



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

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

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Sahakyan

Frau Ponn

Frau Frénoy

Frau Dr. Schiefer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Junghölter

Frau Stern

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zweitens die Umsetzung der zVT in der Studie LITESPARK 005: In dieser Studie vergleichen wir Belzutifan mit Everolimus in einer direkt vergleichenden RCT. Das IQWiG sieht Everolimus als eine für alle grundsätzlich geeignete Therapieoption, aber kritisiert die fehlende Möglichkeit zur Wahl aus verschiedenen Therapieoptionen im Rahmen einer Multikomparatorstudie. Dazu möchte ich Folgendes ausführen:

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

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

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

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

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

Ich war einmal so brav und habe nachgeschaut, ob wir in anderen vorherigen Verfahren das Alter mit diesen 65 Jahren so akzeptiert haben, das haben wir auch nicht gefunden. Deshalb

glauben wir eher, dass andere Faktoren entscheidend sind als das Alter und können das so nicht nachvollziehen. Ich fände es auch schwierig, für ein einzelnes Arzneimittel das nur ... (akustisch unverständlich) Wir sagen immer, wenn wir Subgruppen machen, dann muss es eine biologische Rationale geben, könnte man grundsätzlich sehen, aber 65 ist heute nicht mehr die biologische Rationale, sondern vielleicht 75 oder 80, wenn wir die Patienten so sehen, aber eben nicht 65, sodass wir immer eher die Sorge haben, dass andere Faktoren dieses Kriterium beeinflusst haben. Also 65 finden wir schwierig.

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

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

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

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

Konkret ist unser Eindruck: Es gibt eine Gruppe, die von Belzutifan profitiert, und wir sind hochinteressiert zu sehen, welche Gruppe das ist, ob das nicht doch eine genetisch identifizierbare Gruppe ist, durch andere Marker identifizierbare Gruppe ist, der man diese

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich bin da nicht ganz bei Ihnen. Die Lenvatinib-Everolimus-Studie ist Zweitlinie. Hier haben wir es mit Patienten zu tun, die schon zwei TKIs in der Vortherapie hatten. Grundsätzlich, ja, Lenvatinib/Everolimus mag in der Kombination effektiver sein. Wir verlieren von Therapielinie zu Therapielinie jeweils die Hälfte der Patienten, die dann nicht

mehr therapiefähig oder nicht mehr therapiewillig sind. Jetzt sind wir in der dritten Linie, und da ist es mit einer doch belastenden Kombination – das ist Lenvatinib/Everolimus – nicht unproblematisch. Wir haben uns dazu in unserer Stellungnahme positioniert, Everolimus ist sicherlich eine valide Option in der dritten Linie, wenn vorher schon zwei TKIs gegeben worden sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

An die Kliniker: Sie haben das im Prinzip schon beschrieben. Wie weit würde eigentlich die Situation der Viertlinie hier die Wahl aus den verschiedenen Optionen beeinflussen? Das wäre die eine Frage. Die andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wurde eigentlich schon gestellt. Es hätte uns schon sehr interessiert, wie die Vortherapien in der Teilpopulation

waren. Das hatten wir auch angefragt, nicht nur zu Lenvatinib, sondern auch zu den anderen Vortherapien. Diese Daten müssten eigentlich vorliegen, und ich verstehe nicht, warum Sie die nicht mit der Stellungnahme eingereicht haben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

so verstanden, und das ging auch aus der Stellungnahme hervor, dass man von VEGF-gerichteten TKIs nur noch wenig Aussicht auf Wirksamkeit erwarten kann, wenn man in dieser späten Linie ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

ist das vorgekommen. Deshalb verstehen wir nicht, warum diese Substanz bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden soll. Die Wirksamkeit ist bewiesen. Wir kennen eigentlich keine andere Studie mit einem derart deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,40.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr