Vielen Dank an dieser Stelle von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Zusammenfassung aus Ihrer Sicht. Wir werden das im Unterausschuss in der Tat zu diskutieren haben. Ich bedanke mich bei Ihnen. Wir müssen jetzt leider unterbrechen, weil wir gleich noch andere Teilnehmer dabei haben. Wir machen pünktlich um 11 Uhr weiter. Ich unterbreche die Sitzung und schließe die Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:34

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-039 Belzutifan

Stand: April 2024

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

Belzutifan

[zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms]

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	Es liegen keine Beschlüsse vor.
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 L01XX74 Welireg	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.</p>
Es konnten keine zugelassenen Arzneimittel identifiziert werden.	

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-039 (Belzutifan)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 26. März 2024

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.....	9
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CNS	Central Nervous System
ECRI	Emergency Care Research Institute
ELST	Endolymphatic sac tumour
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
hbs	hemangioblastomas
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MDT	Multidisciplinary team
NEC	Neuroendocrine carcinoma
NET	Neuroendocrine tumour
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNET	Pancreas neuroendocrine tumour
RCC	Renal cell carcinoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
vHL	Von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization

1 Indikation

von Hippel-Lindau-Krankheit bei Erwachsenen, die eine Therapie für ein assoziiertes Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet oder unerwünscht sind.

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 von *Hippel-Lindau-Krankheit* 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 01.03.2024 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 641 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 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Louise MBM et al., 2022 [1].

Von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance

Zielsetzung/Fragestellung

Our objectives were to outline the current knowledge and share the Danish guidelines and experience with vHL management set-up concerning 1) the diagnostic strategy for patients suspected of vHL, and 2) surveillance of patients with, or predisposed to, vHL.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature searches using PubMed. These searches were last updated in December 2021

LoE und GoR

- The quality of the available evidence supporting a given surveillance, as well as the appropriate strength of the surveillance recommendations were assessed using the principles of the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) guidelines
- To describe strength of a recommendation in a consistent language, we used the phrase “we recommend” when describing strong recommendations, and “we suggest” when describing conditional recommendations

Empfehlungen

Overview of treatment strategies for vHL manifestations.

Retinal hemangioblastomas: Most extrapapillary and small retinal hbs can be treated with laser photocoagulation. For hbs which are juxtapapillary, large, or refractory to photocoagulation, the treatment approach should be chosen taking the risk of vision loss and the risk of associated sequelae into consideration (Wiley et al., 2019).

CNS hemangioblastomas: Surgical removal is the main treatment for CNS hbs. The surgical approach and the timing of surgery depends on multiple factors, especially the tumour location, tumour size, growth rate, and symptom development (Wind and Lonser, 2011). Belzutifan could be considered (Jonasch et al., 2021).

Endolymphatic sac tumour (ELST): Surgical resection is the main treatment for ELST. As even small and asymptomatic ELST can cause sudden and irreversible hearing loss, resection is recommended for ELSTs of all sizes at the time of diagnosis (Wind and Lonser, 2011).

Renal cysts: In vHL patients, apparently simple cysts may contain malignant characteristics in the wall. Thus, simple cysts as well as solid tumours should undergo active surveillance. Typically, both cysts and tumours are multiple, bilateral and recurring after treatment; thus nephron sparing treatment is currently considered the standard treatment (Bausch et al., 2013).

Renal tumours: To reduce the number of times a kidney is operated on, indications for surgery should be considered very carefully. A correlation between tumour size and risk for spread is well documented in vHL, and active surveillance is therefore recommended for RCCs less than 3 cm in diameter. When a tumour grows larger, intervention should be considered. Even if the RCC is larger than this size, nephron sparing treatment should always be considered whenever technically feasible. Only if no functional capacity remains, radical nephrectomy should be performed (Bausch et al., 2013). Belzutifan could be considered (Jonasch et al., 2021).

Pancreas neuroendocrine tumours (PNET): PNETs must be evaluated in a dedicated NET MDT. Surgical resection of PNET in vHL patients should be considered in the case of tumours > 2–3 cm and in the case of growth in smaller tumours (Falconi et al., 2016). Medical treatment should follow the guidelines for non-functioning PNETs. Patients with disseminated disease, NET grade 1 and 2 and Ki67 index <10% can be treated with somatostatin analogues. Patients with disseminated disease, NET grade 2 (Ki67 10–20%) may be treated with everolimus, sunitinib, temozolomide + capecitabine or streptozotocin + 5FU. Patients with NET grade 3 and patients with neuroendocrine carcinomas (NEC - Ki67 > 20%) should be offered treatment with carboplatin + etoposide or temozolomide + capecitabine. Radionuclide treatment should be offered to patients with grade 1–3 NETs with progression after first/second line treatment and high uptake at somatostatin receptor imaging (Pavel et al., 2016). Belzutifan could be considered (Jonasch et al., 2021).

