

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Belzutifan (WELIREG®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4 A**

*Monotherapie zur Behandlung des VHL-Syndroms bei  
Erwachsenen, die eine Therapie für RCC,  
Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und  
für die lokale Therapien ungeeignet sind*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	35
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	35
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT .....	57
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	62
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	64
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	65
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	65
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	66
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	66
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	69
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	74
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen .....	78
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen.....	80
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	81
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	81
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	93
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.3.3.2.1	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.3.3.2.2	Zeit bis zum ersten operativen Eingriff – weitere Untersuchungen.....	106
4.3.2.3.3.2.3	Metastasen – weitere Untersuchungen .....	113
4.3.2.3.3.2.4	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.3.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen.....	119

4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen .....	121
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – weitere Untersuchungen .....	134
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	137
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	159
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	161
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	166
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	167
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	167
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	167
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	167
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	168
4.6	Referenzliste .....	170
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>174</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>177</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>179</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>		<b>181</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>193</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>205</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>		<b>217</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004 .....	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	25
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	27
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der LITESPARK 004..	36
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	63
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	64
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	66

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	66
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	67
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	68
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	71
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	71
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	75
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen .....	76
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen .....	80
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	82
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	85
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	85
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen .....	88
Tabelle 4-39: Übersicht zu den Datenschnitten für LITESPARK 004 .....	90
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen .....	92
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	93
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	94
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen.....	95

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-47: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen .....	97
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben und die Progressionsfreie Überlebensrate für RCC der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-50: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-52: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	102
Tabell 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-54: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum ersten operativen Eingriff – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	107
Tabelle 4-57: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen .....	109
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-60: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-61: Anzahl der operativen Eingriffe während der Behandlung der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	111

Tabelle 4-62: Anzahl der operativen Eingriffe während der Nachbeobachtungszeit der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	111
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Metastasen – weitere Untersuchungen ...	113
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Metastasen der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	114
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Metastasen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen .....	114
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen .....	115
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen .....	116
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen .....	116
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen .....	118
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen .....	119
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie LITESPARK 004– weitere Untersuchungen .....	120
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	122
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	130
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	131
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	133

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – weitere Untersuchungen .....	134
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen ....	135
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	136
Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie LITESPARK 004 .....	137
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	140
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	141
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	142
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für pNET der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	143
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	144
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	145
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	146
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen .....	153
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LITESPARK 004.....	194
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VHL Natural History Study.....	200
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	206

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC (IRC) der Studie LITESPARK 004.....	98
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) der Studie LITESPARK 004.....	101
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS (IRC) der Studie LITESPARK 004.....	103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET (IRC) der Studie LITESPARK 004 .....	105
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004.....	108
Abbildung 8: Verteilung der durchgeführten operativen Eingriffe auf patientenindividueller Basis der Studie LITESPARK 004 .....	112
Abbildung 9: Flow-Chart der Studie LITESPARK 004 .....	199

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Coronavirus Disease
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECI	Events of Clinical Interest (unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HB	Hämangioblastom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	Intention-To-Treat
kA	Keine Angabe
KI/CI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
NCI	National Cancer Institute
NDI	National Death Index
NE	Not estimable (nicht berechenbar)
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
NSS	Nephron-Sparing Surgery (organerhaltende Nierenteilresektion)
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PPGL	Phäochromozytom und Paragangliom
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VerfO	Verfahrensordnung
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS/CNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen 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.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer historischen, deskriptiven Gegenüberstellung zwischen den Ergebnissen einer einarmigen Zulassungsstudie und einer retrospektiven Datenerhebung (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für das zu bewertende Arzneimittel in der vorliegenden Indikation keine Daten vor.

### Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie LITESPARK 004 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird zudem eine deskriptive Gegenüberstellung mit den Ergebnissen einer retrospektiven Datenerhebung (von Hippel-Lindau [VHL] Natural History Study) herangezogen, welche auch Teil des Zulassungsverfahrens bei der EMA war.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach weiteren Untersuchungen gesucht. Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Belzutifan mit der vom G-BA definierten zVT (beobachtendes Abwarten) darstellen. Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde anschließend für das zu bewertende Arzneimittel ohne Einschränkung bezüglich des Studientyps gesucht. Zur Selektion wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Prüflintervention bzw. Vergleichsintervention, der patientenrelevanten Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps und Publikationstyps herangezogen.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studie werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten einarmigen Studien wird im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Die Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte der einarmigen Studie LITESPARK 004 erfolgen ausschließlich deskriptiv. Ebenso wird auch der Vergleich mit den Ergebnissen der VHL Natural History Study mittels einer deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse dargestellt, sofern diese auf Endpunktebene methodisch sinnvoll durchführbar ist.

Zur Bestimmung möglicher Subgruppeneffekte werden ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Objektive Ansprechrate auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

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

Bei der Studie LITESPARK 004 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan bei

erwachsenen Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren (RCC, Hämangioblastom des ZNS oder pNET).

Bei der VHL Natural History Study handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Datenbankstudie, um Patient:innen mit bestätigter VHL-Diagnose und mindestens einem soliden Nierentumor unter Routinebedingungen (beobachtendes Abwarten) zu untersuchen.

Die Studie LITESPARK 004 liefert für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben. Für die LITESPARK 004 liegen Ergebnisse von fünf Datenschnitten vor (Interimsanalyse 1: 01. Juni 2020, Interimsanalyse 2: 15. Juli 2021, Interimsanalyse 3: 01. April 2022, Interimsanalyse 4: 03. April 2023, Interimsanalyse 5: 01. April 2024). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der aktuelle Datenschnitt vom 01. April 2024 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie LITESPARK 004 zusammengefasst, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004

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

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan 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, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie im Folgenden dargestellt.

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

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

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

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

### **Morbidität**

#### ***Progressionsfreies Überleben***

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

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

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

#### ***Zeit bis zum ersten operativen Eingriff***

In der Studie LITESPARK 004 sind RCC-assoziierte operative Eingriffe bei 16 Patient:innen (26,2 %) aufgetreten. Diese Anzahl ist im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und der

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

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

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

### ***Metastasen***

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

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

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

### ***Objektive Ansprechrate***

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

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

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

## Nebenwirkungen

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

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

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

## Gesamtfazit

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

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

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

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

Das bei Patient:innen in der Studie LITESPARK 004 beobachtete Sicherheitsprofil von Belzutifan ist insbesondere hinsichtlich der Behandlung über mehrere Jahre hinweg

überschaubar. Es stimmt in der Gesamtschau mit dem aus anderen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Belzutifan überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

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

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

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich zur zVT bei Erwachsenen 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 [1].

### Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstzulassung von Belzutifan 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.

## Intervention

Für die 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 beträgt die empfohlene Dosis von Belzutifan einmal täglich 120 mg, die als Tabletten (3 × 40 mg) oral verabreicht wird. Die Patient:innen sollten mit Belzutifan (WELIREG®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden [1].

## Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen zweier Beratungsanforderungen 2021-B-020 und 2024-B-039 beobachtendes Abwarten als zVT 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, fest [2, 3].

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].

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer weiteren Anpassung der ursprünglich geplanten Anwendungsgebiete zu „WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind“. Die Anpassung des Anwendungsgebietes hat keine relevanten Implikationen auf die zu bewertende Population und die zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt beobachtendes Abwarten für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT [2, 3].

## Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für das zu bewertende Arzneimittel in der vorliegenden Indikation keine Daten vor. Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer

Verbesserung der Lebensqualität“ [4]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [5].

### Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer einarmigen Studie sowie einer Gegenüberstellung der Ergebnisse mit denjenigen einer retrospektiven Datenerhebung zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

#### Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Die Prüfintervention ist Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral eingenommen werden muss [1].

Der G-BA legte im Rahmen zweier Beratungsanforderungen 2021-B-020 und 2024-B-039 beobachtendes Abwarten als zVT 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, fest [2, 3].

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].

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer weiteren Anpassung der ursprünglich geplanten Anwendungsgebiete zu „WELIREG ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind“. Die Anpassung des Anwendungsgebietes hat keine relevanten Implikationen auf die zu bewertende Population und die zVT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt beobachtendes Abwarten für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT [2, 3].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für das zu bewertende Arzneimittel in der vorliegenden Indikation keine Daten vor.

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Belzutifan (WELIREG®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird [1].

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird zunächst eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	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 E1

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Prüfintervention	Belzutifan (WELIREG®) einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral [1]	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität<sup>a</sup></li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E6 Studiendauer / Studientyp	Keine Einschränkungen	
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

Falls keine RCT für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT identifiziert wird, wird anschließend eine Suche ohne Eingrenzung auf RCT durchgeführt, um bei der Selektion die bestmögliche Evidenz identifizieren zu können.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	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 E1
E2 Prüflintervention	Belzutifan (WELIREG®) einmal täglich 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) oral	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität<sup>a</sup></li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studientyp	Keine Einschränkung auf RCT	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien
E6 Studiendauer / Studientyp	Keine Einschränkungen	
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>b</sup>
<p>a: Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>mg: Milligramm; PD-Studie: Pharmakodynamik-Studie; PK-Studie: Pharmakokinetik-Studie; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie für einen direkten Vergleich existiert, wird für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens zudem eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Zulassungsstudie von Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet mit denjenigen einer retrospektiven Datenerhebung (VHL Natural History Study) vorgenommen. Die VHL Natural History Study wurde auch als Vergleich der Wirksamkeitsdaten im Rahmen des Zulassungsverfahrens herangezogen.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suchen in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des

Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche gegebenenfalls identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien, sofern identifiziert, werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

#### **Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

#### **Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Da zur Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich einarmige Studien herangezogen werden, wird auf eine Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F verzichtet.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis 14)

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die einarmige Studie LITESPARK 004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Belzutifan) identifiziert. Darüber hinaus wird eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie mit der zVT (beobachtendes Abwarten) eingeschlossen, die eine deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen ermöglicht. Die Patientencharakteristika der beiden eingeschlossenen Studien LITESPARK 004 und VHL Natural History Study werden in Tabelle 4-36 und Tabelle 4-38 dargestellt.

##### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens,

der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [4]. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [5].

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der LITESPARK 004

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Progressionsfreies Überleben</u></li> <li>• <u>Zeit bis zum ersten operativen Eingriff</u></li> <li>• <u>Metastasen</u></li> <li>• <u>Tumoransprechen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Objektive Ansprechrates</li> <li>– Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</li> </ul> </li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>a</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI)<sup>a</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwerwiegende ECI</li> <li>– Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Events of Clinical Interest; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [6]. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt [4, 5].

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Die genetische Prädisposition der VHL-Erkrankung verursacht bei den Patient:innen diverse Tumorerkrankungen, welche häufig auch gleichzeitig auftreten. Ziel der klinischen Behandlung von mit der VHL-Erkrankung assoziierten Neoplasien ist es, die Entwicklung von Fernmetastasen zu verhindern und/oder die lokale Morbidität zu begrenzen und gleichzeitig die normale Organfunktion sowie die Lebensqualität so weit wie möglich zu erhalten. Gemäß der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie ist zur adäquaten Beurteilung der Zielerreichung das Ansprechen der Tumoren auf die Systemtherapie in regelmäßigen Abständen, in der Regel mittels Bildgebung, zu überprüfen [7]. Im Falle eines Therapieversagens sind weitere Behandlungsmaßnahmen wie die Durchführung von operativen Eingriffen sowie gegebenenfalls die Beendigung der nicht mehr wirksamen Therapie notwendig; der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ermöglicht so die frühzeitige Anpassung der Therapie [7-10]. Darüber hinaus ist ein Progress der Erkrankung in der Regel mit einer Verschlechterung oder Intensivierung der bestehenden Symptome verbunden oder es treten neue Symptome auf. Diese Veränderungen werden durch das Wachstum des Tumors oder durch die Ausbreitung in angrenzende oder weiter entfernte Organe verursacht. Die effektive Tumorkontrolle bzw. die Verzögerung des Tumorwachstums ist somit für Patient:innen von großer Bedeutung: So kann einerseits die Zeitspanne ohne einer Folgetherapie wie operative Eingriffe, welche mit einem erheblichen Komplikationsrisiko verbunden sind, ausgedehnt werden und andererseits eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund der stärkeren Symptomatik verzögert werden. Die Erfassung des Progressionsfreien Überlebens gilt in onkologischen Studien als Standard [11] und auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sieht in einem längeren rezidivfreien Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen [12]. Die EMA bewertet das Progressionsfreie Überleben neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als einen klinisch relevanten und patientenrelevanten Endpunkt, was auf der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie beruht. Dies gilt auch in Abwesenheit einer dokumentierten Verlängerung des Gesamtüberlebens, falls keine Verkürzung des Gesamtüberlebens vorliegt [13].

