

**Dokumentvorlage, Version gemäß Beschluss  
vom 05.12.2024**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Belzutifan (WELIREG<sup>®</sup>)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 3 A**

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	76
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: VHL-Phänotypen .....	17
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms .....	17
Tabelle 3-3: Einteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC-Stadien (8. Auflage) .....	18
Tabelle 3-4: WHO-Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien (2019) .....	19
Tabelle 3-5: Inzidenz- und Prävalenzraten des VHL-Syndroms .....	26
Tabelle 3-6: Risiko für das Auftreten des VHL-Syndroms und Diagnosealter .....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz des VHL-Syndroms in Deutschland .....	29
Tabelle 3-9: Anteil VHL-assoziierte RCC .....	31
Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien des RCC .....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen in der GKV .....	35
Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-13: Änderungen der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026-2030).....	37
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	53
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-22: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung .....	65
Tabelle 3-23: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	66
Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung .....	67
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	73

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 77

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ARNT	Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CT	Computertomografie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELST	Endolymphatic Sac Tumour (Tumor des Saccus endolymphaticus)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoietin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating-Agent (Erythropoese-stimulierende Mittel)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLUT-1	Glucose Transporter 1
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HPF	High Power Field
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision, German Modification
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
LDFD	Last Date of First Dose
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt.	Mehrwertsteuer
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NSS	Nephron-Sparing Surgery (organerhaltende Nierenteilresektion)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PPGL	Phäochromozytom/Paragangliom-Tumor
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
pVHL	Von Hippel-Lindau-Protein
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TGF $\alpha$	Transforming Growth Factor Alpha
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstzulassung von Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind [1].

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt definiert [2]:

- beobachtendes Abwarten.

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und legt für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau (VHL)-Syndroms bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, eine deskriptive Gegenüberstellung zwischen den Ergebnissen einer einarmigen Zulassungsstudie und einer retrospektiven Datenerhebung vor.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

#### Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 08. April 2021 und am 24. April 2024 fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA (Vorgangsnummern 2021-B-020 und 2024-B-039) zur zVT statt [2, 3]. 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 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 [2, 3].

Zudem erläutert der G-BA, dass zur Behandlung des 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  $\leq 3$  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 [3].

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.

Die in Modul 4 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte einarmige Studie LITESPARK 004 zu Belzutifan und die zusätzlich identifizierte „VHL Natural History Study“ mit Real World Evidenz-Daten zum VHL-Syndrom ermöglichen eine deskriptive Gegenüberstellung von Belzutifan zu der vom G-BA benannten zVT beobachtendes Abwarten.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den finalen Niederschriften zu den G-BA-Beratungsgesprächen vom 08. April 2021 und 24. April 2024 (Vorgangsnummern 2021-B-020 und 2024-B-039) sowie der Fachinformation zu Belzutifan (WELIREG<sup>®</sup>) [1-3].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG<sup>®</sup> (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-039. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-020. 2021.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das von Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom ist eine seltene autosomal-dominante Erbkrankheit, die durch Keimbahnmutationen im VHL-Tumorsuppressor-Gen verursacht wird und mit dem Auftreten einer Vielzahl gutartiger und bösartiger Neubildungen einhergeht [1]. Die Tumorerkrankung tritt bei ca. 1 von 36.000 bis 1 von 27.000 Neugeborenen auf und kann unterschiedliche Organe betreffen, häufig treten Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS), retinale Hämangioblastome, Tumoren in der Bauchspeicheldrüse und insbesondere die neuroendokrinen Tumoren (Pancreatic Neuroendocrine Tumor, pNET), Phäochromozytome (hormonell aktive Tumoren des Nebennierenmarks oder der sympathischen Paraganglien) und Läsionen des Genitalsystems auf [1, 2]. VHL-Patient:innen entwickeln im jungen Erwachsenenalter mehrere und wiederkehrende Tumoren, was das Sterberisiko erhöht. Die Anzeichen und Symptome des VHL-Syndroms können jedoch während des gesamten Lebens auftreten [3]. Trotz der fortschreitenden Entwicklung der Medizintechnik ist die Prognose von VHL-Patient:innen daher nach wie vor schlecht, was eine erhebliche psychologische und wirtschaftliche Belastung für die Patient:innen darstellt [4]. Bei der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2022 (ICD-10-GM Version 2022) wird das VHL-Syndrom explizit unter der Kodierung Q85.8 erwähnt. Sie erfasst sonstige Phakomatosen, anderenorts nicht klassifiziert inklusive von Hippel-Lindau-Syndrom, Peutz-Jeghers-Syndrom und Sturge-Weber- (Dimitri-) Syndrom.

#### Ursache und Pathogenese

Von Hippel (1904) und Lindau (1927) haben einige Merkmale des VHL-Syndroms beschrieben (retinale Angiomasose bzw. zerebelläre und spinale Hämangioblastome). Das VHL-Syndrom ist durch Auftreten einer Vielzahl gutartiger und bösartiger Neubildungen gekennzeichnet und wird durch pathogene Keimbahnvarianten im VHL-Gen verursacht [1]. Das evolutionär hochkonservierte VHL-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p25.3) lokalisiert und kodiert für zwei unterschiedliche Isoformen, die beide Tumorsuppressoraktivität besitzen [1, 5]. Das VHL-Protein (pVHL) ist an zahlreichen Signalwegen beteiligt. Dabei ist die bis heute am besten verstandene Funktion die Regulation anderer Gene als Antwort auf die Sauerstoffkonzentration in der Zelle. Das pVHL ist eine E3-Ligase, deren wichtigstes Substrat das HIF-Protein ist. Der Hypoxie-induzierbare Faktor (HIF) ist ein Desoxyribonukleinsäure

(Deoxyribonucleic Acid, DNA)-bindender Transkriptionsfaktor und ein Heterodimer aus einer Sauerstoff-labilen  $\alpha$ -Untereinheit und einer konstitutiv exprimierten  $\beta$ -Untereinheit, die auch als ARNT (Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) bezeichnet wird. Im Menschen werden von der  $\alpha$ -Untereinheit drei verschiedene Isoformen – HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$  – gebildet [6]. Tumorzellen können sich als Reaktion auf eine Hypoxie anpassen und Gene verändern, die an der Angiogenese, dem Zellüberleben und dem Stoffwechsel beteiligt sind. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei HIF-1 $\alpha$  und HIF-2 $\alpha$  [7]. Zu den durch HIF- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$  und/oder HIF-2 $\alpha$ ) regulierten Gene zählen beispielsweise VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), EPO (Erythropoietin), GLUT-1 (Glucose Transporter 1), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF  $\alpha$  (Transforming Growth Factor Alpha) und viele andere. HIF-1 $\alpha$  kommt in den meisten Zelltypen vor und spielt eine wichtige Rolle bei der frühkindlichen Entwicklung, wohingegen HIF-2 $\alpha$  in vaskulären Strukturen sowie in vielen Organen einschließlich Gehirn, Herz, Lunge, Niere und Leber hoch exprimiert ist [7].

Ist der Sauerstoffgehalt in der Zelle auf einem normalen Level (Normoxie), wird HIF- $\alpha$  hydroxyliert und durch das pVHL für den proteolytischen Abbau markiert. Bei einem niedrigen Sauerstoffgehalt (Hypoxie) ist die Hydroxylase durch das Fehlen ihres Co-Substrats Sauerstoff gehemmt, wodurch HIF- $\alpha$  nicht mehr an pVHL binden kann und dadurch in der Zelle akkumuliert. HIF- $\alpha$  assoziiert im Zellkern mit HIF-1 $\beta$ /ARNT und reguliert über die Bindung an spezifische DNA-Sequenzen die Expression von hypoxieregulierten Genen. Durch den Anstieg der HIF- $\alpha$ -Konzentration wird der Zelle signalisiert, mehr Botenstoffe zur Bildung neuer Blutgefäße zu bilden, um eine verbesserte Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, wobei u. a. die Gene VEGF, EPO, GLUT-1, TGF  $\alpha$  eine wichtige Funktion einnehmen. Durch einen Mangel an funktionalem pVHL, z. B. durch eine Mutation im VHL-Gen, wird die Bindung von pVHL an HIF- $\alpha$  komplett oder teilweise verhindert, der Abbau von HIF- $\alpha$  in der Zelle gestört (Pseudohypoxie), die Bildung von Blutgefäßen gefördert und somit das Tumorwachstum begünstigt. Der Verlust der Funktion des pVHL spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Tumorentwicklung. Allerdings führen Keimbahnmutationen in VHL-Gen nicht unmittelbar zur Krebsentstehung. Erst nach einem Defekt in der zweiten, intakten VHL-Kopie durch spontane somatische Mutationen kann HIF- $\alpha$  nicht mehr an pVHL binden, wodurch es in der Zelle akkumuliert und Zellproliferation und Neovaskularisation von Tumoren verursachen kann [1, 4, 5, 8].

### **Risikofaktoren**

Die frühzeitige Erkennung von VHL-Manifestationen kann ein rechtzeitiges Eingreifen und eine Verbesserung der Therapieergebnisse ermöglichen; daher ist eine klinische Überwachung von asymptomatischen Risikopersonen (einschließlich Kindern) auf frühe Manifestationen des VHL-Syndroms angebracht. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) stuft das VHL-Syndrom als eine Erkrankung der Gruppe 1 ein – eine Erbkrankheit, bei der Gentests als Teil der Standardbehandlung für gefährdete Familienmitglieder gelten [5, 9]. Wenn die pathogene VHL-Variante in der Familie bekannt ist, können molekulargenetische Tests zur frühzeitigen Identifizierung von Familienmitgliedern mit erhöhtem Risiko eingesetzt werden. Dadurch kann die Diagnosesicherheit erhöht und die Notwendigkeit von Screening-Verfahren bei Familienmitgliedern mit erhöhtem Risiko, welche die pathogene Variante jedoch nicht

geerbt haben, verringert werden. Wenn die pathogene VHL-Variante in der Familie nicht bekannt ist und/oder Risikopersonen einen Gentest ablehnen, wird ein fortlaufendes Screening auf VHL-Läsionen (pathologische Veränderungen, die im Zusammenhang mit dem VHL-Syndrom stehen) empfohlen [5].

Die Lage der Mutationsstelle kann den Status des Erkrankungsalters beeinflussen. Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zeigten, dass Patient:innen mit Exon-1-Mutation das späteste Erkrankungsalter im Vergleich zu anderen Gruppen aufwiesen. Das Geschlecht und die Art des VHL-Syndroms zeigten in dieser Studie keinen Einfluss auf das Alter bei Beginn der Erkrankung [4].

### **Klinische Symptome**

Die in dieser Nutzenbewertung umfasste Patientengruppe beinhaltet Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind. Im Folgenden wird auf die Symptomatik dieser Patientengruppen eingegangen.

Das VHL-Syndrom weist mit dem Auftreten klinischer Symptome bei über 90 % der Betroffenen bis zum 65. Lebensjahr eine hohe Penetranz auf. Häufig entwickeln sich die ersten Tumoren in der Adoleszenz zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [2, 10]. Die Symptome des VHL-Syndroms sind abhängig von den betroffenen Organen; es gibt keine Symptome, die insgesamt typisch für das VHL-Syndrom sind [1, 2]. Die Diagnose von VHL-assoziierten RCC wird aufgrund der Asymptomatik der Tumoren häufig verzögert, so dass typische Anzeichen und Symptome des Nierenzellkarzinoms wie sichtbare Hämaturie, Flankenschmerzen und tastbare Flankenmasse(n) auf eine weiter fortgeschrittene Erkrankung hinweisen [1]. Die klinischen Symptome von Hämangioblastomen des ZNS hängen von der Lage des Tumors ab: bei infratentoriellen (unterhalb des Tentorium cerebellis) Tumoren überwiegen Kopfschmerzen, Erbrechen und Gangstörungen oder Ataxie; bei Tumoren oberhalb des Tentoriums hängen die Symptome von der Lage der Läsion ab [5]. Tumoren im Rückenmark verursachen häufig zunächst Gangstörungen und Schmerzen, welche später von Lähmungserscheinungen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion (Inkontinenz) begleitet werden können [2]. Bei den meisten Patient:innen mit pNET verläuft das Syndrom asymptomatisch. Sehr selten und abhängig von der Lokalisation und der Größe des Tumors, können eine Gallengangsobstruktion und/oder eine Pankreasinsuffizienz auftreten [11].

