

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belzutifan (WELIREG®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIF	Hypoxie-induzierbarer-Faktor
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision, German Modification
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
KI	Konfidenzintervall
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PD-(L)1	Programmed Cell Death-(Ligand) 1
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel-Lindau
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belzutifan
Handelsname:	WELIREG®
ATC-Code:	L01XX74
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46086
Pharmazentralnummer (PZN)	19460460
ICD-10-GM-Code	ICD-10-Q85.8
Alpha-ID	I9190, I118460, I117492, I75865, I79461
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	12.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; ZNS: Zentralnervensystem		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
WELIREG [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.	12.02.2025
PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	beobachtendes Abwarten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VHL: von Hippel-Lindau		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 08. April 2021 und am 24. April 2024 fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummern 2021-B-020 und 2024-B-039) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt. In der ersten Beratung zum Anwendungsgebiet „Belzutifan ist zur Behandlung des Hippel-Lindau-assoziierten Nierenzellkarzinoms (RCC), welches keine unmittelbare Resektion erfordert, bei Erwachsenen angezeigt“ bestimmte der G-BA die folgende zVT:

- beobachtendes Abwarten.

In der erneuten Beratung aufgrund des geänderten Anwendungsgebietes in „Belzutifan ist zur Behandlung der von Hippel-Lindau-Krankheit bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für ein assoziiertes lokales Nierenzellkarzinom (RCC), Hämangioblastom des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet oder unerwünscht sind“ bestätigte der G-BA diese zVT. Die Ergebnisse der Beratungsgespräche wurden seitens des G-BA in den finalen Niederschriften vom 16. August 2021 und 18. Juni 2024 festgehalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem erläutert der G-BA, dass zur Behandlung des von Hippel-Lindau (VHL)-assoziierten RCC, Hämangioblastoms des ZNS oder pNET derzeit keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Der Therapiestandard für diese Patient:innen ist die chirurgische Resektion, insbesondere zur Vermeidung von Metastasen oder Funktionseinschränkungen. Da jedoch bei VHL-RCC und pNET-Tumoren ≤ 3 cm von einem geringen Risiko für eine Metastasierung ausgegangen wird und erst Tumoren ab einer Größe von > 3 cm operiert werden, stellt für kleinere Tumoren das beobachtende Abwarten den aktuellen Behandlungsstandard in diesem Anwendungsgebiet dar. Auch Hämangioblastome des ZNS werden engmaschig überwacht und u. a. bei Feststellung von verstärktem Wachstum ein chirurgisches Vorgehen erwogen. Laut Anwendungsgebiet kommen für die betrachteten Patient:innen lokale Therapien nicht infrage, weshalb das beobachtende Abwarten als zVT festgelegt wurde.

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer weiteren Anpassung der ursprünglich geplanten Anwendungsgebiete zu „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“. Die Anpassung des Anwendungsgebietes hat keine relevanten Implikationen auf die zu bewertende Population und die zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt beobachtendes Abwarten für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Daten für die vorliegende Nutzenbewertung von Belzutifan stehen in Form der einarmigen Studie LITESPARK 004 zur Verfügung. Mittels einer Gegenüberstellung mit den Ergebnissen einer retrospektiven Datenerhebung (VHL Natural History Study) werden die Ergebnisse (sofern verfügbar und methodisch sinnvoll) deskriptiv verglichen, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT ableiten zu können.

Bei der Studie LITESPARK 004 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan bei erwachsenen Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren (RCC, Hämangioblastom des ZNS oder pNET).

Bei der VHL Natural History Study handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Datenbankstudie, um Patient:innen mit bestätigter VHL-Diagnose und mindestens einem soliden Nierentumor unter Routinebedingungen (beobachtendes Abwarten) zu untersuchen. Die Studienpopulation (Trial Population Subgroup), deren Ergebnisse in diesem Nutzendossier beschrieben wird, wurde definiert, um die Ergebnisse der VHL Natural History Study mit den Ergebnissen der LITESPARK 004 vergleichbar zu machen.

