



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 Anhörmontag, 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 Bussilliat. 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-Suppressorgen 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 einzig 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 Tumorstwachstums 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 Hämangi endotheliom 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 zurechtkommen 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 beobachten, 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 frühklinischen 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 Ansprechrates 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 habe 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 Aberrationen 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 zerpfücken, 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 Belzutifan 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 bestverfügbaren 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 Uhr