Neben der physischen Belastung stellt sowohl der tatsächliche Nachweis einer Progression als auch die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine erhebliche psychosoziale Belastung für die Patient:innen dar [14, 15]. So leiden etwa ein Drittel aller Krebspatient:innen aufgrund der andauernden Angst vor einer Progression unter einer mentalen Erkrankung [14]. Diese Belastung kann gemildert werden, wenn ein Ansprechen des Tumors festgestellt wird oder eine möglichst langanhaltende Progressionsfreiheit erreicht wird.

Zusammenfassend führt die Progression des Tumors in der Regel zum Einsatz einer belastenden Folgetherapie sowie zu einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, weshalb der Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

### ***Zeit bis zum ersten operativen Eingriff***

Die klinische Behandlung von VHL-assoziierten Neoplasien umfasst zunächst eine aktive Überwachung, wobei sich die Indikation zum Beginn einer Therapie nach den für die betroffenen Organe spezifischen Schwellenwerten richtet [16]. Meist ist dabei die erste indizierte Therapie ein lokaler Eingriff. So wird für RCC eine Operation bei Tumoren mit einer Größe > 3 cm angestrebt, bei ZNS-Hämangioblastomen ist die chirurgische Entfernung bei symptomatischen oder schnell wachsenden Tumoren indiziert und bei Patient:innen mit pNET wird bei einer Tumorgöße von  $\geq 3$  cm oder bei schnellem Wachstum eine Operation empfohlen [17-23].

Operative Eingriffe gehen immer mit einem gewissen Risiko einher: So wurden beispielsweise bei 20-40 % der RCC-Patient:innen, bei welchen eine organerhaltende Nierenteilresektion (Nephron-Sparing Surgery, NSS) oder eine Ablation durchgeführt wurde, Komplikationen beobachtet [24]. Zu den häufigsten Komplikationen nach einer NSS bei Patient:innen mit VHL-assoziiertem RCC zählen Hämorrhagie (50 %), Harnverlust (30 %), ein retroperitoneales Hämatom (11 %), perioperative Hämodialyse (7 %) und Blutungen (7 %) [25, 26]. Zudem können in seltenen Fällen schwerere Komplikationen wie Nierenversagen bis hin zum Tod auftreten [26]. Bei Patient:innen mit einem VHL-assoziierten Hämangioblastom des ZNS traten bei 60 % der Operationen kurzfristige Komplikationen wie motorische/sensorische Störungen, eine Lähmung der Hirnnerven, aseptische Meningitis, Schwindel oder Polyurie auf. Bei 15 % der Patient:innen wurden die sensorischen Störungen oder die Lähmung der Hirnnerven über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum festgestellt [27]. Bei Patient:innen mit einem VHL-assoziierten pNET traten bei 23 % der Operationen kurzfristige Komplikationen wie Fisteln, Abszesse oder Cholangitis auf, langfristige Komplikationen wie Diabetes und/oder eine exokrine Pankreasinsuffizienz sogar bei 41 %, auch Todesfälle aufgrund von Komplikationen während der Operation wurden beobachtet [28].

Da es sich bei VHL um eine autosomal dominante Erbkrankheit handelt, sind die chirurgischen Eingriffe letztendlich nicht kurativ, sondern verzögern nur den Krankheitsverlauf und es können weiterhin neue, VHL-assoziierte Tumoren auftreten. So liegt die Re-Interventionsrate bei chirurgischen Verfahren zur Kontrolle des VHL-assoziierten RCC bei bis zu 84 %, was darauf hindeutet, dass bei einem Großteil der Patient:innen mehrere Eingriffe erforderlich sind. Mit zunehmender Anzahl an chirurgischen Eingriffen nehmen jedoch die chirurgischen Komplikationen zu und die Organfunktion ab [26]. Ein wiederholtes Operieren an der Niere erhöht zudem das Risiko für eine bleibende Beeinträchtigung der Nierenfunktion [29-32], wodurch die multiplen Eingriffe letztendlich zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen [26]. Eine internationale Befragung von VHL-Patient:innen ergab, dass die Operationen die krankheitsbedingte Müdigkeit verschlechtern und sich negativ auf die psychische Gesundheit und die Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen, auswirken. 47 % der Patient:innen sieht die Verringerung der Anzahl an Operationen als wichtigstes Behandlungsziel und 37 % wünschen sich eine Behandlung, welche die Notwendigkeit einer Operation hinauszögern kann. Zudem würden 73 % der befragten Patient:innen es vorziehen, eine Tablette einzunehmen, welche die Notwendigkeit einer

Operation hinauszögern könnte, anstatt lediglich das Tumorwachstum aktiv zu überwachen [33].

Die Notwendigkeit zur Durchführung einer Operation bedeutet somit nicht nur eine enorme psychische Belastung für den/die Patient:in, sondern stellt ein hohes Komplikationsrisiko bei jedem Eingriff dar, welches bei jeder weiteren Operation zunimmt. Eine Verringerung der Zeit bis zur Durchführung einer Operation ist somit als patientenrelevant zu betrachten.

### ***Metastasen***

Das Auftreten von Metastasen kennzeichnet einen Progress der Erkrankung der betrachteten Patientenpopulation, der systemischen Ausbreitung der Erkrankung und einer deutlichen Verschlechterung des Krankheitszustands. Je nach Lokalisation kann die Fernmetastase erhebliche Schmerzen oder Einschränkungen der Organfunktionen verursachen. Zudem geht die Metastasierung mit einer erheblichen Steigerung der Mortalität einher. So verursachte das metastasierte RCC etwa ein Drittel der Todesfälle bei Patient:innen mit VHL und bildet damit deren Haupttodesursache [34]. Am häufigsten finden sich RCC-bedingte Metastasen in der Lunge (45 %), gefolgt von Knochen (30 %), Lymphknoten (22 %) und der Leber (20 %) [35]. Metastasen ziehen zwangsläufig weitere medizinische Maßnahmen, wie beispielsweise Therapiewechsel oder operative Eingriffe, nach sich. Ausgewählten Patient:innen mit metastasiertem RCC kann eine lokale Metastastherapie angeboten werden. Obwohl sich mit der Einführung zielgerichteter systemischer Therapien die Überlebensraten verbessert haben, liegt das mediane Überleben weiterhin lediglich bei 2,5-3 Jahren [35] und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 17 % [36]. Bei Patient:innen mit metastasiertem pNET ist die Operation weiterhin der Goldstandard in der Behandlung, des Weiteren können auch hier zielgerichtete Therapien eingesetzt werden [37], die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 23 % [38]. Weiter haben Metastasen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen, beispielsweise berichten Patient:innen mit metastasiertem RCC von Müdigkeit (82 %), körperlicher Schwäche (65 %), Sorgen (65 %), Kurzatmigkeit (53 %) und Reizbarkeit (53 %) [39]. Darüber hinaus stellt die Diagnose von Metastasen eine starke psychische Belastung dar, da den Betroffenen bewusst wird, dass die Krankheit fortschreitet und Behandlungsalternativen weniger werden.

Eine Reduktion des Auftretens von Metastasen ist in hohem Maße patientenrelevant, da damit das Risiko für negative körperliche und psychosoziale Auswirkungen vermindert wird.

### ***Tumoransprechen***

Die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als Morbiditätsendpunkte für das Tumoransprechen dargestellt.

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Die Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 – betrachtet.

### ***Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (Events of Clinical Interest, ECI)***

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende ECI und Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

## **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**

### **Auswertungspopulationen der LITESPARK 004**

#### ***Efficacy Analysis Set Population***

Die Efficacy Analysis Population war präspezifiziert und ist definiert als alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und für die mindestens eine Tumoruntersuchung für RCC-Läsionen dokumentiert war. Die Efficacy Analysis Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

#### ***Safety Analysis Set Population***

Die Safety Analysis Set Population war präspezifiziert und ist definiert als alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten. Die Safety Analysis Set Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

### **Auswertungspopulationen der VHL Natural History Study**

Für die VHL Natural History Study wurden Daten aus einer Datenbank des National Cancer Institute (NCI) verwendet, die mit internen und externen Datenbanken einschließlich des US National Death Index (NDI) verknüpft ist.

Die primäre Studienpopulation der VHL Natural History Study umfasst alle NCI-Patient:innen aus der USA oder Kanada mit bestätigter VHL-Diagnose, mindestens einem soliden

Nierentumor und zugehöriger Dokumentation, einer verfügbaren Nachbeobachtungszeit und keiner vorherigen Therapie während der letzten 30 Tage vor dem Patienten-Index-Datum.

Die ***Trial Population Subgroup*** umfasst alle Patient:innen der primären Studienpopulation, für die darüber hinaus eine genetisch bestätigte VHL-Diagnose vorlag. Diese Studienpopulation wurde definiert, um die Ergebnisse der VHL Natural History Study mit den Ergebnissen der LITESPARK 004 vergleichbar zu machen.

Das Patienten-Index-Datum ist das Datum, an dem der erste radiologische Nachweis über einen soliden Nierentumor während des Studienzeitraums (31. Juli 2004–30. Juni 2020) in der NCI-Datenbank dokumentiert wurde. Die Patient:innen wurden bis zum letzten klinischen Kontakt oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat, nachbeobachtet.

### **Datenschnitte**

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuelle Datenschnitt (01. April 2024) der Studie LITESPARK 004. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie LITESPARK 004 bieten Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Tabelle 4-39.

Für die VHL Natural History Study wurde als Datenschnitt der 05. August 2022 für alle Analysen verwendet, mit Ausnahme der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Analysen, die auf einem Datenschnitt vom 15. Dezember 2022 unter Verwendung aktualisierter Daten des zentralen Bildlaboratoriums für neun Patient:innen nach Feststellung und Korrektur eines Eingabefehlers durchgeführt wurden.

### **Auswertungsmethoden**

Die Auswertungen erfolgen ausschließlich deskriptiv. Die dargestellten statistischen Kennzahlen unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und werden im Folgenden beschrieben.

Für die Endpunkte Mortalität und Metastasen sowie alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis mit der zugehörigen Rate für die LITESPARK 004 dargestellt. Für die VHL Natural History Study wird für das Gesamtüberleben die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis sowie die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten (1-, 2-, 3-, 5- und 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit) gezeigt. Für den Endpunkt Metastasen werden die absolute und relative Häufigkeit berichtet.

Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum ersten operativen Eingriff werden für die Studie LITESPARK 004 die Anzahl an Patient:innen mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit und die Ereignisraten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) zu ausgewählten Zeitpunkten gezeigt. Zusätzlich werden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verteilung der operativen Eingriffe vor und nach der Einnahme der Studienmedikation wird zusätzlich grafisch mittels patientenindividueller, horizontaler Balkendiagramme veranschaulicht. Für die VHL Natural History Study wird jeweils die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis sowie die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten (1-, 2-, 5-

und 7-Jahres-Wahrscheinlichkeit und zusätzlich die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff) gezeigt. Für den Endpunkt Metastasen wird die absolute und relative Häufigkeit berichtet.

Für die Objektive Ansprechrate werden für die Studie LITESPARK 004 die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patient:innen mit Ansprechen angegeben. Für die relativen Häufigkeiten werden zusätzlich 95 %-KI basierend auf der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. Des Weiteren werden für Patient:innen mit Ansprechen die mediane Zeit bis zum Ansprechen, sowie die mediane Dauer des Ansprechens und der Anteil an Patient:innen mit einem verlängerten Ansprechen gezeigt. Für die VHL Natural History Study werden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für patientenrelevante Endpunkte mit ausreichender Anzahl an Ereignissen und relevante SOC / PT der LITESPARK 004 werden entsprechend der VerfO des G-BA [4] Ergebnisse zu den folgenden Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)

- Alter (< 41 Jahre vs.  $\geq$  41 Jahre) [medianes Alter in der Studie LITESPARK 004]
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs.  $\geq$  1)
- Region (Europa vs. Nicht-Europa)

Für den primären Endpunkt Objektive Ansprechrate wird zudem die folgende präspezifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt:

- VHL-Alterationsstatus (VHL-Deletion [partielle oder komplette] vs. VHL-Mutation)

Für SOC / PT werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls für die spezielle Ereigniskategorie mindestens zehn Patient:innen mit Ereignis vorliegen.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Metastasen und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden aufgrund der Seltenheit der Ereignisse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine Studie identifiziert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 ist der 03. Februar 2025.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.*

*Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belzutifan ergab insgesamt 655 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 152) wurden die verbleibenden 503 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 501 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 2 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Tabelle 4-2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

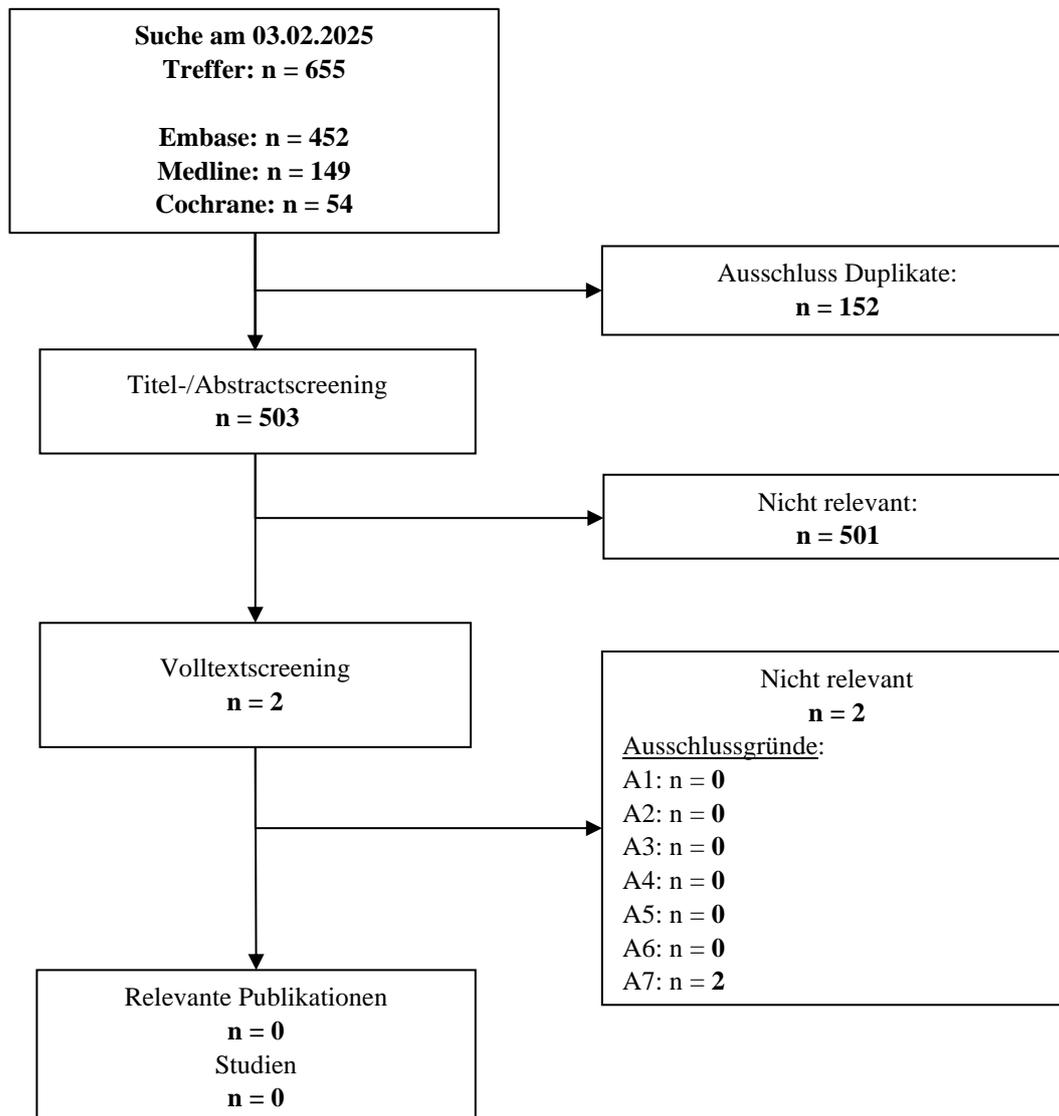


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 03. Februar 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-7). Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregisterrecherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde auf eine Suche über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank verzichtet.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 03. Februar 2025.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregisterrecherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde auf eine Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 03. Februar 2025.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Es wurde keine Studie identifiziert.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Es wurde keine Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
nicht zutreffend						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
nicht zutreffend			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
nicht zutreffend				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LITESPARK 004	ja	ja	laufend	geschätzte Studiendauer: 05/2018-03/2026  Datenschnitte: Interimsanalyse 1: 01. Juni 2020 Interimsanalyse 2: 15. Juli 2021 Interimsanalyse 3: 01. April 2022 Interimsanalyse 4: 03. April 2023 Interimsanalyse 5: 01. April 2024	Belzutifan 120 mg oral einmal täglich
LITESPARK 015-B1 <sup>a</sup>	nein	ja	laufend	geschätzte Studiendauer: 08/2018-02/2027  Datenschnitt: Interimsanalyse 1: 09. November 2023	Belzutifan 120 mg oral einmal täglich
VHL Natural History Study	nein	ja	abgeschlossen	07/2004-06/2020	nicht-interventionelle retrospektive Datenerhebung
a: Nur die Kohorte B1 der Studie LITESPARK 015 entspricht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet VHL: Von Hippel-Lindau					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-29 ist der 03. Februar 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LITESPARK 015-B1	Studie hat ausschließlich Patienten aus Asien eingeschlossen; Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 03. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belzutifan ergab insgesamt 655 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 152) wurden die verbleibenden 503 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 491 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 12 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 12 Publikationen erfüllten 4 Publikation die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3). Es handelt sich hierbei um Publikationen der Studie LITESPARK 004 [40-43].

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

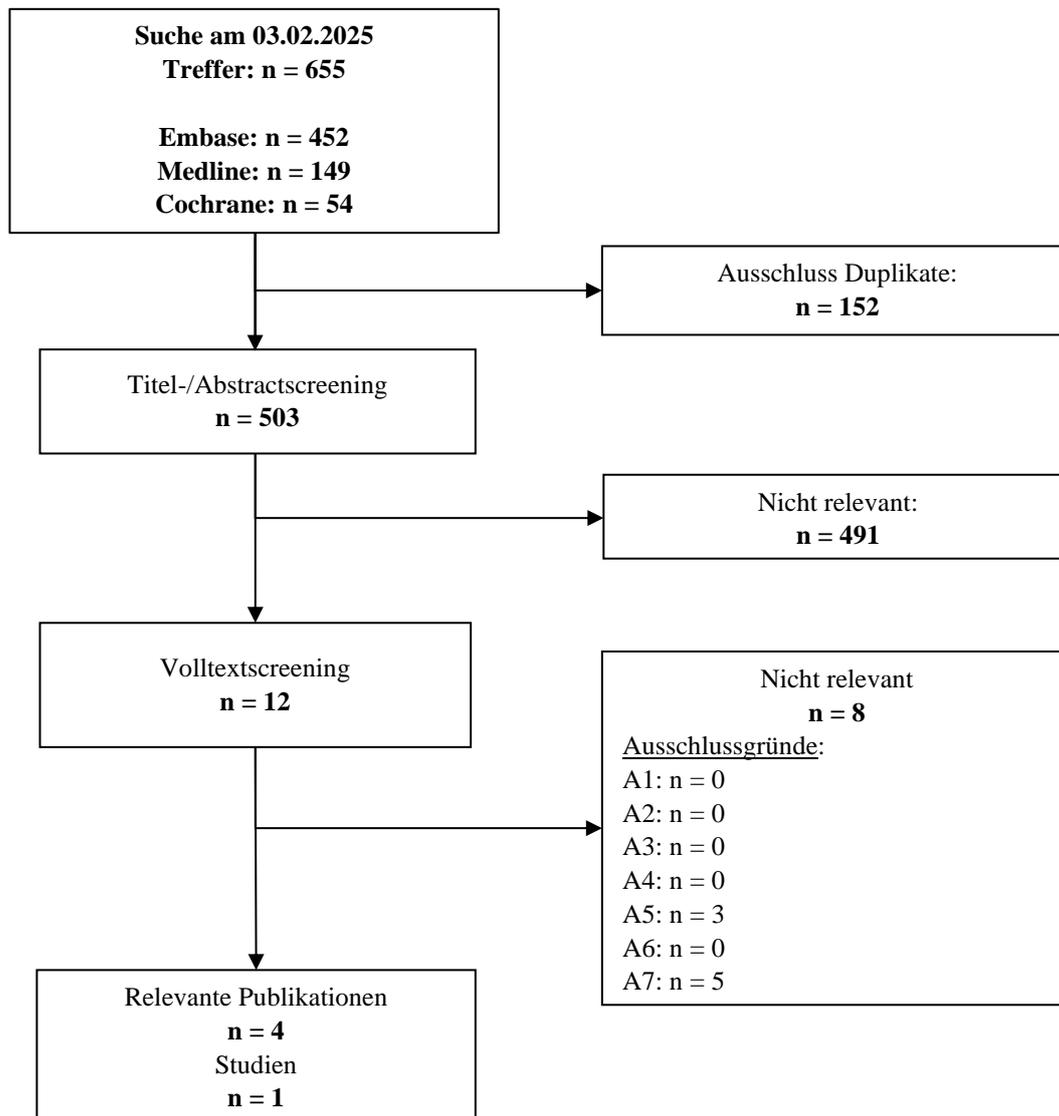


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 03. Februar 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-31). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 03. Februar 2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LITESPARK 004	NCT03401788 [44] EudraCT 2018-000125-30 [45]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-31 ist der 03. Februar 2025.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie LITESPARK 004 erfolgte am 03. Februar 2025 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- LITESPARK-004
- LITESPARK 004
- LITESPARK004
- LS-004
- LS 004
- LS004
- NCT03401788
- 2018-000125-30

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie LITESPARK 004 (siehe Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LITESPARK 004	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-32 ist der 03. Februar 2025.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
LITE-SPARK 004	ja	ja	nein	ja [46]	ja [44, 45]	ja [40-43]
<b>Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
VHL Natural History Study	nein	ja	nein	ja [47]	nein	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VHL: Von Hippel-Lindau						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LITESPARK 004	multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Studie	erwachsene Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren	<u>Studienpopulation:</u> Belzutifan (N=61)	<u>Studiendauer:</u> geplante Dauer: 05/2018-03/2026  Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: Bis zur Krankheits- progression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität <sup>a</sup>  Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen  <u>Datenschnitte<sup>b</sup>:</u> Interimsanalyse 1: 01. Juni 2020 Interimsanalyse 2: 15. Juli 2021 Interimsanalyse 3: 01. April 2022	<u>11 Studienzentren in 4 Ländern:</u> Dänemark (1) Frankreich (1) USA (8) Vereinigtes Königreich (1)  <u>Studienperiode:</u> 05/2018- noch laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, alle obigen Endpunkte jeweils separat nach Tumor- Lokalisation, Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Interimsanalyse 4: 03. April 2023 Interimsanalyse 5: 01. April 2024		
VHL Natural History Study	Retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie	Patient:innen mit bestätigter VHL-Diagnose und mindestens einem soliden Nierentumor	beobachtendes Abwarten  Primäre Studienpopulation: N=294 <sup>c</sup>  Trial Population Subgroup: N=244 <sup>d</sup>	Patient:innen aus USA oder Kanada, die im National Cancer Institute (NCI) behandelt wurden  Studienzeitraum: 07/2004-06/2020  Datenschnitt <sup>e</sup> : 05. August 2022 bzw. 15. Dezember 2022 (RECIST-Analysen)		<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumorgröße  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> RECIST-basierte Endpunkte, operative bzw. sonstige Eingriffe an der Niere, Komplikationen bzgl. Nephrektomien, Blutverlust, perioperative Mortalität, Metastasen, Mortalität, Laborwerte der Nierenfunktion, Hypertonie
<p>a: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Tumorprogress, Entscheidung des:der Prüfarzts:Prüfärztin aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unterbrechung der Tabletteneinnahme für mehr als 3 Wochen aufgrund von Toxizitäten, Noncompliance der Studienteilnehmer:innen, Schwangerschaft, Tod, Lost to Follow-Up, Studienabbruch durch den Sponsor</p> <p>b: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer der Datenschnitt der fünften Interimsanalyse (01.04.2024) herangezogen. Die Ergebnisse der früheren Interimsanalysen werden aufgrund von mangelndem Informationsgewinn in diesem Dossier nicht dargestellt</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<p>c: Die primäre Studienpopulation der VHL Natural History Study umfasst alle NCI-Patient:innen aus den USA oder Kanada mit bestätigter VHL-Diagnose, mindestens einem soliden Nierentumor und zugehöriger Dokumentation, einer verfügbaren Nachbeobachtungszeit und keiner vorherigen Therapie während der letzten 30 Tage vor dem Patienten-Index-Datum</p> <p>d: Die Trial Population Subgroup umfasst alle Patient:innen der primären Studienpopulation, für die darüber hinaus eine genetisch bestätigte VHL-Diagnose vorlag. Diese Studienpopulation wurde definiert, um die Ergebnisse der VHL Natural History Study mit den Ergebnissen der LITESPARK 004 vergleichbar zu machen</p> <p>e: Als Datenschnitt wurde der 05. August 2022 für alle Analysen verwendet, mit Ausnahme der RECIST-Analysen, die auf einem Datenschnitt vom 15. Dezember 2022 unter Verwendung aktualisierter Daten des zentralen Bildlaboratoriums für neun Patient:innen nach Feststellung und Korrektur eines Eingabefehlers durchgeführt wurden</p> <p>N: Anzahl der Patient:innen; NCI: National Cancer Institute; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VHL: Von Hippel-Lindau</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Studienarm</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</b>
LITESPARK 004	Belzutifan 120 mg (3 × 40 mg Tabletten) einmal täglich oral einzunehmen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-34)	Patient:innen dürfen während der Behandlung mit Belzutifan keine Therapie mit Tyrosinkinasehemmern erhalten. Auf prophylaktische Einnahme von Antiemetika sollte verzichtet werden. Darüber hinaus gibt es keine Einschränkungen bzgl. der Begleitmedikation.
VHL Natural History Study	beobachtendes Abwarten	Es waren innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Patienten-Index-Datum keine experimentelle Therapie, onkologische Therapie oder Verfahren zur Reduktion von Nierentumoren erlaubt.
VHL: Von Hippel-Lindau		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Charakteristikum</b>	<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>
	<b>Belzutifan</b> N <sup>b</sup> = 61
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert (SD)	41,0 (13,5)
Median (Q1; Q3)	41,0 (29,0; 51,0)
Min, Max	19,0; 66,0
<b>Altersgruppe, n (%)</b>	
<41	29 (47,5)
≥41	32 (52,5)
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Weiblich	29 (47,5)
Männlich	32 (52,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>	
Hispanisch oder Latino	6 (9,8)
Nicht Hispanisch oder Latino	54 (88,5)
Unbekannt	1 (1,6)
<b>Abstammung, n (%)</b>	
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	0 (0,0)
Asiatisch	1 (1,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (3,3)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (1,6)
Weiß	55 (90,2)
Unbekannt	2 (3,3)
<b>Gewicht (kg)</b>	
Mittelwert (SD)	79,7 (23,4)
Median (Q1; Q3)	74,4 (63,7; 89,4)
Min, Max	47,7; 147,6
<b>Körpergröße (cm)</b>	

Charakteristikum	Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>
	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61
Patienten, für die Daten vorliegen	59
Mittelwert (SD)	169,5 (11,0)
Median (Q1; Q3)	169,0 (160,1; 176,1)
Min, Max	148,0; 195,0
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Patienten, für die Daten vorliegen	59
Mittelwert (SD)	27,8 (7,4)
Median (Q1; Q3)	26,3 (22,9; 30,5)
Min, Max	17,2; 52,0
<b>ECOG-Leistungsstatus, n (%)</b>	
0	50 (82,0)
1	10 (16,4)
2	1 (1,6)
<b>Region, n (%)</b>	
Europa	13 (21,3)
Nicht-Europa	48 (78,7)
<b>VHL-Alterationsstatus, n (%)</b>	
VHL-Deletion (partielle oder komplette)	18 (29,5)
VHL-Mutation	43 (70,5)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
BMI: Body Mass Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VHL: Von Hippel-Lindau	

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan n (%)</b>
Patient:innen in der Population <sup>b</sup>	61
<b>Status der Studie</b>	
Abgebrochen <sup>c</sup>	10 (16,4)
Todesfall	2 (3,3)
Patienteneinwilligung zurückgezogen	2 (3,3)
Andere	6 (9,8)
Laufend	51 (83,6)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>	
Begonnen	61
Abgebrochen <sup>d</sup>	26 (42,6)
Unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung des:der Prüfarztes:Prüfärztin oder des medizinischen Beurteilers zu einem unangemessenen Risiko führen würde	2 (3,3)
Todesfall	2 (3,3)
Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 für VHL-assoziierte RCC-Tumoren	7 (11,5)
Patientenentscheidung, die Studienmedikation abzubrechen	12 (19,7)
Schwangerschaft während der Studie	1 (1,6)
Andere	2 (3,3)
Laufend	35 (57,4)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
c: Es werden nur die Ereignisse angegeben, die mindestens eine Inzidenz aufweisen. Aufgrund der Null-Inzidenz werden die folgenden Ereignisse nicht angezeigt: "Lost to follow-up", Abbruch der Studie durch den Sponsor	
d: Es werden nur die Ereignisse angegeben, die mindestens eine Inzidenz aufweisen. Aufgrund der Null-Inzidenz werden die folgenden Ereignisse nicht angezeigt: Krankheitsprogression aufgrund einer symptomatischen Verschlechterung des Gesundheitszustands, Unterbrechung der Studie für mehr als drei aufeinanderfolgende Wochen aufgrund einer Toxizität des Grades 3-4 oder einer unverträglichen Toxizität, die auf das Studienmedikament zurückzuführen ist, grobe Nichteinhaltung des Protokolls, "Lost to Follow-up", Abbruch der Studie durch den Sponsor	
RCC: Renal Cell Carcinoma; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; VHL: Von Hippel-Lindau	