Pheochromocytoma/paraganglioma: α -blocker (Lenders et al., 2014). If relevant, partial adrenalectomy should be discussed with the patient. After partial adrenalectomy, recurrence rate is 10–15% (Lenders et al., 2014). Radionuclide treatment should be considered in patients with inoperable metastases (Jasim and Jimenez, 2020).

Surgical removal is the cornerstone in the treatment of most vHL tumours to minimize the risk of sequelae. The timing of surgery and choice of surgical method vary with clinical presentation, tumour location, and any concurrent tumours the patient may have in the same organ/area. Although now approved by the FDA, the appropriate use of belzutifan in patients with vHL remains to be determined (Jonasch et al., 2021). For each diagnosed manifestation, a specific clinical and/or imaging follow-up programme should be planned to allow for the most optimal treatment planning. Table 4 gives an overview of the most frequently used treatment methods for various manifestations. We refer to speciality-specific literature for more detailed descriptions of the treatments.

In recent years, there has been an increased focus on the development of systemic treatment for vHL manifestations. Drugs evaluated and approved for metastatic RCC, VEGF receptor inhibitors such as sunitinib or pazopanib, have been used in patients with vHL manifestations with only limited effect (Glasker et al., 2020). The non-selective β-blocker propranolol has been designated as an orphan drug to treat retinal hemangioblastomas in vHL patients, after a phase III clinical trial found retinal lesions to remain stable in number and size during propranolol treatment in a small number vHL patients (Gonzalez-Rodriguez et al., 2019). Recently, the understanding of accumulation of hypoxia-inducible factor 2α (HIF2α) within the cell as a result of VHL inactivation has led to the development of the HIF-2α inhibitor drug belzutifan (previously known as PT2977 or MK6482) (Yu et al., 2019). Belzutifan was approved by the FDA in 2021 for treatment of adult patients with vHL associated RCC, CNS hemangioblastomas, or PNETs, not requiring immediate surgery. The approval was based on a pivotal phase II trial of 61 patients with vHL-associated RCC, with a VHL germline variant and with at least one measurable solid tumour localized to the kidney (Jonasch et al., 2021). Patients received belzutifan 120 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. After a median follow-up of 21.8 months (range, 20.2 to 30.1), the percentage of patients with renal cell carcinoma who had an objective response was 49% (95% confidence interval, 36 to 62). Responses were also observed in patients with pancreatic lesions (47 of 61 patients [77%]) and CNS hemangioblastomas (15 of 50 patients [30%]). Among the 16 eyes that could be evaluated in 12 patients with retinal hemangioblastomas at baseline, all (100%) were graded as showing improvement. The most common adverse events were anemia, fatigue, headache, dizziness, and nausea; anemia and hypoxia could be severe (Jonasch et al., 2021).

NCCN, 2024 [2].

Kidney Cancer; Version 3.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

LoE und GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

Empfehlungen

KIDNEY-SPECIFIC SURGICAL RECOMMENDATIONS FOR PATIENTS WITH CONFIRMED HEREDITARY RCC

VHL

- Management of localized renal masses in patients with VHL is typically guided under the “3 cm rule.”⁷
- The idea is to intervene at a time point of maximal benefit to the patient to limit the chance of development of metastatic disease but also to consider the recurrent and multiple resections many of these patients will have over the course of their lifetime with subsequent development of chronic and progressive renal failure.^{7,8}
- Patient should undergo partial nephrectomy if at all possible and consider referral to centers with surgical expertise in complex partial nephrectomies and comprehensive care of VHL patients.⁸
- Ablative treatment options may be considered for those with significant medical or surgical risk to undergo an operation.