### **Diagnostik**

Die klinische Diagnose des VHL-Syndroms kann bei Patient:innen gemäß einer dänischen oder niederländischen Leitlinie gestellt werden und orientiert sich anhand von familiärer Vorgeschichte und dem Auftreten von VHL-assoziierten Erkrankungen wie RCC, Hämangioblastome des ZNS, retinale Hämangioblastome, Tumoren in der Bauchspeicheldrüse, Tumoren des Saccus endolymphaticus (Endolymphatic Sac Tumour, ELST) oder Phäochromozytom [5]. Ebenso beschreibt die patientenorientierte Krankheitsbeschreibung des Vereins „VHL betroffener Familien e.V.“ die Diagnose der VHL-Erkrankung anhand

klinischer Kriterien, d. h. den Tumormanifestationen und der Familienbefunde und erläutert folgende Diagnosekriterien für Patient:innen mit VHL-Syndrom:

1. Eine betroffene Person mit
  - 1.1. einem Angiom der Netzhaut oder einem Hämangioblastom des ZNS **plus**
  - 1.2. einem weiteren Tumor im Auge oder dem ZNS, einem Tumor der Nieren, Nebennieren, Bauchspeicheldrüse, Innenohr, Nebenhoden/breite Mutterbänder. Anstatt dem 2. Tumor können Bauchspeicheldrüsenzysten stehen.
2. Zwei Blutsverwandte, von denen eine:r ein retinales Angiom oder ein Hämangioblastom des ZNS aufweist und die zweite Person ein Kriterium entsprechend 1.2. zeigt.
3. Eine betroffene Person mit einem Kriterium entsprechend 1.2. und einer VHL-Mutation.
4. Ein Mitglied einer VHL-Familie mit nachgewiesener Mutation, wie sie in dieser Familie bekannt ist [2].

Für eine molekulare Diagnose kann zur Identifizierung einer heterozygoten pathogenen VHL-Variante ein molekulargenetischer Test durchgeführt werden. Dieses Testverfahren kann eine Kombination aus gezielten Gentests (Einzelgentests, Multigen-Panel) und umfassenden genomischen Tests (Exon-Sequenzierung, Genom-Sequenzierung) umfassen. Bei Einzelgentests (Single Gen Tests) werden Sequenzanalyse der VHL-Kodierungsregion, des Introns 1 und der flankierenden Sequenzen durchgeführt, um Missense-, Nonsense- und Spleißstellenvarianten sowie kleine intragenische Deletionen/Insertionen zu erkennen. Das Testen mehrerer Gene (Multigene panel testing) umfasst das VHL-Gen und andere Gene von Interesse und kann in Betracht gezogen werden, um die genetische Ursache der Erkrankung zu ermitteln [5]. Zur Diagnostik des VHL-assoziierten RCC werden Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) herangezogen. Die MRT sollte hier bevorzugt zum Einsatz kommen, da sie für die Patient:innen keine Strahlenbelastung darstellt. Die beste Diagnosemethode für Hämangioblastome des ZNS ist die Kernspintomografie unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium. Die Anfertigung von Bildern in mehreren Schnittebenen ermöglicht dabei eine genaue Beurteilung. pNET werden anhand von CT und MRT diagnostiziert, dabei hat die MRT der Diagnostik und bildgebenden Verlaufskontrolle von Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei VHL-Patient:innen den größten Stellenwert. Ist eine MRT nicht verfügbar oder kann nicht durchgeführt werden, ist eine Mehrphasen-CT mit Kontrastmittel sinnvoll. Des Weiteren werden eine Endosonografie (Untersuchung der Bauchspeicheldrüse mittels Ultraschallgerät), eine Bildgebung mittels des Somatostatin-Rezeptors und laborchemische Untersuchungen auf Chromogranin A und das pankreatische Polypeptid empfohlen [2].

### **Klassifikation und Stadieneinteilung**

Zur Klassifikation des VHL-Syndroms werden zwei allgemeine VHL-Phänotypen (Typ 1 und Typ 2) vorgeschlagen, die auf der Wahrscheinlichkeit eines Phäochromozytoms oder Nierenzellkarzinoms basieren (siehe Tabelle 3-1). Diejenigen Patient:innen, die überwiegend kein Phäochromozytom haben, werden als VHL Typ 1 eingestuft, und diejenigen, die überwiegend ein Phäochromozytom haben, werden als VHL Typ 2 klassifiziert [2, 4, 5, 11].

Diese verschiedenen klinischen Phänotypen korrelieren mit den Genotypen. Daraus hat sich aber bisher noch kein mutationsspezifisches Vorsorgeprogramm ergeben [2].

Tabelle 3-1: VHL-Phänotypen

VHL-Phänotypen	Eigenschaften
VHL Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringes Risiko für Phäochromozytom</li> <li>retinales Hämangioblastom</li> <li>Hämangioblastom des ZNS</li> <li>Nierenzellkarzinom</li> <li>Pankreaszysten</li> <li>neuroendokriner Tumor</li> <li>Pathogene Trunkierungs- oder Missense-Varianten, von denen man annimmt, dass sie die Faltung des VHL-Proteins grob stören</li> </ul>
VHL Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phäochromozytom</li> <li>retinales Hämangioblastom</li> <li>Hämangioblastom des ZNS</li> <li>geringes Risiko für Nierenzellkarzinom</li> </ul>
VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem Quellen: [2, 4, 5, 11]	

Die Stadieneinteilung der VHL-Tumoren richtet sich jeweils nach der vorhandenen Tumorentität und der entsprechenden Leitlinie.

### RCC

Die Klassifikation des RCC erfolgt anhand der aktuellen Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation (8. Auflage aus dem Jahr 2017), welche sich nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) richtet (siehe Tabelle 3-2) [12].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T: Tumorgröße und -ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor ≤ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T1a: Tumor ≤ 4,0 cm T1b: Tumor > 4,0 cm, aber ≤ 7,0 cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T2a: Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm T2b: Tumor > 10 cm
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus

<b>T: Tumorgröße und -ausdehnung</b>	
	T3a: Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus, oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem, oder Tumor infiltriert das perirenale und/oder peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3b: Tumor breitet sich in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus T3c: Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert Gewebe über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
<b>N: Lymphknoten</b>	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
<b>M: Metastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor Quelle: [12]	

Die UICC-Einteilung ist eine veröffentlichte Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen. Nach den Vorgaben der UICC werden Tumorerkrankungen anhand der entsprechenden TNM-Klassifikationen in vier Stadiengruppierungen (Stadien I-IV) zusammengefasst (siehe Tabelle 3-3) [12, 13].

Tabelle 3-3: Einteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC-Stadien (8. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c T1-3	N0  N1	M0
IV	T4 Alle T	N0, N1 Alle N	M0 M1
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control Quellen: [12, 13]			

**Hämangioblastome des ZNS**

Hämangioblastome sind gutartige Gefäßtumoren des ZNS. Nach der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation für Tumoren des ZNS werden Hämangioblastome als Grad I eingestuft [2]. Zur Bestimmung der Therapie wird bei Hämangioblastomen nach dem Auftreten von Symptomen und der Stärke des Tumorwachstums unterschieden [14, 15].

**pNET**

Die Einteilung der pNET erfolgt seit 2006 durch TNM-Klassifikation der WHO. Zudem wird die Proliferationsrate, die anhand der Anzahl von mitotischen Zellen pro High Power Field (HPF) oder durch das Anfärben eines Antikörpers (Ki67 oder MIB1) dargestellt wird, durch die WHO-Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) bewertet, welche die pNET miteinschließt (siehe Tabelle 3-4) [2, 16].

Tabelle 3-4: WHO-Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien (2019)

Grad	Differenzierung	Mitosen/Ki-67
1 niedrig (NET)	Gut differenziert	< 2 Mitosen/10 HPF < 3 % Ki67-Index
2 intermediär (NET)	Gut differenziert	2-20 Mitosen/10 HPF 3-20 % Ki67-Index
3 hoch (NET)	Gut differenziert	> 20 Mitosen/10 HPF > 20 % Ki67-Index
Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Schlecht differenziert (Großzellig, Kleinzellig)	> 20 Mitosen/10 HPF > 20 % Ki67-Index
HPF: High Power Field; NEC: neuroendokrines Karzinom; NET: neuroendokriner Tumor Quellen: [2, 16]		

**Prognose**

Die Prognose von VHL-Patient:innen bezüglich Lebensalter und Lebensqualität hängt maßgeblich von den auftretenden Läsionen ab. Vor der Einführung von Screening-Programmen stellte die Bildung von zystischen Kleinhirntumoren und metastasierten RCC eine häufige Ursache für den frühzeitigen Tod bei VHL-Patient:innen dar. Solche Verläufe kommen, seitdem die Betroffenen regelmäßig gescreent werden, seltener vor. Das betont, wie wichtig Kontrolluntersuchungen sind. Generell ist das Überleben von Patient:innen mit VHL-Syndrom deutlich schlechter als in der Allgemeinbevölkerung. In einer retrospektiven Studie in der dänischen Bevölkerung war das Sterberisiko bei VHL-Patient:innen viermal so hoch wie bei ihren nicht am VHL-Syndrom erkrankten Geschwistern. VHL-Patient:innen mit positiver Familienanamnese hatten im Vergleich zu anderen VHL-Patient:innen eine geringere Lebenserwartung [4, 17]. Die Prognose ist zudem abhängig von der Wahl der therapeutischen Maßnahmen, beispielsweise birgt der Einsatz vielfältiger Operationen ein allgemeines Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und beeinflusst die Lebensqualität negativ (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

### Zielpopulation

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 Tumorgröße 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).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die genetische Prädisposition des VHL-Syndroms verursacht bei den Patient:innen diverse Tumorerkrankungen, welche häufig auch gleichzeitig auftreten. Belzutifan (WELIREG®) ist als Monotherapie zugelassen 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. Die Therapie des VHL-Syndroms richtet sich nach den betroffenen Organen. Die Behandlung von Tumoren umfasst Verfahren wie Operation, Chemotherapie und Bestrahlungen (einschließlich Laser) sowie Kombinationen aus diesen Therapien [2]. 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. Die Behandlung umfasst häufig eine umfassende lebenslange Überwachung und mehrere lokale Eingriffe an Nieren, Gehirn und/oder Rückenmark, Bauchspeicheldrüse, Nebennieren und Netzhaut. Eine Operation stellt keine heilende Therapieoption dar; sie dient der lokalen Linderung bzw. der Verhinderung einer etwaigen Metastasierung und geht nicht auf die multifokale Natur der Krankheit ein. 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. Die Entscheidung, ob ein:e bestimmte:r VHL-Patient:in eine sofortige Operation oder lokale Therapie benötigt, ist eine klinische Entscheidung, die von den behandelnden Ärzt:innen zusammen mit dem/der

Patient:in unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren getroffen wird. Zu diesen multifaktoriellen Überlegungen gehören tumorspezifische Merkmale wie Tumorgröße, Tumorlokalisierung und Tumorstadium und Patientenmerkmale wie die Anzahl früherer Operationen/Eingriffe, die aktuelle Organfunktion, bereits bestehende Begleiterkrankungen und die Präferenzen des/der Patient:in [18-20].

## RCC

Das VHL-assoziierte RCC wird im Durchschnitt im Alter von 44 Jahren diagnostiziert. Bis zum Alter von 60 Jahren tritt es bei etwa 70 % der VHL-Patient:innen auf [21, 22]. Generell liegt das Lebenszeitrisko für VHL-Patient:innen ein RCC zu entwickeln bei 17-70 % [23, 24]. Das VHL-assoziierte RCC ist eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit bei Patient:innen mit VHL-Syndrom [21, 22]. Oftmals treten RCC als die einzige maligne Tumorentität bei dem VHL-Syndrom auf, dann allerdings multipel und bilateral [10]. Der natürliche Verlauf des RCC ist sehr variabel. RCC in frühen Stadien gehen mit einer deutlich besseren Prognose einher und können häufig, abhängig von der Lokalisation, unter Erhalt der Niere erfolgreich behandelt werden [2]. Metastasierende RCC hingegen sind nicht heilbar.