Die Studie LITESPARK 004 liefert für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben. Eine entsprechende Übersicht der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie LITESPARK 004 liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004

Studie: LITESPARK 004 ^a	Belzutifan	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtüberleben	61 ^b	2 (3,3)
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben für RCC (IRC)	61 ^b	12 (19,7)
Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS (IRC)	50 ^c	11 (22,0)
Progressionsfreies Überleben für pNET (IRC)	20 ^d	1 (5,0)
Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC	61 ^b	16 (26,2)
Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS	50 ^d	2 (4,0)
Metastasen	61 ^b	1 (1,6)
Objektive Ansprechrates für RCC (IRC)	61 ^b	43 (70,5) 95%-KI: [57,4 %; 81,5 %]
Objektive Ansprechrates für Hämangioblastome des ZNS (IRC)	50 ^c	25 (50,0) 95%-KI: [35,5 %; 64,5 %]
Objektive Ansprechrates für pNET (IRC)	20 ^d	18 (90,0) 95%-KI: [68,3 %; 98,8 %]
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	61 ^e	20 (32,8)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	61 ^e	30 (49,2)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	61 ^e	4 (6,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024; mediane Beobachtungsdauer: 61,8 Monate b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set der Patient:innen mit Hämangioblastom des ZNS bei Studienbeginn d: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set der Patient:innen mit pNET bei Studienbeginn e: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRC: unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; ZNS: Zentralnervensystem		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL assoziierten Tumoren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. VHL: von Hippel-Lindau		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie im Folgenden dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie LITESPARK 004 sind zwei Todesfälle (3,3 %) aufgetreten. Diese geringe Anzahl ist im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung als großer Therapieerfolg zu bewerten. Im Vergleich dazu liegt in der VHL Natural History Study die Rate der Todesfälle mit 17,2 % deutlich höher, was nicht allein auf die längere Beobachtungszeit (mediane Beobachtungszeit ca. 10 Jahre bei der VHL Natural History Study vs. ca. 5 Jahre bei LITESPARK 004), sondern auf das beobachtende Abwarten zurückzuführen ist.

Demnach ist davon auszugehen, dass die Überlebensdauer der Patient:innen durch eine Behandlung mit Belzutifan verlängert und das Sterberisiko gesenkt wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Studie LITESPARK 004 sind bei 19,7 % der Patient:innen RCC-Ereignisse bezüglich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben aufgetreten. Ergebnisse der VHL Natural History Study für das progressionsfreie Überleben werden in diesem Nutzendossier zwar dargestellt, jedoch sind die Unterschiede in der Operationalisierung im Vergleich zur LITESPARK 004 zu groß, als dass ein Vergleich hier methodisch Sinn ergeben würde. Für Patient:innen mit Hämangioblastomen des ZNS bzw. pNET liegen die beobachteten Raten in der Studie LITESPARK 004 bei 22,0 % bzw. 5,0 %.

Demnach ist davon auszugehen, dass die Dauer des progressionsfreien Überlebens der Patient:innen durch eine Behandlung mit Belzutifan verlängert und das Risiko bezüglich des progressionsfreien Überlebens gesenkt wird.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten.

Zeit bis zum ersten operativen Eingriff

In der Studie LITESPARK 004 sind RCC-assoziierte operative Eingriffe bei 16 Patient:innen (26,2 %) aufgetreten. Diese Anzahl ist im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und der hohen Zahl an notwendigen Operationen, die vor der Behandlung mit Belzutifan in der Studie LITESPARK 004 notwendig waren, als sehr großer Therapieerfolg zu bewerten. Im Vergleich dazu liegt in der VHL Natural History Study die Rate der Patient:innen mit operativem Eingriff mit 76,2 % deutlich höher, was nicht allein auf die längere Beobachtungszeit (mediane Beobachtungszeit ca. 10 Jahre bei der VHL Natural History vs. ca. 5 Jahre bei LITESPARK 004) sondern auf das beobachtende Abwarten zurückzuführen ist. Für Hämangioblastome des ZNS liegt in der Studie LITESPARK 004 lediglich für zwei Patient:innen (4,0 %) jeweils ein Ereignis vor.

Demnach ist davon auszugehen, dass die Rate der Patient:innen mit notwendigem operativen Eingriff durch eine Behandlung mit Belzutifan verringert wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten.

Metastasen

In der Studie LITESPARK 004 ist bei einem:einer Patienten:Patientin (1,6 %) eine Metastase aufgetreten. Diese geringe Anzahl ist im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung als großer Therapieerfolg zu bewerten. Im Vergleich dazu liegt in der VHL Natural History Study die Rate der Metastasen – trotz der längeren Beobachtungszeit (mediane Beobachtungszeit ca. 10 Jahre in der VHL Natural History Study vs. ca. 5 Jahre bei LITESPARK 004) – mit 5,3 % in der Niere und 0,8 % außerhalb der Niere deutlich höher.

Demnach ist davon auszugehen, dass das Risiko der Patient:innen Metastasen zu entwickeln durch eine Behandlung mit Belzutifan deutlich verringert wird.

Für den Endpunkt Metastasen ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten.

Objektive Ansprechrate

In der Studie LITESPARK 004 liegt die Objektive Ansprechrate für RCC bei 70,5 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: [57,4 %; 81,5 %]). Im Vergleich dazu liegt in der VHL Natural History Study die Objektive Ansprechrate bei lediglich 1,48 % (95%-KI: [0,31 %; 4,26 %]). Für Patient:innen mit Hämangioblastomen des ZNS bzw. pNET liegen die beobachteten Objektiven Ansprechraten in der Studie LITESPARK 004 bei 50,0 % (95%-KI: [35,5 %; 64,5 %]) bzw. 90,0 % (95%-KI: [68,3 %; 98,8 %]).

Demnach ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Belzutifan zu einem deutlich verbesserten Tumoransprechen führt. Insbesondere durch den Vergleich zu den Ergebnissen der Studie mit der zVT kann der beobachtete Effekt bei der Objektiven Ansprechrate als **dramatisch** angesehen werden.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse liegen die Raten der Patient:innen mit Schwerwiegenden bzw. mit Schweren unerwünschten Ereignissen bei 32,8 % bzw. 49,2 %. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden für vier Patient:innen (6,6 %) dokumentiert. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Im Rahmen der VHL Natural History Study liegen keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen vor. Es kann also keine Gegenüberstellung der Ergebnisse vorgenommen werden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber beobachtendem Abwarten als **nicht belegt** anzusehen.

Gesamtfazit

Beim VHL-Syndrom handelt es sich um eine seltene genetische Erkrankung, die dazu führt, dass Patient:innen multiple Tumoren entwickeln, die wiederholt operiert werden müssen. Bisher existierten keine zugelassenen systemischen Behandlungen, die die zugrunde liegende Pathologie der Krankheit ansprechen. Wiederholte chirurgische Eingriffe bei VHL-assoziierten Tumoren wie Nierenzellkarzinomen, Hämangioblastomen des ZNS und pNET gehen mit einem hohen Risiko für chirurgische Komplikationen einher, die langfristige, teure Langzeitpflege erfordern und die die Lebensqualität der Patient:innen negativ beeinflussen. Darüber hinaus sind mehrfache Operationen an denselben und/oder verschiedenen Organen bei diesen Patient:innen im Laufe ihres Lebens mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden, einschließlich langfristiger Komplikationen und/oder dem Verlust von Organfunktionen. Daher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besteht für ausgewählte Patient:innen mit VHL-assoziierten Neoplasmen, einschließlich RCC, ZNS-Hämangioblastom und pNET, ein erheblicher Bedarf an systemischen Behandlungsoptionen wie Belzutifan, welche die Größe und/oder die Wachstumsrate von VHL-assoziierten Tumoren verringern und/oder die Notwendigkeit einer Operation hinauszögern oder verhindern und die eine gute Verträglichkeit aufweisen.

Mit Belzutifan steht nun erstmals eine effektive und sichere Therapie für Patient:innen mit dem VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastom des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zur Verfügung.

Die erteilte bedingte Zulassung von Belzutifan durch die europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) im vorliegenden Anwendungsgebiet belegt, dass die Studie LITESPARK 004 die regulatorischen Anforderungen in dieser Indikation erfüllt und ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten.

Die Studie LITESPARK 004 zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit überzeugende Ergebnisse, was insbesondere durch den Vergleich mit den Ergebnissen der VHL Natural History Study zu einer Ableitung des Zusatznutzens führt.

Das bei Patient:innen in der Studie LITESPARK 004 beobachtete Sicherheitsprofil von Belzutifan ist insbesondere hinsichtlich der Behandlung über mehrere Jahre hinweg überschaubar. Es stimmt in der Gesamtschau mit dem aus bisherigen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Belzutifan überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Der in der Studie LITESPARK 004 in den Kategorien Mortalität und Morbidität gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. Aufgrund der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse zweier einarmiger Studien und somit einem hohen Verzerrungspotenzial wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Belzutifan im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten. Die Bedeutung von Belzutifan für die Patient:innen ist durch den hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr beachtlich und stellt für die Patient:innen mit VHL-Syndrom einen Meilenstein bei der Behandlung ihrer Erkrankung dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie umfasst Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Die Zielpopulation umfasst a) Patient:innen mit wachsenden Tumoren, welche die Kriterien hinsichtlich der Tumorgroße zur Durchführung einer Operation nicht erfüllen oder lediglich marginal überschreiten (Therapie benötigt) und b) Patient:innen, welche bereits VHL-assoziierte Operationen erhalten haben und/oder Komorbiditäten aufweisen, einschließlich derer, die von früheren VHL-assoziierten Operationen/lokalisierten Verfahren herrühren (ungeeignet für lokale Therapien).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die genetische Prädisposition des VHL-Syndroms verursacht bei den Patient:innen diverse Tumorerkrankungen, welche häufig auch gleichzeitig auftreten. Die Therapie des VHL-Syndroms richtet sich nach den betroffenen Organen. Die Behandlung von Tumoren umfasst Verfahren wie Operation, Chemotherapie und Bestrahlungen sowie Kombinationen aus diesen Therapien. Das Ziel der derzeitigen klinischen Behandlung von mit dem VHL-Syndrom assoziierten Neoplasien ist es, die Entwicklung von Fernmetastasen zu verhindern und/oder die lokale Morbidität zu begrenzen und gleichzeitig die normale Organfunktion so weit wie möglich zu erhalten.

Obwohl eine operative Therapie wirksam bei der Begrenzung der Ausbreitung von Metastasen ist, ist die Operation mit einem erheblichen Risiko verbunden und hat einen negativen Einfluss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf die Lebensqualität der Patient:innen, insbesondere bei Patient:innen, die sich mehreren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen.

Es besteht daher ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und einen chirurgischen Eingriff verzögern bzw. diesen verhindern.

Mit Belzutifan steht nun erstmals eine Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zur Verfügung. Belzutifan ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF)-2 α , der selektiv die Heterodimerisierung von HIF-2 α und HIF-1 β unterbindet. Die durch das VHL-Syndrom verursachte Akkumulation von HIF- α und das damit einhergehende Tumorwachstum werden dadurch inhibiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	76–967
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VHL: von Hippel-Lindau		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	76–967
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	169.927,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. VHL: von Hippel-Lindau		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	Nicht bezifferbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die Therapie muss von in der Krebsbehandlung erfahrenen Fachärzten eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von WELIREG[®] beträgt 120 mg Belzutifan (drei 40-mg-Tabletten), die einmal täglich, jeden Tag zur gleichen Zeit, eingenommen werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen (insbesondere Anämie, Hypoxie) ist die Dosis gegebenenfalls anzupassen oder die Behandlung muss zeitweise oder dauerhaft abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine unzumutbare Toxizität auftritt.

Langsame duale UGT2B17 und CYP2C19-Metabolisierer

Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, weisen eine höhere Belzutifan-Exposition auf, was die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen von Belzutifan erhöhen kann und engmaschig überwacht werden sollte.

Anämie

Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf Anämie überwacht werden.

Hypoxie

Die Sauerstoffsättigung der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mittels Pulsoximetrie überwacht werden.

ZNS-Blutungen bei Patienten mit VHL-Syndrom assoziierten Hämangioblastomen des ZNS

Ärzte sollten bei Patienten mit VHL-Syndrom assoziierten Hämangioblastomen des ZNS, die mit Belzutifan behandelt werden, auf Symptome oder Anzeichen von ZNS-Blutungen achten.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Nierenzellkarzinom

Belzutifan darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Belzutifan aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) assoziierte Tumoren

Belzutifan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Tritt während der Behandlung mit Belzutifan eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung abgesetzt werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Belzutifan kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Die Anwendung von Belzutifan kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sind anzuweisen während der Behandlung mit Belzutifan eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WELIREG[®] in den Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patientinnen im gebärfähigen Alter, die WELIREG[®] voraussichtlich verschreiben bzw. verwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben/dieses erhalten:

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenkarte

Diese Sicherheitsmaßnahmen sollen über geeignete Verhütungsmaßnahmen informieren, um Schwangerschaften bei Patientinnen zu verhindern, die mit Belzutifan behandelt werden. Die Patientenkarte liegt der Arzneimittelpackung bei.