KIDNEY-SPECIFIC SYSTEMIC THERAPY FOR PATIENTS WITH CONFIRMED HEREDITARY RCC

VHL	Preferred Regimen • Belzutifan ^{d,e} Useful in Certain Circumstances • Pazopanib ^f
------------	---

d Belzutifan is FDA-approved for the treatment of VHL-associated RCC, central nervous system (CNS) hemangioblastomas, or pNET, not requiring immediate surgery.

e Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. N Engl J Med 2021;385:2036-2046.

f Pazopanib was associated with a >50% objective response rate in renal lesions in a 31-patient phase II study. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al.

Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:1351-1359.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2024)
am 01.03.2024

#	Suchfrage
1	[mh "von Hippel-Lindau Disease"]
2	[mh "Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein"]
3	((Hippel OR Disease*) AND Lindau) OR Angiomatosis Retinae):ti,ab,kw
4	((VHL NEXT disease*) OR "VHL mutation" OR "VHL mutant" OR "VHL-1" OR "VHL-2" OR "VHL type 1" OR "VHL type 2" OR (vhl NEXT gene*) OR (vhl NEXT tumor*) OR (vhl NEXT tumour*)):ti,ab,kw
5	[mh Hemangioblastoma]
6	H*mangioblastoma*:ti,ab,kw
7	[mh "Neuroendocrine Tumors"]
8	Neuroendocrine:ti,ab,kw AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
9	#7 OR #8
10	[mh "Pancreatic Neoplasms"] OR [mh pancreas]
11	(Pancrea*:ti,ab,kw OR gastro-enteropancreatic:ti,ab,kw OR gastroenteropancreatic:ti,ab,kw) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
12	#10 OR #11
13	(#9 AND #12)
14	[mh "Adenoma, Islet Cell"]
15	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
16	(("renal cell") OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR "collecting duct"):ti,ab,kw
17	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
18	#16 AND #17
19	(hypernephroma* OR rcc OR ccRCC):ti,ab,kw
20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #13 OR #14 OR #15 OR #18 OR #19
21	#20 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 01.03.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	von Hippel-Lindau Disease[mh]
2	"Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein"[mh]
3	((Hippel[tiab] OR Disease*[tiab]) AND Lindau[tiab]) OR Angiomatosis Retinae[tiab]
4	"VHL-diseas*"[tiab] OR "VHL mutation"[tiab:~1] OR "VHL mutant"[tiab:~1] OR "VHL-1"[tiab:~1] OR "VHL-2"[tiab:~1] OR "VHL type 1"[tiab:~1] OR "VHL type 2"[tiab:~1] OR "vhl gene*"[tiab] OR vhl tumor*[tiab] OR vhl tumour*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] 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 metasyntes*[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 synthe*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review AND (comprehensive OR studies OR trials)) 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 synthe*[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 OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthe*[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[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 01.03.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	von Hippel-Lindau Disease[mh]
2	"Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein"[mh]
3	((Hippel[tiab] OR Disease*[tiab]) AND Lindau[tiab]) OR Angiomatosis Retinae[tiab]
4	"VHL-diseas*[tiab] OR "VHL mutation"[tiab:~1] OR "VHL mutant"[tiab:~1] OR "VHL-1"[tiab:~1] OR "VHL-2"[tiab:~1] OR "VHL type 1"[tiab:~1] OR "VHL type 2"[tiab:~1] OR "vhl gene*[tiab] OR vhl tumor*[tiab] OR vhl tumour*[tiab]
5	Hemangioblastoma[mh]
6	Hemangioblastoma*[tiab] OR Haemangioblastoma*[tiab]
7	Neuroendocrine Tumors[mh]
8	Neuroendocrine[tiab] AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
9	#7 OR #8
10	Pancreatic Neoplasms[mh] OR pancreas[mh]
11	(Pancrea*[tiab] OR gastro-enteropancreatic[tiab] OR gastroenteropancreatic[tiab]) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
12	#10 OR #11
13	(#9 AND #12) OR Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor[nm] OR Adenoma, Islet Cell[mh]
14	Carcinoma, Renal Cell[mh]
15	(renal[ti]) OR kidney*[ti] OR nephroid*[ti] OR hypernephroid*[ti] OR grawitz*[ti] OR collecting duct[ti]
16	(tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
17	(#15 AND #16) NOT medline[sb]
18	hypernephroma*[ti] OR rcc[ti] OR ccrcc[ti]
19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #13 OR #14 OR #17 OR #18
20	(#19) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*)
21	(#20) AND ("2019/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.03.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- 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. Louise MBM, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. Von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. Eur J Med Genet 2022;65(8):104538.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer; Version 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 18.03.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

-
- [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>