Für kleine Tumoren existierte bisher keine Standardtherapie, daher wird empfohlen, die Erkrankung fortlaufend zu beobachten. RCC mit einer Tumorgröße von weniger als 3 cm zeigen seltener Metastasenbildung [19, 25, 26]. Daher wird bei Tumoren mit einer Größe > 3 cm eine Operation angestrebt, teilweise werden auch Tumoren mit einer Größe von  $\leq 4$  cm als akzeptabel angesehen und somit weiter beobachtet [1, 11, 26, 27]. Es wird empfohlen alle drei bis sechs Monate eine MRT-Untersuchung des Abdomens zu wiederholen, um das Tumorstadium fortlaufend zu überprüfen. Ist die Tumorgröße bei drei aufeinanderfolgenden MRT-Untersuchungen stabil, kann der Abstand zwischen den Untersuchungen auf zwei Jahre verlängert werden. Ist die Läsion hingegen größer als 3 cm, ist eine urologische Überweisung erforderlich [28]. Ist aufgrund des Größenwachstums oder der Lage eine Resektion notwendig, soll eine organerhaltende Nierenteilresektion (Nephron-Sparing Surgery, NSS) gewählt werden [26, 29]. In einer klinischen Studie traten nach einer operativen Entfernung der Tumoren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten (Spanne 5-151 Monate) bei 28 % der Patient:innen weitere Nierentumoren auf, die erneute Nierenoperationen forderten [30]. Ploussard et al. untersuchten die klinischen Ergebnisse bei VHL-Patient:innen, die mit einer NSS behandelt wurden. In 5- und 10-Jahres-Intervallen betrugen die jeweiligen Lokalrezidivraten 45,6 % und 83,7 %, während die jeweiligen Gesamtraten für Wiederholungsoperationen bei 23,1 % und 63,4 % lagen. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 53 Monate. Die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate betrug 93,8 %, und keine:r der mit NSS behandelten Patient:innen entwickelte eine chronische Niereninsuffizienz oder Metastasen des Primärtumors [31].

In besonderen Fällen, welche von der Lokalisation und Größe des Tumors abhängen, können eine Mikrowellenablation, eine Radiofrequenzablation oder eine Kryotherapie durchgeführt werden [10, 26]. Die Radiofrequenzablationstherapie kann bei kleineren Nierentumormassen von 2-3 cm angewendet werden, die nicht in der Nähe von Gefäßen oder des Darms liegen [29,

32]. Sie wird jedoch nicht bei Läsionen < 1 cm durchgeführt, da die Bildgebung schwierig und das Metastasierungsrisiko bei Tumoren dieser Größe gering ist [33].

Nierentransplantationen oder Nierenersatzverfahren können im Verlauf der VHL-Erkrankung indiziert sein. Eine Transplantation ist bei Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC zwar möglich, ist jedoch aufgrund der Gefahr von Zweitumoren (insbesondere Phäochromozytome sowie neuroendokrine Tumoren) und des Metastasierungsrisikos kritisch abzuwägen und erfordert einen kompetenten Diskurs in einem multidisziplinären Team [10]. Bei Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC, bei denen eine bilaterale Nephrektomie erforderlich war, hat sich eine Nierentransplantation bewährt. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass alle lebenden, verwandten potenziellen Nierenspender auf eine VHL-Mutation untersucht werden und solche mit VHL-Mutation, ausgeschlossen werden [5].

Da Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC mit Tumoren < 3 cm meist noch nicht für eine lokale Therapie in Form einer Operation infrage kommen, werden für diese Patientengruppe weitere Therapieoptionen benötigt, um ein Voranschreiten der Krankheit zu unterbinden.

### **Hämangioblastome des ZNS**

Bei einem Großteil der Personen mit VHL-Mutationen treten Hämangioblastome des ZNS auf und sind häufig der Manifestationsort der Erkrankung [10, 11]. Das Risiko an einem VHL-assoziierten Hämangioblastom des ZNS zu erkranken, beträgt für Personen mit VHL-Mutationen 60-80 % [24]. Selten entwickelt sich das Hämangioblastom des ZNS im Alter von 12-18 Jahren (extrem selten bereits im Alter von sechs Jahren), im Erwachsenenalter tritt es in der Regel fast immer auf [10, 14, 34]. Hämangioblastome des ZNS befinden sich dabei hauptsächlich im Kleinhirn, Hirnstamm und im Rückenmark [10, 14, 34]. Häufig werden Hämangioblastome erst im Scan identifiziert. Zwei Drittel der Hämangioblastome des ZNS verlaufen asymptomatisch und werden bei einer routinemäßigen Überwachungsbildgebung diagnostiziert. Nur bei einem Drittel der Patient:innen werden Hämangioblastome des ZNS aufgrund von Symptomen entdeckt [34].

Da es sich bei Hämangioblastomen des ZNS um gutartige Tumoren handelt, können sie vollständig entfernt werden, wobei das Hauptziel darin besteht, das umgebende Nervengewebe zu erhalten und die Blutung zu begrenzen [15]. Bei symptomatischen oder schnell wachsenden Tumoren ist die chirurgische Entfernung bei VHL-assoziierten Hämangioblastomen indiziert [14, 15]. Asymptomatischen Patient:innen wird normalerweise beobachtendes Abwarten mit jährlich wiederholenden MRT-Untersuchungen empfohlen [14, 15]. Beim Auftreten von Hirndruckzeichen ist jedoch bei einigen Patient:innen eine dringliche Operation erforderlich [14, 15]. Die Behandlung asymptomatischer Tumoren bleibt umstritten, insbesondere weil Hämangioblastome einen unvorhersehbaren Spontanverlauf aufweisen. Sie können auf unvorhersehbare Weise in Phasen extensiven Wachstums oder plötzlichen Wachstumsstillstands übergehen [35]. Die Wachstumsmuster von Hämangioblastomen des ZNS können saltatorisch (72 %), linear (6 %) oder exponentiell (22 %) sein [5]. An der Universität Freiburg wurde die Strategie entwickelt, auch asymptomatische Tumoren zu operieren, die eine röntgenologische Progression aufweisen, da festgestellt wurde, dass die

präoperativen Symptome in der Regel nicht reversibel sind und die Operation mit einer geringen Morbidität verbunden ist [15].

Obwohl Hämangioblastome des ZNS gutartige Tumoren sind, sind sie aufgrund ihrer Lage und Häufigkeit mit einer erheblichen neurologischen Morbidität und Mortalität verbunden [15, 36, 37]. Hämangioblastome des ZNS tragen zur Mortalität bei, auch wenn sich die VHL-bedingte Überlebensrate im Laufe der Zeit verbessert hat [17]. Hämangioblastome des ZNS sind gefäßreiche Tumoren, welche häufig mit einer Zystenbildung einhergehen. Bei starker Raumforderung in der hinteren Schädelgrube können schnell lebensbedrohliche Situationen entstehen. Hämangioblastome im Hirnstamm gehören aufgrund ihrer hohen intraoperativen Blutungsneigung und der wichtigen Funktion dieser Hirnregion zu den am schwierigsten zu operierenden Läsionen [10]. Es besteht vor allem für noch kleine oder asymptomatische Tumoren, für die keine direkte lokale Therapie angezeigt ist, die Notwendigkeit für weitere effektive Therapiemöglichkeiten.

### **pNET**

Etwa 35-70 % der VHL-Patient:innen entwickeln Zysten oder Tumoren in der Bauchspeicheldrüse [10, 23]. Das Risiko der Entstehung eines pNET liegt bei 10-17 %, das durchschnittliche Diagnosealter liegt bei 24 Jahren [24]. Das jüngste Alter bei der Diagnose eines pNET bei Patient:innen mit VHL-Syndrom lag laut Laks et al. bei zehn Jahren, und die jüngste Person mit einem metastasierten VHL-bedingten pNET war 11 Jahre alt. Das mittlere Alter beim Ausbruch der Krankheit liegt bei Anfang bis Mitte 30 mit einer Spanne von den frühen Teenagerjahren bis zum siebten oder achten Lebensjahrzehnt [38].

Viele VHL-Betroffene entwickeln im Verlauf der Erkrankung zystische oder solide Tumoren in der Bauchspeicheldrüse. Die häufigsten Pankreasläsionen sind einfache Zysten [25]. Sie weisen kein malignes Potenzial auf und müssen nur behandelt werden, wenn sie Beschwerden verursachen. Trotz des häufigen Auftretens bei Personen mit VHL-Syndrom, lösen sie selten eine endokrine oder exokrine Insuffizienz aus. Gelegentlich können Zysten im Kopf der Bauchspeicheldrüse Grund für einen Gallenstau sein [5]. Bei einigen Patient:innen mit VHL-Syndrom können sich pNET entwickeln. Sie sind normalerweise nicht hormonell aktiv und wachsen langsam; es besteht jedoch das Potenzial, dass diese sich zu bösartigen Tumoren entwickeln, die in benachbarte Organe einwachsen oder Metastasen bilden [2, 39]. In einer europäischen Studie entwickelten 20,1 % der VHL-Patient:innen einen metastasierenden pNET [39]. pNET können bereits in jungen Jahren, beginnend mit dem zweiten Lebensjahrzehnt, auftreten [5, 39, 40]. Die Indikation zur Beobachtung oder Operation, einschließlich der Wahl des Operationsverfahrens, muss individuell anhand des spezifischen Risikoprofils des:der betroffenen Patienten:Patientin gestellt werden. Im Falle einer Operation sollte diese so organschonend wie möglich aber auch so radikal wie nötig erfolgen. Eine vollständige Entfernung der Bauchspeicheldrüse sollte jedoch möglichst vermieden werden.

Patient:innen mit VHL-Syndrom weisen in der Regel mehrere Tumoren auf. Jede unnötige oder umfangreiche chirurgische Resektion kann daher zu einer ungerechtfertigt großen Entfernung des Parenchyms (major parenchymal sacrifice) führen (manchmal wird fälschlicherweise eine

frühe Pankreatikoduodenektomie oder sogar eine vollständige Pankreatektomie vorgeschlagen) [38]. Bei einer Tumorgröße von  $\geq 3$  cm oder schnellem Wachstum sollte die Indikation zur Operation in einem interdisziplinären Team erwogen werden. Bei Metastasierung oder fehlender Möglichkeit zur Resektion muss gelegentlich auch systemisch behandelt werden [10]. Für Patient:innen mit VHL-Syndrom stellt ein pNET, mit einem Durchmesser  $< 1,5$  cm ein geringes Risiko dar. Ist der Tumor bei zwei aufeinanderfolgenden Scans in der Größe stabil, kann die Nachuntersuchung alle zwei Jahre erfolgen [38]. Bei einer Tumorgröße von  $\geq 3$  cm ist eine Resektion des pNET angezeigt. pNET mit einem Durchmesser von 2-3 cm, die sich am Kopf der Bauchspeicheldrüse befinden, sollten für eine chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden [38]. Patient:innen, welche für lokale Therapien ungeeignet sind, kann in Abhängigkeit des Risikoprofils der Läsion eine Radiofrequenzablation oder Ethanolinjektion angeboten werden [38]. Mehrere Studien berichteten über ein sehr geringes Risiko für Metastasen oder ein Fortschreiten des Tumors bei Patient:innen mit kleinen pNET mit einem Durchmesser von  $< 1,2-1,5$  cm. Im Gegensatz dazu waren größere Tumoren mit einem Durchmesser von  $> 2,8-3$  cm mit einem erhöhten Risiko für Metastasen verbunden. Darüber hinaus wurde ein Tumorwachstum mit kurzer Verdoppelungszeit des Tumordurchmessers ( $< 500$  Tage) mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko in Verbindung gebracht. Dies wurde jedoch nicht validiert und durch eine Studie in Frage gestellt, die ein nicht-lineares Wachstum von VHL-verwandten pNET zeigte [38].

Bei 26 von 43 Patient:innen (60 %), welche in einer klinischen Studie an den Folgen des VHL-Syndroms verstarben, wurde der Tod durch das Vorhandensein von pNET verursacht (zwei Patient:innen starben aufgrund von Komplikationen während der Operation und 24 Patient:innen aufgrund von Metastasen) [39]. pNET sind zwar selten bei VHL-Patient:innen, bergen aber ein hohes Risiko für Metastasierung und sind daher mit einem hohen Sterberisiko verbunden. Demzufolge sind Therapien im frühen Stadium essenziell.

### **Beeinträchtigung der Lebensqualität durch operative Therapieverfahren**

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 auf die Lebensqualität der Patient:innen, insbesondere bei Patient:innen, die sich mehreren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen [14, 30, 41-46]. 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. In der Europäischen Union (EU) gibt es keine zugelassene systemische Therapieoption, welche spezifisch zur Behandlung von Tumoren, die mit dem VHL-Syndrom in Zusammenhang stehen und für die lokale Verfahren (wie Operation, Bestrahlung oder Ablation) ungeeignet sind, abzielt. Die aktuell verfügbaren lokalen Verfahren richten sich nach der Lokalisation des Tumors und wirken vorübergehend auf einzelne Tumoren ein, sind aber nicht heilend und es entstehen weiterhin neue Tumoren [3, 47]. Daher werden für ausgewählte Patient:innen mit VHL-assoziierten Neoplasmen, einschließlich RCC, Hämangioblastomen des ZNS und pNET, systemische Behandlungsoptionen wie Belzutifan benötigt, welche die Größe und/oder die Wachstumsrate von VHL-Tumoren verringern und/oder die Notwendigkeit einer Operation hinauszögern oder verhindern [48, 49]. Der hohe Bedarf spiegelt sich auch in der

frühzeitigen Aufnahme von Belzutifan in den Therapiealgorithmus der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie zur Behandlung des RCC wider. Dort wird Belzutifan seit Mai 2024, und damit lange vor der europäischen Zulassung am 12. Februar 2025, für Patient:innen mit lokal und lokoregional begrenzten, VHL-assoziiertem RCC empfohlen [50]. Auch die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung des RCC (Version 5.0 von September 2024) erwähnt Belzutifan bereits als „vielversprechende Therapie“ [26 (S. 196)] für Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Belzutifan**

Mit Belzutifan steht nun erstmals eine Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für erwachsene Patient:innen 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 von HIF-2 $\alpha$ , der selektiv die Heterodimerisierung von HIF-2 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$  unterbindet. Die durch das VHL-Syndrom verursachte Akkumulation von HIF- $\alpha$  und das damit einhergehende Tumorwachstum werden dadurch inhibiert.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei Erwachsenen zugelassen, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

#### **Inzidenz und Prävalenz**

Es sind nur wenige Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz des VHL-Syndroms in Deutschland verfügbar, daher werden auch ältere Quellen und Angaben anderer europäischer Länder hinzugezogen.

In einer Erhebung aus dem Bezirk Freiburg in Deutschland wurden alle Patient:innen, die zwischen 1962 und 1989 aufgrund von symptomatischen Angiomas retinæ, Hämangioblastomen des ZNS oder Phäochromozytomen behandelt wurden, auf Mutationen im VHL-Gen untersucht [51]. Von den eingeschlossenen 139 Patient:innen wurden 115 und 75 ihrer Familienmitglieder ersten Verwandtschaftsgrades genauer untersucht. Von diesen wurde

bei 92 Personen das VHL-Syndrom identifiziert, 49 von ihnen waren noch am Leben. Zum Zeitpunkt der Analyse umfasste der Bezirk Freiburg 1.908.609 Einwohner:innen, was einer Prävalenz von 1/38.951 Personen entsprach [51].

Für eine genetische Analyse wurden in der britischen Region Ostanglien zwischen 1940 und 1990 Daten von 236 betroffenen VHL-Patient:innen und 194 nicht betroffenen Verwandten, die mindestens ein 50 %iges Risiko für das VHL-Syndrom aufwiesen, analysiert [22]. Bezogen auf die Population in der Region von 2.034.400 Personen wurde eine Punktprävalenz von 1,89/100.000 bzw. 1/53.000 Personen sowie eine Geburtsinzidenz von 2,73/100.000 bzw. 1/36.630 Lebendgeburten ermittelt. In Bezug auf die 693.019 Lebendgeborenen, die im Jahr 2023 in Deutschland verzeichnet wurden, entsprechen diese Raten 19-25 neudiagnostizierten Patient:innen [22, 51-53].

In einer retrospektiven Kohortenstudie in Dänemark wurden zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz 122 VHL-Patient:innen eingeschlossen, die im untersuchten Zeitraum zwischen 1977 und 2015 am Leben waren [52]. Dabei wurde die Punktprävalenz (1. Januar 2014) von 1:46.894 Personen und eine Geburteninzidenz von 1:27.271 Individuen innerhalb der dänischen Bevölkerung ermittelt. Die Autoren geben an, dass die Prävalenz höher ist als die in Freiburg gemeldete Prävalenz von 1:39.000 Personen, was auf eine bestimmte genetische Variante zurückzuführen sein könnte, die in dieser Region vorherrschend ist und mit einem relativ gutartigen Verlauf verbunden ist. Dies ermöglichte eine weite Verbreitung in mehreren geografischen Gebieten und könnte die höhere regionale Prävalenz im Freiburger Bezirk erklären [52].

Insgesamt ergeben sich somit die in Tabelle 3-5 angegebenen Werte zur Inzidenz und Prävalenz des VHL-Syndroms.

Tabelle 3-5: Inzidenz- und Prävalenzraten des VHL-Syndroms

Quelle	Land	Inzidenz Verteilung	Inzidenzrate je 100.000	Prävalenz Verteilung	Prävalenzrate je 100.000
Neumann und Wiestler 1991	Deutschland	k. A.	k. A.	1:38.951	2,57
Maher et al. 1991	Großbritannien	1:36.630	2,73	1:53.000	1,89
Binderup et al. 2017	Dänemark	1:27.271	3,67	1:46.894	2,13
k. A.: keine Angabe, VHL: Von Hippel-Lindau Quellen: [22, 51, 52]					

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das VHL-Syndrom wird nicht ausschließlich bei der Geburt eines Kindes diagnostiziert. Dies geschieht hauptsächlich, wenn eine genetische Prädisposition in der Familie bekannt ist. Allerdings kann eine Diagnose auch erst im höheren Alter bekannt werden, wenn eine Tumorerkrankung zum ersten Mal auftritt und erkannt wird. Das typische Erkrankungsalter von VHL-Patient:innen ist abhängig von der klinischen Manifestation (siehe Tabelle 3-6) [24]. Informationen über die Punktinzidenz pro Jahr liegen nicht vor.

Tabelle 3-6: Risiko für das Auftreten des VHL-Syndroms und Diagnosealter

Tumor	Risiko	Jüngstes Alter bei Diagnose	Durchschnittliches Alter bei Diagnose
Hämangioblastom des ZNS	60 %-80 %	9	30
Hämangioblastom der Netzhaut	25 %-60 %	0	25
Niere	25 %-75 %	12	39
Zysten	42 %	12	37
Nierenzellkarzinom	17 %-70 %	13	44
Phäochromozytom	10 %-25 %	12	27
Endolymphatischer Sack Tumor	10 %-15 %	6	22
Bauchspeicheldrüse	35 %-75 %	5	36
Zysten	21 %	5	33
Neuroendokrine Tumoren	10 %-17 %	16	35
Zystadenom Nebenhoden	25 %-60 %	17	24
Zystadenom Eierstöcke/Eileiter	10 %	16	unbekannt
VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem			
Quelle: [24]			

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigt sich ein reduziertes Gesamtüberleben bei VHL-Patient:innen. Dabei sind vor allem ein weibliches Geschlecht, ein frühes Auftreten der ersten Krankheitssymptome, genetische Prädisposition innerhalb der Familie und Trunkierungen des VHL-Gens mit einem geringeren Gesamtüberleben verbunden [1, 17]. Das Gesamtüberleben wird zudem durch eine Typ-1-Krankheit und dem Vorhandensein von Hämangioblastomen des ZNS oder der Retina im Vergleich zu abdominalen Läsionen wie RCC, Pankreasneoplasmen und Phäochromozytomen beeinflusst [4].

In einer dänischen Studie wurde das Gesamtüberleben von Familienmitgliedern mit und ohne VHL-Mutationen verglichen [54]. Dabei hatten die VHL-Patient:innen ein schlechteres Überleben im Vergleich zu ihren Geschwistern ohne VHL-Mutation. Insbesondere weibliche Patientinnen wiesen eine achtmal so hohe Mortalitätsrate wie die ihrer weiblichen Geschwister ohne VHL-Mutation auf. Bei männlichen Patienten zeigte sich nur eine etwa doppelt so hohe Mortalitätsrate. Auch ein Vergleich mit der dänischen Allgemeinbevölkerung zeigte einen ähnlichen Trend. Dabei zeigte sich eine Reduktion in der Lebenserwartung von Frauen um 22 Jahre und von Männern um 10 Jahre gegenüber der Allgemeinbevölkerung [54]. In einer weiteren nationalen Kohortenstudie, die alle dänischen VHL-Mutationsträger:innen eingeschlossen hat, konnte zudem gezeigt werden, dass sich das Überleben von VHL-Patient:innen im Laufe der Zeit verbessert hat und sich die Lebenserwartung an die der Geschwister ohne VHL-Mutation und derer der Allgemeinbevölkerung angenähert hat [17].

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Belzutifan	87-1.101	76-967
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind [55].

Für die Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus nationalen und internationalen Studien herangezogen, sowie Analysen der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Datenbank. Die Berechnung erfolgt analog Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

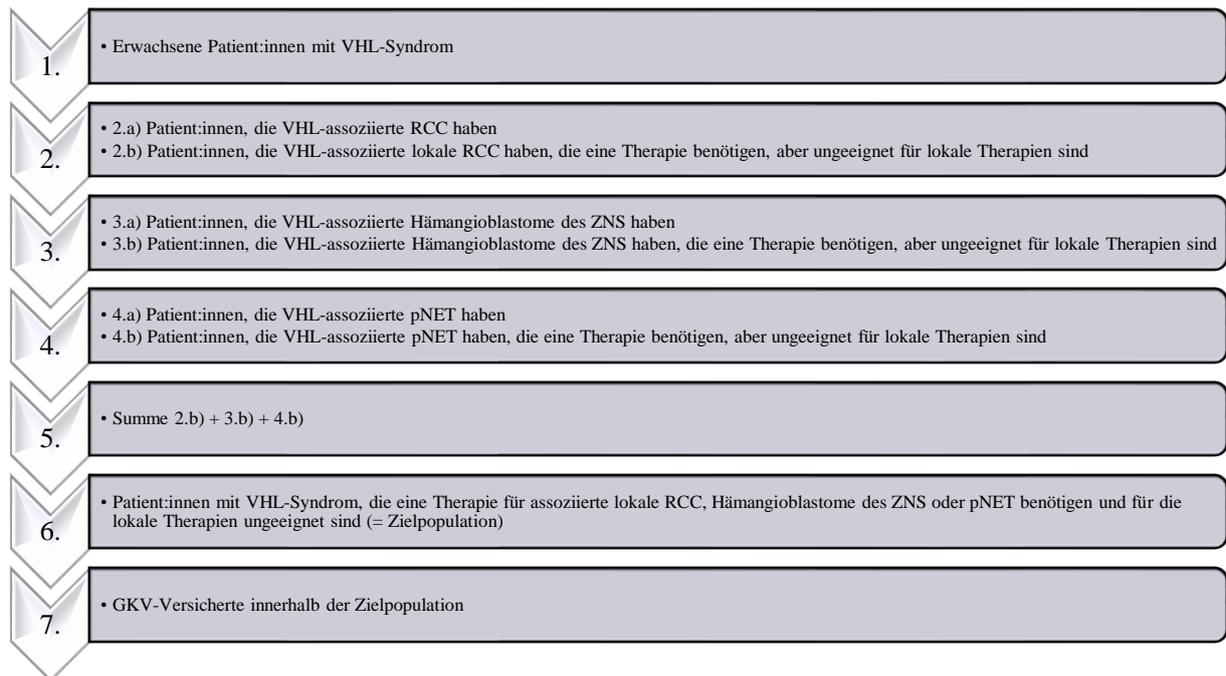


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem

### Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit VHL-Syndrom

Für die Ableitung der Zielpopulation wird die Prävalenz anhand der konstant gehaltenen Prävalenzraten von 1,89-2,57 aus Tabelle 3-5 sowie der vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) prognostizierten Bevölkerungsentwicklung für das Jahr 2025 kalkuliert (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz des VHL-Syndroms in Deutschland

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Prävalenz Fallzahl [Min-Max] <sup>a</sup>	
2025	84.688	1.601	2.176

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen.  
a: Die Prävalenzrate von Min-Max 1,89-2,57 wurde für alle Jahre konstant gehalten  
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000; Max: Maximum; Min: Minimum  
VHL: Von Hippel-Lindau  
Quellen: [22, 51-53, 56, 57]

Zusätzlich zu den bekannten VHL-Fällen, die bereits in Vorjahren diagnostiziert wurden, kommen auch neudiagnostizierte Patient:innen für die Therapie mit Belzutifan infrage. Angaben zur Inzidenz des VHL-Syndroms liegen jedoch nur als Geburtsinzidenz vor. Dadurch kann es zu einer leichten Unterschätzung der Patientenzahlen kommen.

Für die weitere Kalkulation der Zielpopulation werden 1.601-2.176 Patient:innen herangezogen (siehe Tabelle 3-8).

### **Schritt 2a): Patient:innen, die VHL-assozierte RCC haben**

In Deutschland sind keine geeigneten Daten mit detaillierten Angaben zu inzidenten und prävalenten Daten von VHL-assozierten RCC verfügbar. Daher werden Publikationen zu europäischen Studien und die Daten einer großen Registerstudie aus den USA herangezogen.

Eine deutsche Studie untersuchte am Freiburger Universitätsklinikum retrospektiv die Daten aller Patient:innen, die von 2001 bis 2016 am VHL-Zentrum gemeldet wurden. Von den erfassten 510 VHL-Patient:innen wiesen 144 Patient:innen ein klarzelliges RCC auf, was einen Anteil von 28,2 % ausmacht [58].

Einen fast identischen Anteil von 28,3 % an VHL-assoziertem RCC wurde auch in einer britischen Analyse kalkuliert, in der 43 Patient:innen von insgesamt 152 retrospektiv untersuchten Patient:innen mit VHL-Syndrom ein RCC entwickelten [21].

Weiterhin liegen Daten einer retrospektiven Studie vor, wofür als primäre Datenquelle die Optum's Integrated Claims-Clinical Database dient. Dieser Datensatz basiert auf rund 24 Millionen Patient:innen in den Vereinigten Staaten. Davon wurden alle Patient:innen mit einer bestätigten VHL-Diagnose eingeschlossen sowie 10 % einer Zufallsstichprobe von Patient:innen ohne bestätigte VHL-Diagnose.

Die Studie, die Daten zwischen 2000 und 2020 ermittelte, ermöglichte die Kalkulation der VHL-Prävalenz in den USA mit 2,13 Patient:innen je 100.000 Einwohner:innen [59]. Diese Größenordnung ist dabei vergleichbar mit den Daten aus Europa mit einer Spanne von 1,89-2,57 Patient:innen je 100.000 Einwohner:innen [22, 51, 52]. Daher ist von einer Übertragbarkeit der Daten auf die deutsche Versorgungssituation auszugehen.

In der Studienanalyse der Optum's Integrated Database wurden weiterhin inzidente und prävalente Fälle von VHL-assozierten RCC-Erkrankungen verzeichnet. Es ergab sich eine Inzidenz von 6,8 % im Jahr 2019 bezogen auf alle VHL-Syndrome im untersuchten Zeitraum und eine Prävalenz von 36,38 % (ohne die zuvor ermittelten neu aufgetretenen Fälle im selben Jahr).

Für die Kalkulation der Zielpopulation von Belzutifan wird eine Spanne aller verfügbarer Quellenangaben von 6,8-36,38 % herangezogen (Tabelle 3-9), woraus sich ein Anteil von 109-792 Patient:innen mit VHL-assoziertem RCC ergibt.

Tabelle 3-9: Anteil VHL-assozierte RCC

Quelle	Anteil VHL-assozierte RCC
Schuhmacher et al. 2019 (Prävalenz) [58]	28,2 %
Maher et al. 1990 (Prävalenz) [21]	28,3 %
Optum's Integrated Database 2021 (Inzidenz) [59, 60]	6,8 %
Optum's Integrated Database 2021 (Prävalenz) [59, 60]	36,38 %
<b>Gesamt</b>	<b>6,8-36,38 %</b>
RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau	

### **Schritt 2b): Patient:innen, die VHL-assozierte lokale RCC haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind**

Als lokale RCC, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind, gelten Tumoren mit einer Größe < 3 cm (siehe Abschnitt 3.2.2). Für die Ableitung der Zielpopulation werden hierfür Tumoren im Stadium I gezählt.

Daten zu diesem Stadium konnten der SEER-Datenbank entnommen werden. In dieser werden routinemäßig Informationen über Krebsstatistiken in der US-amerikanischen Bevölkerung inkl. demografischer Daten der Patient:innen, deren Primärtumoren, Tumormorphologie und -stadium bei der Diagnose und andere Daten erfasst und deckt dabei ca. 48 % der US-Population ab. In dieser Datenbank konnte für das Jahr 2018 ein Anteil von 64,22 % RCC-Tumoren im Stadium I ermittelt werden [59, 60].

Daten zur prozentualen Verteilung der UICC-Stadien der RCC-Tumoren finden sich auch im Robert Koch-Institut (RKI)-Bericht Krebs in Deutschland sowie in Landeskrebsregistern verschiedener Bundesländer in Deutschland (Tabelle 3-10). Da nicht implizit davon ausgegangen werden kann, dass Patient:innen ohne Angaben des UICC-Stadiums dieselbe Aufteilung in die verschiedenen Stadien aufweisen, wie diejenigen mit bekannten Stadien, werden die Anteilswerte inklusive unbekannter Fälle verwendet. Dies kann dennoch zu einer Unsicherheit in der Bestimmung der Stadienaufteilung führen. Zudem basieren die ermittelten Tumorstadien auf Daten von neuerkrankten Patient:innen. Die Übertragung der ermittelten Anteile auf die in den vorangegangenen Ableitungsschritten verwendeten prävalenten Zahlen, kann ebenfalls zu einer Unsicherheit führen. Lagen Daten nur getrennt für Frauen und Männer vor, wurde ein gewichtetes Mittel berechnet. Es ergab sich eine Spanne von 37,3 %-59,5 % an Patient:innen im UICC-Stadium I.

Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien des RCC

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium [Gesamt bzw. Frauen/Männer]
RKI Krebs in Deutschland 2023 [61]	2019-2020	<b>Stadium I: 36 %/38 %</b> Stadium II: 4 %/4 % Stadium III: 9 %/10 % Stadium IV: 10 %/10 % Ohne Angabe: 30 %/31 %
Bayerisches Krebsregister 2023 [62]	2019	<b>Stadium I: 38 %/36 %</b> Stadium II: 3 %/4 % Stadium III: 11 %/13 % Stadium IV: 12 %/11 % Ohne Angabe: 37 %/36 %
Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern 2023 [63]	2021	<b>Stadium I: 53,0 %</b> Stadium II: 5,7 % Stadium III: 13,4 % Stadium IV: 14,7 % Ohne Angabe: 13,1 %
Krebsregister Berlin 2019 [64]	2017 <sup>a</sup>	<b>Stadium I: 53,5 %</b> Stadium II: 7,6 % Stadium III: 15,4 % Stadium IV: 11,5 % Ohne Angabe: 12,0 %
Krebsregister Brandenburg 2019 [64]	2018	<b>Stadium I: 48,7 %</b> Stadium II: 6,7 % Stadium III: 15,2 % Stadium IV: 16,1 % Ohne Angabe: 13,4 %
Krebsregister Sachsen 2024 [65]	2022	<b>Stadium I: 57,8 %</b> Stadium II: 5,5 % Stadium III: 11,9 % Stadium IV: 12,2 % Ohne Angabe: 12,6 %
Krebsregister Sachsen-Anhalt 2024 [66]	2020-2021	<b>Stadium I: 49,0 %</b> Stadium II: 6,0 % Stadium III: 14,0 % Stadium IV: 18,0 % Ohne Angabe: 13,0 %
Tumorregister München 2022 [67]	1998-2020	<b>Stadium I: 59,5 %</b> Stadium II: 8,2 % Stadium III: 18,6 % Stadium IV: 13,7 % Ohne Angabe: 3,3 %

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium [Gesamt bzw. Frauen/Männer]
a: Da für das jüngst verfügbare Auswertungsjahr 2018 ein großer Anteil unbekannter Fälle (36,1 %) verzeichnet war, wurde das Jahr 2017 in die Berechnung einbezogen UICC: Union for International Cancer Control; RCC: Nierenzellkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut		

Mit dem gesamten Anteil von 37,3 %-64,22 % ergeben sich für die weitere Kalkulation der Zielpopulation 41-509 Patient:innen mit VHL-assoziierten RCC, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind.

### **Schritt 3a): Patient:innen, die VHL-assoziierte Hämangioblastome des ZNS haben**

Zur Zielpopulation von Belzutifan zählen neben den RCC auch VHL-assoziierte Hämangioblastome des ZNS. Daten zu diesem Patientenkollektiv konnten der oben beschriebenen retrospektiven Analyse der Optum's Integrated Database entnommen werden. Hierbei ergab sich ein Anteil von 4,41 % inzidenter Fälle im Jahr 2019 und ein Anteil von 48,14 % prävalenter Fälle über den untersuchten Zeitraum [59, 60].

Dieser Anteil von 4,41-48,14 % wird für die Kalkulation der Zielpopulation von Belzutifan herangezogen und ergibt 71-1.048 Patient:innen mit einem VHL-assoziiertem Hämangioblastom des ZNS.

### **Schritt 3b): Patient:innen, die VHL-assoziierte Hämangioblastome des ZNS haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind**

Hämangioblastome, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Eingriffe sind, weisen kein schnelles Wachstum auf und verursachen keine Symptome bei den Patient:innen (siehe Abschnitt 3.2.2).

In einer amerikanischen Studie wurden 225 VHL-Patient:innen, die mindestens ein Hämangioblastom aufwiesen und deren Daten über eine Beobachtungszeit von mindestens 2 Jahren bekannt waren, in die Analyse eingeschlossen und mit einer medianen Beobachtungszeit von 6,9 Jahre untersucht [36]. Die Patient:innen wiesen zum Studienbeginn 1.921 Hämangioblastome auf, weitere 584 Hämangioblastome entwickelten sich während der Studie neu. Insgesamt wurden 2.505 Hämangioblastome beobachtet, von denen im Studienverlauf 159 (6,3 %) bei 75 Patient:innen Symptome verursachten und daher eine Behandlung benötigten. Demnach wiesen 33,33 % (75 von 225 Patient:innen in der Analyse) symptomatische und entsprechend 66,67 % der Patient:innen asymptomatische Hämangioblastome auf, die keine sofortige Therapie benötigten [36].

Somit kann angenommen werden, dass bei 66,67 % der Patient:innen mit Hämangioblastomen kein lokaler Eingriff vorgenommen wird, da sie keine Symptome verursachten. Bezogen auf die zuvor kalkulierten Patient:innen mit einem VHL-assoziierten Hämangioblastom des ZNS ergibt dies 47-699 Patient:innen, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind.

**Schritt 4a): Patient:innen, die VHL-assozierte pNET haben**

Die Optum's Integrated Database liefert wie bei den Schritten 2a) und 3a) auch Daten zur Inzidenz und Prävalenz VHL-assoziierter pNET. Dabei ergab sich ein Anteil von 1,74 % inzidenter Fälle im Jahr 2019 und ein Anteil von 3,82 % prävalenter Fälle im gesamten Beobachtungszeitraum [59, 60]. Insgesamt ergeben sich mit diesen Anteilswerten 28-83 Patient:innen mit VHL-assozierten pNET, die ebenso von der Zielpopulation von Belzutifan umfasst sind.

**Schritt 4b): Patient:innen, die VHL-assozierte pNET haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind**

Als pNET, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind, gelten kleine Tumoren mit einer Größe < 3 cm (siehe Abschnitt 3.2.2). Für die Ableitung der Zielpopulation werden hierfür Tumoren im Stadium I gezählt.

Spezifische Daten hierzu konnten der SEER-Datenbank entnommen werden, die eine Auswertung für pankreatische neuroendokrine Tumoren im Jahr 2018 ermöglichte. Dabei ergab sich ein Anteil von 35,95 % Patient:innen, welche eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind [59, 60]. Bezogen auf die im vorherigen Schritt ermittelten Patient:innen mit einem VHL-assozierten pNET ergeben sich damit 10-30 Patient:innen, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind.

**Schritt 5: Summe 2.b) + 3.b) + 4.b)**

Bei einem VHL-Syndrom können diverse Tumorerkrankungen auftreten, häufig auch gleichzeitig in verschiedenen Organen (siehe Abschnitt 3.2.1). Daraus ergibt sich die Möglichkeit, dass sowohl VHL-assozierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS als auch pNET zeitgleich bei den Patient:innen auftreten. Um die Gesamtheit der Patient:innen mit einzelnen Tumoren abzubilden, wird zunächst die Summe aus den zuvor ermittelten Anteilen der VHL-assozierten Tumoren der Ableitungsschritte 2.b), 3.b) und 4.b) gebildet.

Dabei ergeben sich 98-1.238 Patient:innen mit VHL-assozierten RCC, Hämangioblastomen des ZNS und pNET, die für lokale Therapien ungeeignet sind.

Diese Annahme stellt jedoch eine Überschätzung dar, da dies ausschließlich die einzeln auftretenden Tumoren berücksichtigt. Daher werden in einem weiteren Ableitungsschritt individuelle Patient:innen betrachtet.

**Schritt 6: Patient:innen mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind (= Zielpopulation)**

Wie zuvor beschrieben, können bei dem VHL-Syndrom multiple Tumoren auftreten. Die Optum's Integrated Database ermittelte unter den in den Schritten 2, 3 und 4 kalkulierten Anteilswerten mit VHL-assoziertem RCC, Hämangioblastom des ZNS und pNET zudem die unterschiedlichen Kombinationen von einzelnen und multiplen Tumoren. Dabei konnte ein Anteil von 88,93 % von einzelnen Patient:innen an der Gesamtheit aller erfassten Tumoren

ermittelt werden [59, 60]. Dieser Korrekturfaktor berücksichtigt damit sowohl das Auftreten singulärer Tumoren, als auch die Möglichkeit der verschiedenen Kombinationen aus den drei untersuchten Tumorarten.

Bezogen auf die Summe aller Tumoren, die von der Zielpopulation von Belzutifan umfasst sind, ergeben sich damit 87-1.101 Patient:innen mit VHL, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

### Schritt 7: GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation

Der Anteil der Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im September 2024 auf 74.412.613 Personen [68]. Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. September 2024 84.746.132 Menschen in Deutschland [69]. Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,8 %, woraus sich eine Anzahl von 76-967 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland (September 2024)	84.746.132
GKV-Versicherte (September 2024)	74.412.613
Anteil GKV-Versicherte	87,8 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [68, 69]	

### Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-12 werden, ausgehend von der Prävalenz der VHL-Erkrankung und der unter Schritt 2 bis Schritt 6 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-7 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Belzutifan von Erwachsenen mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, wird ein Anteil von 76-967 GKV-Patient:innen geschätzt.

Belzutifan ist die erste Therapie im betrachteten Anwendungsgebiet der Behandlung von Erwachsenen mit VHL-Syndrom. Andere Nutzenbewertungen oder Verfahren beim G-BA sind daher nicht verfügbar um die Vergleichbarkeit der hergeleiteten Patientenzahlen abzubilden.

Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen/Tabellen
1. Erwachsene Patient:innen mit VHL-Syndrom		1.601-2.176	Tabelle 3-8, [22 (S. 1), 51 (S. 1), 52 (S. 7), 56 (S. 4)]
2a) Patient:innen, die VHL-assoziierte RCC haben	6,8 %-36,38 %	109-792	Tabelle 3-9, [21 (S. 4), 58 (S. 2), 59, 60 (S. 1)]
2b) Patient:innen, die VHL-assoziierte lokale RCC haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind	37,3 %-64,22 %	41-509	Tabelle 3-10 [59, 60 (S. 9), 61 (S. 108), 62 (S. 225), 63 (S. 170), 64 (S. 160), 65 (S. 160), 66 (S. 132), 67 (S. 8)]
3a) Patient:innen, die VHL-assoziierte Hämangioblastome des ZNS haben	4,41 %-48,14 %	71-1.048	[59, 60 (S. 3)]
3b) Patient:innen, die VHL-assoziierte Hämangioblastome des ZNS haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind	66,67 %	47-699	[36 (S. 4)]
4a) Patient:innen, die VHL-assoziierte pNET haben	1,74 %-3,82 %	28-83	[59, 60 (S. 6)]
4b) Patient:innen, die VHL-assoziierte pNET haben, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien sind	35,95 %	10-30	[59, 60 (S. 10)]
5. Summe 2b) + 3b) + 4b)		98-1.238	
6. Patient:innen mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind (= Zielpopulation)	88,93 %	87-1.101	[59, 60 (S. 8)]
7. GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation	87,8 %	76-967	Tabelle 3-11, [68 (S. 62), 69 (S. 1)]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: [57]			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die aus Abschnitt 3.2.4 ergebene Regressionsgleichung zur Kalkulation der Lebendgeborenen und damit der Inzidenz sowie die Annahmen zur Kalkulation der Prävalenz an Erwachsenen mit VHL-Syndrom wurde auch für die folgenden fünf Jahre 2026-2030 angewendet. Dabei wurden die in Tabelle 3-13 angegebenen Werte ermittelt, die sich entsprechend der konstant gehaltenen Prävalenzraten von 1,89-2,57 als Minimum und Maximum ergaben. Unter Beibehaltung der zuvor in Tabelle 3-12 genutzten Quellen und Anteilswerte wurden in Tabelle 3-13 die GKV-Patient:innen in der Zielpopulation für die Jahre 2026-2030 ermittelt. Da die der Literatur entnommenen Werte der Prävalenzrate konstant gehalten werden, ergibt sich nur eine minimale Änderung der GKV-Patient:innen in den folgenden fünf Jahren, die sich allein aus der prognostizierten Bevölkerungsvorausberechnung ergibt.

Tabelle 3-13: Änderungen der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026-2030)

	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Erwachsene Patient:innen mit VHL-Syndrom</b>	1.602-2.179	1.603-2.180	1.604-2.181	1.604-2.182	1.604-2.181
<b>GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation</b>	76-967	76-967	76-968	76-968	76-968
Die Ableitungsschritte 2-6 wurden entsprechend Tabelle 3-12 vorgenommen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VHL: Von-Hippel-Lindau Quelle: [57]					

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belzutifan	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
pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Eingriffe ungeeignet sind, konnte im Vergleich zur zVT ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für das RCC [26] und der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie für Neuroendokrine Tumoren [16], Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

### **Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5**

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des VHL-Syndroms stützen sich vor allem auf nationale und internationale Publikationen sowie Übersichtsartikel von medizinischen Fachzentren in Deutschland [17, 22, 24, 51, 52, 54].

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern, nationale und internationale Publikationen [21, 36, 58, 61-67] sowie Auswertungen der Optum's Integrated Database und SEER-Datenbank genutzt [59]. Die Daten wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie ausgewertet, die anhand von Verwaltungsdaten die klinische und wirtschaftliche Belastung durch verschiedene VHL-Tumorarten untersucht. Verglichen werden VHL-Patient:innen und Patient:innen, die weder VHL noch den spezifischen Tumortyp haben. Der Algorithmus zur Identifizierung von VHL-Patient:innen wird anhand von elektronischen Patientenakten und Abrechnungsdaten aus einer integrierten Datenbank validiert [59].

Da es keinen spezifischen ICD-Diagnosecode zur Identifizierung von VHL gibt, wird ein anspruchsbezogener Algorithmus angewandt, der eine Kombination von ICD-Codes für verschiedene VHL-bedingte Manifestationen verwendet. Die ICD-Diagnosecodes werden zur Identifizierung von Patient:innen mit RCC, Hämangioblastomen des ZNS und pNET verwendet.

Die Analytestichprobe besteht aus Patient:innen, die aus einer Datenbank mit Verwaltungsansprüchen ausgewählt wurden. Zu den primären Studienzielen gehören:

- 1) die Validierung eines Algorithmus zur Identifizierung von VHL-Patient:innen auf der Grundlage von Leistungsansprüchen
- 2) die Prävalenz verschiedener VHL-Tumortypen
- 3) Behandlungsmuster

- 4) die direkte Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen und Kosten, einschließlich der Kosten, die durch tumorbedingte Operationen und deren Komplikationen entstehen
- 5) Patientenmerkmale und der natürliche Verlauf von VHL-assozierten Tumoren.

Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV Kennzahlen der GKV herangezogen [68] sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland [69].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Cinque A, Minnei R, Floris M, Trevisani F. The Clinical and Molecular Features in the VHL Renal Cancers; Close or Distant Relatives with Sporadic Clear Cell Renal Cell Carcinoma? *Cancers*. 2022;14(21):5352.
2. Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V. Von Hippel-Lindau (VHL) - Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung - 3. aktualisierte Ausgabe. 2022. Verfügbar unter: [https://www.hippel-lindau.de/pdf/Publikationen/2022\\_PKB\\_final.pdf](https://www.hippel-lindau.de/pdf/Publikationen/2022_PKB_final.pdf). [Zugriff am: 13.01.2025]
3. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:139-56.
4. Zhang K, Qiu J, Yang W, Ma K, Li L, Xie H, et al. Clinical characteristics and risk factors for survival in affected offspring of von Hippel-Lindau disease patients. *J Med Genet*. 2021;59(10):951-6.
5. van Leeuwen R, Ahmad S, van Nesselrooij B. Von Hippel-Lindau Syndrome. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors *GeneReviews*® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024 [Internet]. 2000. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>. [Zugriff am: 13.01.2025]
6. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *Embo j*. 2012;31(11):2448-60.
7. Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, et al. Recruitment of HIF-1alpha and HIF-2alpha to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2alpha promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell*. 2006;10(5):413-23.
8. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. Von-Hippel-Lindau-Syndrom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/kge/patienten-ambulanz/unsere-schwerpunkte/von-hippel-lindau-syndrom>. [Zugriff am: 03.01.2025]
9. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-7.

10. Koster K-L, Rothermundt C, Binet I, Borovicka J, Bozinov O, Clerici T, et al. Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum. 2022.
11. Gläsker S, Neumann H, Koch C, Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau Disease. NBCI Bookshelf. Endotext [Internet]: Feingold K, Anawalt B, Blackman M; 2018.
12. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Kidney. In: Armin MB, (Hrsg.). AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.01.2025]
14. Klingler JH, Gläsker S, Bausch B, Urbach H, Krauss T, Jilg CA, et al. Hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment. Childs Nerv Syst. 2020;36(10):2537-52.
15. Gläsker S. Central nervous system manifestations in VHL: genetics, pathology and clinical phenotypic features. Fam Cancer. 2005;4(1):37-42.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. AWMF-Reg. 021-27. 2018. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-026>. [Zugriff am: 13.01.2025]
17. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. J Med Genet. 2017;54(1):11-8.
18. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.
19. Pavlovich CP, Walther M, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. J Urol. 2002;167(1):10-5.
20. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, Lyne JC, Rayford W, Venzon D, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. J Urol. 1999;161(5):1475-9.
21. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. Q J Med. 1990;77(283):1151-63.
22. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. J Med Genet. 1991;28(7):443-7.
23. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361(9374):2059-67.
24. Forschung Information Therapie (FIT). Online-Portal für Krebsprädispositionssyndrome (KPS). Von-Hippel-Lindau-Syndrom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebs-praedisposition.de/lexikon/von-hippel-lindau-syndrom/>. [Zugriff am: 13.01.2025]
25. Schmid S, Gillessen S, Binet I, Brändle M, Engeler D, Greiner J, et al. Management of von Hippel-Lindau Disease: An Interdisciplinary Review. Oncology Research and Treatment. 2014;37(12):761-71.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-

- Registernummer: 043-017OL - September. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf). [Zugriff am: 27.12.2024]
27. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998;160(4):1248-54.
  28. VHL Alliance (VHLA). VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. 2020. Verfügbar unter: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/forms/vhla-active-surveillance-guidelines.pdf>. [Zugriff am: 13.01.2025]
  29. Carrion DM, Linares-Espinós E, Ríos González E, Bazán AA, Alvarez-Maestro M, Martinez-Pineiro L. Invasive management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Cent European J Urol.* 2020;73(2):167-72.
  30. Hwang JJ, Uchio EM, Pavlovich CP, Pautler SE, Libutti SK, Linehan WM, et al. Surgical management of multi-organ visceral tumors in patients with von Hippel-Lindau disease: a single stage approach. *J Urol.* 2003;169(3):895-8.
  31. Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, Ples R, Rocher L, Richard S, et al. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. *Urology.* 2007;70(3):435-9.
  32. Best SL, Park SK, Youssef RF, Olweny EO, Tan YK, Trimmer C, et al. Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol.* 2012;187(4):1183-9.
  33. Park BK, Kim CK, Park SY, Shen SH. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes. *Acta Radiol.* 2013;54(4):418-27.
  34. Maher ER, Adlard J, Barwell J, Brady AF, Brennan P, Cook J, et al. Evaluation of tumour surveillance protocols and outcomes in von Hippel-Lindau disease in a national health service. *Br J Cancer.* 2022;126(9):1339-45.
  35. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, Neumann HPH, Gläsker S. Treatment of Intramedullary Hemangioblastomas, with Special Attention to von Hippel-Lindau Disease. *Neurosurgery.* 2003;53(6):1306-14.
  36. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, Asthagiri AR, Wu T, Bakhtian KD, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Journal of Neurosurgery JNS.* 2014;120(5):1055-62.
  37. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V, Zelante L, D'Angelo VA, D'Agruma L. Hemangioblastomas of Central Nervous System: Molecular Genetic Analysis and Clinical Management. *Neurosurgery.* 2005;56(6):1215-21.
  38. Laks S, van Leeuwaarde R, Patel D, Keutgen XM, Hammel P, Nilubol N, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Cancer.* 2022;128(3):435-46.
  39. Krauss T, Ferrara AM, Links TP, Wellner U, Bancos I, Kvachenyuk A, et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer.* 2018;25(9):783-93.
  40. O'Toole SM, Sahdev A, Bhattacharya S, Feakins R, Gevers EF, Drake WM. Paediatric pancreatic neuroendocrine tumours in von Hippel-Lindau disease. *Endocrine-Related Cancer.* 2018;25(9):L43-L7.

41. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*. 2001;165(3):777-81.
42. Walther MM, Choyke PL, Weiss G, Manolatos C, Long J, Reiter R, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 2):913-6.
43. Grubb RL, 3rd, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM, Walther MM. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(5):248-55.
44. Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD, Sudarshan S, Choyke PL, Linehan WM, et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol*. 2008;179(1):67-70.
45. Gupta GN, Boris R, Chung P, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for tumors greater than 4 cm and high nephrometry score: feasibility, renal functional, and oncological outcomes with minimum 1 year follow-up. *Urol Oncol*. 2013;31(1):51-6.
46. Dornbos D, 3rd, Kim HJ, Butman JA, Lonser RR. Review of the Neurological Implications of von Hippel-Lindau Disease. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):620-7.
47. Feletti A, Anglani M, Scarpa B, Schiavi F, Boaretto F, Zovato S, et al. Von Hippel-Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):1011-20.
48. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2036-46.
49. Merck Sharp & Dohme LLC. Highlights of Prescribing Information. WELIREG® (belzutifan) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2021. Revised: December. 2023.
50. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024.
51. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*. 1991;337(8749):1052-4.
52. Binderup ML, Galanakis M, Budtz-Jorgensen E, Kosteljanetz M, Luise Bisgaard M. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(3):301-7.
53. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Lebendgeborene nach Geschlecht. Stand: 3. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-geschlecht.html>. [Zugriff am: 21.01.2025]
54. Binderup MLM. von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Dan Med J*. 2018;65(3).
55. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
56. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbank GENESIS-Online Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvariante 6. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/details>. [Zugriff am: 21.01.2025]
57. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.

58. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F, Sekula P, Jilg CA, Leiber C, et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):235.
59. Sundaram M, Signorovitch J, Song Y. Prevalence, Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Economic Burden of Von Hippel-Lindau Disease-associated Renal Cell Carcinoma, Central Nervous System Hemangioblastomas, and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 2021.
60. MSD Sharp & Dohme GmbH. MSD data on file – Epidemiology Estimates for VHL. 2025.
61. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html). [Zugriff am: 25.01.2025]
62. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. 2023. Verfügbar unter:  
[https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung\\_forschung/jahresberichte/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung_forschung/jahresberichte/index.htm). [Zugriff am: 21.01.2025]
63. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021. 2023. Verfügbar unter:  
<https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>. [Zugriff am: 21.01.2025]
64. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin gGmbH (KKRBB). Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018. 2020. Verfügbar unter:  
<https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>. [Zugriff am: 21.01.2025]
65. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht des Krebsregisters Sachsen 2013–2022. Stand: Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/berichte.html>. [Zugriff am: 21.01.2025]
66. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. Krebs in Sachsen-Anhalt. Diagnosejahre 2020–2021. Datenstand: 27.12.2023. 2024. Verfügbar unter: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/qualitaetsberichte>. [Zugriff am: 21.01.2025]
67. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom – Survival. Stand: 03. Januar 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf). [Zugriff am: 21.01.2025]
68. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2024. Verfügbar unter:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf). [Zugriff am: 21.01.2025]
69. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 20. Dezember 2024. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. [Zugriff am: 21.01.2025]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Belzutifan	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	120 mg einmal am Tag (drei 40 mg Filmtabletten), oral, kontinuierlich <sup>a</sup>	365	1 Tag	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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	Nach Bedarf/patientenindividuell			
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Die Behandlung mit Belzutifan sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine unzumutbare Toxizität auftritt [1]</p> <p>pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

#### **Belzutifan**

Gemäß der Fachinformation ist Belzutifan (WELIREG<sup>®</sup>) als Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet

sind. Belzutifan (WELIREG<sup>®</sup>) wird in einer Dosierung von 120 mg (drei 40 mg Filmtabletten) einmal täglich, jeden Tag zur gleichen Zeit, oral verabreicht. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich [1]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Für die Therapie mit Belzutifan wird keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Die Berechnung bezieht sich daher auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

### **Angaben zum Behandlungsmodus der zVT**

#### ***Beobachtendes Abwarten***

Die Maßnahmen sowie deren Häufigkeit im Rahmen der zVT beobachtendes Abwarten werden patientenindividuell dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patient:innen angepasst. Die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Beispiele für therapeutische Maßnahmen können teilweise ebenfalls begleitend zur Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Unterstützende therapeutische Maßnahmen im Rahmen der zVT, die über die Maßnahmen im Rahmen der Behandlung mit Belzutifan hinausgehen, sind nicht klar definierbar und die genannten Beispiele stellen keine vollständige Auflistung dar. 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. Die zur Zielerreichung notwendigen Maßnahmen richten sich nach den betroffenen Organen und beinhalten häufig eine umfassende lebenslange Überwachung [2-4]. So wird bei VHL-Patient:innen jährlich die Durchführung einer Anamnese mit klinischer Untersuchung inklusive Betrachtung der Vitalzeichen und Laboruntersuchung (Blutbild, klinische Chemie, inklusive Metanephrine) empfohlen. Des Weiteren werden zerebrale und spinale MRT-Untersuchungen, MRT-Untersuchungen des Abdomens und des inneren Gehörgangs empfohlen sowie die Kontrolle des Augenhintergrunds und der Gehörfunktion [5, 6]. Neben den genannten Überwachungsmaßnahmen können patientenindividuell weitere, tumorspezifische Behandlungen durchgeführt werden. So können Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC bei kleinen Nierentumoren in Abhängigkeit ihres Allgemeinzustandes und Lokalisation und Größe des Tumors Kryo- und Radiofrequenzablation angeboten werden [5, 7, 8] und auch für Patient:innen mit VHL-assoziiertem pNET, für welche lokale Eingriffe ungeeignet sind, kann in Abhängigkeit des Risikoprofils der Läsion eine Radiofrequenzablation oder Ethanolinjektion durchgeführt werden [9].

Da beobachtendes Abwarten patientenindividuell bestimmt wird, sind Angaben zur Häufigkeit von therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen von beobachtendem Abwarten angewendet werden, schwierig.

Kommt es bei den Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC, Hämangioblastomen des ZNS oder pNET zum weiteren Tumorwachstum, können zusätzliche Behandlungen wie Operationen, Chemotherapien und Bestrahlungen oder systemische Therapien sowie Kombinationen der genannten Optionen notwendig werden.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belzutifan	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	365	120 mg, entspricht 3 Filmtabletten à 40 mg	365 x 3 Filmtabletten à 40 mg, Gesamtverbrauch = 1.095 Filmtabletten à 40 mg <b>Jahresdurchschnittsverbrauch = 43.800 mg</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC,	Nach Bedarf/patientenindividuell		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind			
pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren auf den in der Fachinformation empfohlenen Angaben zur Dosierung [1] und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr. Es handelt sich dabei um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie (365 Tage).

### Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

#### *Belzutifan*

Entsprechend der Fachinformation von Belzutifan (WELIREG®) wird eine Dosierung von 120 mg empfohlen, verabreicht als einmal täglich 3 Filmtabletten à 40 mg. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen [1]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient:in 43.800 mg. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 1.095 Filmtabletten à 40 mg benötigt.

### Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### *Beobachtendes Abwarten*

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, sind die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen von beobachtendem Abwarten patientenindividuell. Angaben zum Verbrauch können daher nur schwer beziffert werden.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Belzutifan	WELIREG 40 mg Filmtabletten 90 Stück: Taxe-VK = 14.983,45 €	13.966,68 € <sup>a</sup> (1,77 € <sup>b</sup> ; 1.015,00 € <sup>c</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe- VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. Februar 2025		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und

beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 01. Februar 2025. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Packung
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belzutifan	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben in Tabelle 3-18 basieren auf der aktuellen Fachinformation [1]. Für die zVT beobachtendes Abwarten fallen die zusätzlichen GKV-Kosten patientenindividuell an. Eine genaue Auflistung ist nicht möglich. Daher werden keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Belzutifan	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind		

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Belzutifan	Erwachsene mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	169.927,94 €	Keine	Keine	169.927,94 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: [10]					

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Belzutifan somit jährliche Behandlungskosten in Höhe von 169.927,94 €.

Für die zVT beobachtendes Abwarten sind die Behandlungskosten patientenindividuell unterschiedlich. Kommt es bei den VHL-Erkrankten zu weiterem Tumorwachstum, können aus GKV-Perspektive zusätzliche, erhebliche Kosten für die damit verbundene Behandlung entstehen, welche ebenfalls patientenindividuell variieren.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden*

*Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Belzutifan (WELIREG®) ist in Europa als Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 76-967 Patient:innen geschätzt, die mit Belzutifan behandelt werden können.

Für die Patient:innen, die prinzipiell für die Behandlung mit Belzutifan infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patient:innen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist Belzutifan nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation [1]) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient:innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Belzutifan erhalten können.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Belzutifan ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Belzutifan und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patient:innen mit Belzutifan behandelt werden.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient:in von Belzutifan nicht verändern werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus diente die Fachinformation von Belzutifan (WELIREG®) [1].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Februar 2025) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.

3. Pavlovich CP, Walther M, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol*. 2002;167(1):10-5.
4. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, Lyne JC, Rayford W, Venzon D, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol*. 1999;161(5):1475-9.
5. Koster K-L, Rothermundt C, Binet I, Borovicka J, Bozinov O, Clerici T, et al. Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*. 2022.
6. VHL Alliance (VHLA). VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. 2020. Verfügbar unter: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/forms/vhla-active-surveillance-guidelines.pdf>. [Zugriff am: 13.01.2025]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.01.2025]
8. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL - September. 2024. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version 5/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version 5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf). [Zugriff am: 27.12.2024]
9. Laks S, van Leeuwaarde R, Patel D, Keutgen XM, Hammel P, Nilubol N, et al. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel–Lindau disease. *Cancer*. 2022;128(3):435-46.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Jahrestherapiekosten VHL-Syndrom. 2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet**

##### ***Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) assoziierte Tumoren***

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 [1].

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

##### *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.

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt 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.

**Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals**

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

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an die Behandlungsdauer**

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

**Zulassungsstudie LITESPARK-004**

Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer unzumutbaren Toxizität fortgesetzt.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit WELIREG® insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

**Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen*****Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen***

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

***Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen******Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen Es liegen keine Daten vor.

***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

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.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Nierenerkrankung, ist nicht erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin  $\leq$  oberer Normwert [*Upper Limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]  $>$  ULN oder Gesamtbilirubin  $>$  1 bis 1,5 x ULN und beliebiger AST) oder mittelschwerer (Gesamtbilirubin im Bereich von  $>$  1,5 x ULN und  $\leq$  3 x ULN und beliebiger AST oder Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Belzutifan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

#### *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten - Zulassungsstudie LITESPARK-004*

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, bei denen Anzeichen einer metastasierten Erkrankung (entweder RCC oder andere mit dem VHL-Syndrom assoziierte Tumoren) vorlagen, bei denen ein sofortiger chirurgischer Eingriff zur Tumorbehandlung erforderlich war, bei denen innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor Gabe des Studienmedikaments ein größeres kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten war oder bei denen eine vorherige systemische Behandlung von mit dem VHL-Syndrom assoziierten RCC durchgeführt wurde.

#### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen**

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung mit Belzutifan. Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist die Gabe von Belzutifan gegebenenfalls zu unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

#### **Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

*In vitro* und pharmakogenomische Studien zeigen, dass Belzutifan durch UGT2B17 und CYP2C19 metabolisiert wird und dass Belzutifan CYP3A4 konzentrationsabhängig induziert.

### *Wirkung von Belzutifan auf andere Arzneimittel*

Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit CYP3A4-Substraten, einschließlich hormoneller Kontrazeptiva, verringert die Konzentrationen von CYP3A4-Substraten, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann. Das Ausmaß dieser Verringerung kann bei Patienten, die langsame duale UGT2B17- und CYP2C19-Metabolisierer sind, stärker ausgeprägt sein. Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten, bei denen eine minimale Konzentrationsabnahme zum Therapieversagen des Substrats führen kann, sollte vermieden werden. Wenn sich die gleichzeitige Gabe nicht vermeiden lässt, ist die Dosis des empfindlichen CYP3A4-Substrats gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit hormonellen Kontrazeptiva kann zu einem Versagen der Empfängnisverhütung oder vermehrten Durchbruchblutungen führen. 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.

In einer klinischen Studie führte die wiederholte Gabe von täglich 120 mg Belzutifan zu einer 40%igen Verringerung der Midazolam Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC), ein Effekt, der mit einem schwachen CYP3A4-Induktor übereinstimmt. Belzutifan kann bei Patienten mit höherer Belzutifan-Plasmaexposition eine moderate CYP3A4-Induktion zeigen.

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist bei klinisch relevanten Expositionen durch Belzutifan eine Hemmung von MATE-2K zu erwarten und eine Hemmung von MATE1 kann nicht ausgeschlossen werden.

Belzutifan ist *in vitro* ein CYP2B6- und CYP2C8-Induktor. *In-vivo*-Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung mit Belzutifan kann zu einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentration empfindlicher CYP2B6- und/oder CYP2C8-Substrate führen.

### *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Belzutifan*

Die gleichzeitige Gabe von Belzutifan mit UGT2B17- oder CYP2C19-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Belzutifan, was die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen von Belzutifan erhöhen kann. Patienten sind auf Anämie und Hypoxie zu überwachen und die Dosis von Belzutifan ist, wie empfohlen, zu reduzieren.

Die Auswirkungen starker CYP2C19-Induktoren auf die Belzutifan-Exposition wurden noch nicht untersucht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind [2].

#### **Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

#### **Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports[PSURs])***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107<sup>c</sup> Absatz<sup>7</sup> der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID**

#### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul<sup>o</sup>1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WELIREG<sup>®</sup> in den Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patientinnen im gebärfähigen Alter, die WELIREG<sup>®</sup> 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.

#### **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Da WELIREG<sup>®</sup> unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen ist und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-22: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zu bestätigen, muss der MAH die endgültigen Ergebnisse der laufenden Studie MK-6482-004 vorlegen, eine offene einarmige Phase-II-Studie zur weiteren Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan zur Behandlung des mit dem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Nierenzellkarzinoms.	Q1 2027
Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit von Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, zu bestätigen, muss der MAH Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von mindestens 64 Patienten mit einer mindestens 24-monatigen Nachbeobachtung der Kohorte B1 für die laufende Studie MK-6482-015 vorlegen, eine unkontrollierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belzutifan bei Patienten mit dem von Hippel-Lindau-Syndrom assoziierten Tumoren, die mindestens einen messbaren RCC-, pNET- oder Phäochromozytom/Paragangliom-Tumor (PPGL) aufweisen.	Q1 2027
pNET: Neuroendokriner Pankreastumor; PPGL: Phäochromozytom/Paragangliom-Tumor; RCC: Nierenzellkarzinom; ZNS: Zentralnervensystem.	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend in Tabelle 3-23 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-23: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<b>ZNS-Blutungen bei Patienten mit VHL-Syndrom assoziierten Hämangioblastomen des ZNS</b>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4. und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)</li> <li>• Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben der Meldung von Nebenwirkung und Signalerkennung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
<b>Embryofetale Toxizität</b>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3, 4.4., 4.5 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)</li> <li>• Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenkarte zur sicheren Anwendung</li> <li>• Leitfaden für Angehörige der Heilberufe</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben der Meldung von Nebenwirkung und Signalerkennung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
<b>Langzeitdaten zur Arzneimittelsicherheit</b>	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben der Meldung von Nebenwirkung und Signalerkennung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
Quelle: [3] VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Dosierung

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

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

#### Versäumte Dosis

Wurde die Einnahme einer Dosis WELIREG<sup>®</sup> versäumt, kann diese am gleichen Tag so bald wie möglich nachgeholt werden. Am nächsten Tag sollte die reguläre Tagesdosis wieder aufgenommen werden. Es sollten keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die vergessene Dosis nachzuholen.

Falls nach der Einnahme von WELIREG<sup>®</sup> erbrochen wird, sollte keine erneute Einnahme erfolgen, sondern die nächste Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

#### Dosisanpassung

Die Anpassung der Dosis von WELIREG<sup>®</sup> bei Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-24 zusammengefasst.

Tabelle 3-24: Empfehlungen zur Dosisanpassung

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
Anämie	Grad 3 (Hämoglobin < 8 g/dl; < 4,9 mmol/l; < 80 g/l; Transfusion erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung bis Besserung auf ≤ Grad 2 unterbrechen.</li> <li>• Dann Behandlung mit gleicher oder reduzierter Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen; je nach Schwere und Andauern der Anämie ein Absetzen der Behandlung in Betracht ziehen.</li> </ul>
	Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen oder dringendes Eingreifen erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung bis Besserung auf ≤ Grad 2 unterbrechen.</li> <li>• Dann Behandlung mit reduzierter Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen</li> </ul>

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
		oder bei erneutem Auftreten von Grad 4 dauerhaft absetzen.
Hypoxie	Grad 3 Asymptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter < 88 % oder Pa O <sub>2</sub> ≤ 55 mmHg])	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es besteht die Option die Behandlung fortzusetzen oder bis Besserung auf ≤ Grad 2 zu unterbrechen.</li> <li>Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.</li> </ul>
	Grad 3 Symptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter < 88 % oder Pa O <sub>2</sub> ≤ 55 mmHg])	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung bis Besserung auf ≤ Grad 2 unterbrechen.</li> <li>Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.</li> </ul>
	Grad 4 (lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atemwege; dringliche Intervention [z. B. Tracheotomie oder Intubation] erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Andere Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung bis Besserung auf ≤ Grad 2 unterbrechen.</li> <li>Je nach Schwere und Andauern der Nebenwirkungen kann ein Fortsetzen der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) in Betracht gezogen werden.</li> <li>Behandlung bei erneutem Auftreten von Grad 3 dauerhaft absetzen.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung dauerhaft absetzen.</li> </ul>

\*Basierend auf *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 5.0*

### Art der Anwendung

WELIREG<sup>®</sup> ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da nicht bekannt ist, ob dies die Resorption von Belzutifan beeinflusst.

### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft bei Patientinnen mit VHL-Syndrom assoziierten Tumoren.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Anämie***

Bei Patienten, die in klinischen Studien Belzutifan erhielten, wurde über Anämie berichtet. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf Anämie überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine Anämie Grad 3 auftritt, sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen werden und die Patienten sollten gemäß der üblichen medizinischen Praxis behandelt werden, einschließlich der Gabe von Erythropoese-stimulierenden Mitteln (*Erythropoiesis-Stimulating-Agents*, ESA), bis eine Besserung auf  $\leq$  Grad 2 erfolgt ist (weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen für ESAs). Bei wiederkehrender Anämie Grad 3 sollte die Behandlung mit Belzutifan abgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen eine Anämie Grad 4 auftritt, sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen und bei wiederkehrender Anämie Grad 4 dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Hypoxie***

Bei Patienten, die in klinischen Studien Belzutifan erhielten, wurde über Hypoxie berichtet. Die Sauerstoffsättigung der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mittels Pulsoximetrie überwacht werden. Bei asymptomatischer Hypoxie Grad 3 sollten Sauerstoffzufuhr und die Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Wurde die Behandlung unterbrochen, sollte die Behandlung mit Belzutifan mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Bei Patienten mit symptomatischer Hypoxie Grad 3 sollte die Behandlung mit Belzutifan unterbrochen, die Hypoxie behandelt und die Behandlung mit Belzutifan mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden. Wenn die symptomatische Hypoxie weiterhin auftritt, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei Hypoxie Grad 4 sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Embryofetale Toxizität: Frauen im gebärfähigen Alter***

Belzutifan kann beim Menschen embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Aufgrund des potenziellen Risikos für den Fötus müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Belzutifan und mindesten 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

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

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

### ***Informationen zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels - Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

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 sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

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.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Belzutifan bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

### ***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.

### ***Stillzeit***

Es liegen keine Daten von Belzutifan oder seinen Metaboliten zu einem Übergang in die Muttermilch, deren Auswirkungen auf das gestillte Kind oder auf die Milchproduktion vor. Aufgrund des Potenzials von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern wird Frauen geraten, während der Behandlung mit Belzutifan und für mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

### ***Fertilität***

Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann Belzutifan die Fertilität bei zeugungsfähigen Männern und gebärfähigen Frauen beeinträchtigen. Patienten sollten auf dieses potenzielle Risiko hingewiesen werden. Die Reversibilität der Auswirkungen auf die Fertilität ist unbekannt.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Belzutifan hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme von Belzutifan können Schwindel und Ermüdung/Fatigue auftreten.

Den Patienten ist anzuraten, kein Auto zu fahren und keine Maschinen zu bedienen, bis sie sich gewiss sind, dass die Belzutifan-Therapie dies nicht negativ beeinflusst.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) WELIREG®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) WELIREG® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) WELIREG® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) WELIREG® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR (Anhang II): WELIREG®. Stand der Information: Februar. 2025.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): WELIREG®. Stand der Information: v1.0. 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung auf Anämie	Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf Anämie überwacht werden (Abschnitt 4.4, S. 5)	Nein
2	Durchführung der Pulsoximetrie	Die Sauerstoffsättigung der Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mittels Pulsoximetrie überwacht werden (Abschnitt 4.4, S. 5)	Nein
3	Sauerstoffgabe	Bei asymptomatischer Hypoxie Grad 3 sollten Sauerstoffzufuhr und die Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden (Abschnitt 4.4, S. 5)	Nein

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Durchführung eines Schwangerschaftstests	Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belzutifan ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (Abschnitt 4.4, S. 5)	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation mit Stand Februar 2025 [1] sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Belzutifan (WELIREG®) erforderlich sind.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG<sup>®</sup> (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen*

*Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	LITE-SPARK 001	NCT-02974738 [1]	Laufend	LDFD: 09. Mai 2018	Nein	[2]	120	0
2	LITE-SPARK 004	NCT-03401788 [3]	Laufend	LDFD: 29. März 2019	Ja	[4]	61	0
3	LITE-SPARK 005	NCT-04195750 [5]	Laufend	LPI: 19. Januar 2022	Nein	[6]	746	28
4	LITE-SPARK 013	NCT-04489771 [7]	Laufend	LPI: 19. November 2021	Nein	[8]	154	0
5	LITE-SPARK 015-B1	NCT-04924075 [9]	Laufend	LDFD: 25 Mai 2023	Nein	[10]	23	0
<b>Gesamt</b>							<b>1.104</b>	<b>28</b>
<b>In Prozent (%)</b>								<b>2,5 %</b>
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
LDFD: Last Date of First Dose; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; SAS: Statistical Analysis Software								

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. ClinicalTrials.gov. NCT02974738 - Titel: A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) Tablets In Patients With Advanced Solid Tumors (MK-6482-001). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974738>. [Zugriff am: 04.03.2025]
2. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark001: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
3. ClinicalTrials.gov. NCT03401788 - Titel: An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of Von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401788>. [Zugriff am: 03.02.2025]
4. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark004: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
5. ClinicalTrials.gov. NCT04195750 - Titel: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>. [Zugriff am: 03.02.2025]
6. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark005: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
7. ClinicalTrials.gov. NCT04489771 - Titel: A Study of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-013). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04489771>. [Zugriff am: 03.02.2025]
8. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark013: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
9. ClinicalTrials.gov. NCT04924075 - Titel: A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482, Formerly PT2977) Monotherapy in Participants With Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma (PPGL), Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET), Von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Advanced Solid Tumors With HIF-2 $\alpha$  Related Genetic Alterations. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04924075>. [Zugriff am: 03.02.2025]
10. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark015: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.