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Charakteristika	Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> =244
<b>Alter<sup>c</sup> (Jahre)</b>	
Mittelwert (SD)	41,9 (12,2)
Median (Q1; Q3)	41,3 (32,4; 51,3)
Min; Max	17,6; 76,2
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Weiblich	111 (45,5)
Männlich	133 (54,5)
<b>VHL-Alterationsstatus, n (%)</b>	
VHL-Missense Mutation	98 (40,2)
VHL-Nonsense Mutation	71 (29,1)
VHL-Deletion (partielle oder komplette)	27 (11,1)
VHL-Frameshift Mutation	24 (9,8)
Sonstige	17 (7,0)
Unbekannt	7 (2,9)
<b>Anzahl weiterer Tumore gemäß IRC zum Zeitpunkt des Patienten-Index-Datums</b>	
Median (Min; Max)	2 (1; 10)
<b>Anzahl operativer Eingriffe mit therapeutischer Absicht vor dem Patienten-Index-Datum</b>	
Median (Min; Max)	2 (1; 9)
<b>Beobachtungszeit<sup>e</sup> (Monate)</b>	
Mittelwert (SD)	114,4 (59,0)
Median (Q1; Q3)	122,3 (60,5; 169,9)
Min; Max	0,03; 194,7
≥ 2 Jahre Beobachtungszeit, n (%)	223 (91,4)
≥ 5 Jahre Beobachtungszeit, n (%)	183 (75,0)
a: Datenschnitt: 5. August 2022	
b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup	
c: Alter zum Zeitpunkt des Patienten-Index-Datums	
d: Eingriff mit therapeutischer Absicht ist definiert als Nierenchirurgie zur Verkleinerung des Tumors, einschließlich Nephrektomien, ablativ Verfahren und andere chirurgische VHL-RCC-Verfahren. Ausgeschlossen sind Strahlentherapie und andere Verfahren ohne therapeutische Absicht (z. B. Feinnadelaspiration, Biopsie, Transplantation).	
e: ab dem Zeitpunkt des Patienten-Index-Datums	
IRC: unabhängiges Prüfkomitee; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel: LITESPARK 004**

#### **Studiendesign**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie LITESPARK 004 identifiziert.

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

#### **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer**

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 60,2 Monate. Die gesamte mediane Beobachtungszeit betrug 61,8 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,8 Monate für den Endpunkt Gesamtüberleben und 60,2 Monate für unerwünschte Ereignisse.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen.

#### **Datenschnitte**

Für die LITESPARK 004 war präspezifiziert, dass in regelmäßigen Abständen Interimsanalysen durchgeführt werden. Nähere Angaben zu spezifischen Zeitpunkten wurden im Studienprotokoll nicht gemacht. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen fünf Datenschnitte vor. Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-39.

Aufgrund der längsten Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der fünfte Datenschnitt vom 01. April 2024 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Interimsanalyse 1 (01. Juni 2020), Interimsanalyse 2 (15. Juli 2021), Interimsanalyse 3 (01. April 2022) und Interimsanalyse 4 (03. April 2023) wird wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum fünften Datenschnitt verzichtet.

Tabelle 4-39: Übersicht zu den Datenschnitten für LITESPARK 004

<b>Datenschnitt</b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Endpunkte/ Endpunktkategorien</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimsanalyse 1	01. Juni 2020	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, Metastasen, Tumoransprechen, Nebenwirkungen	Ergebnisse dieses Datenschnitts werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da hier eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vorliegt. Studienbericht liegt vor.
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse 2	15. Juli 2021	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, Metastasen, Tumoransprechen, Nebenwirkungen	Ergebnisse dieses Datenschnitts werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da hier eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vorliegt. Es wurde kein Studienbericht erstellt.
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse 3	01. April 2022	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, Metastasen, Tumoransprechen, Nebenwirkungen	Ergebnisse dieses Datenschnitts werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da hier eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vorliegt. Studienbericht liegt vor.
Vierter Datenschnitt Interimsanalyse 4	03. April 2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, Metastasen, Tumoransprechen, Nebenwirkungen	Ergebnisse dieses Datenschnitts werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da hier eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Hauptdatenschnitt vorliegt. Es liegt ein statistischer Bericht vor.
Fünfter Datenschnitt Interimsanalyse 5	01. April 2024	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet. Es wurde kein Studienbericht erstellt.

### **Patientencharakteristika**

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie LITESPARK 004 erfolgt sind und die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für die Ergebnisdarstellung in diesem Nutzendossier herangezogen.

#### ***Charakterisierung der Studienpopulation***

Das mittlere Alter der Patient:innen lag bei 41 Jahren. Im Hinblick auf das Geschlecht waren 47,5 % der Studienteilnehmer:innen weiblich und 52,5 % männlich. Die Studie wurde ausschließlich an europäischen Zentren und Zentren in den USA durchgeführt. 21,3 % der Patient:innen waren aus Europa, 78,7 % aus den USA. Die Mehrheit der Patient:innen (82,0 %) wies einen ECOG-Leistungsstatus von 0 auf. Bei ca. 30 % der Patient:innen lag eine (partielle oder komplette) VHL-Deletion vor, bei ca. 70 % eine VHL-Mutation.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie LITESPARK 004 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Belzutifan auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

### **Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: VHL Natural History Study**

#### **Studiendesign**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die VHL Natural History Study identifiziert, die auch im Zulassungsverfahren der EMA betrachtet wurde.

Bei der VHL Natural History Study handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Datenbankstudie, um Patient:innen mit bestätigter VHL-Diagnose und mindestens einem soliden Nierentumor im Versorgungsalltag (beobachtendes Abwarten) zu untersuchen.

#### **Beobachtungsdauer und Datenschnitt**

Der Studienzeitraum der VHL Natural History Study ging von Juli 2004 bis Juni 2020. Als Datenschnitt wurde der 05. August 2022 für alle Analysen verwendet, mit Ausnahme der RECIST-Analysen, die auf einem Datenschnitt vom 15. Dezember 2022 unter Verwendung aktualisierter Daten des zentralen Bildlaboratoriums für neun Patient:innen nach Feststellung und Korrektur eines Eingabefehlers durchgeführt wurden.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug ca. zehn Jahre.

### **Patientencharakteristika**

Als Grundlage für die Ergebnisdarstellung der VHL Natural History Study in diesem Nutzendossier wird eine Subgruppe der primären Studienpopulation herangezogen. Diese sog. Trial Population Subgroup umfasst alle Patient:innen der primären Studienpopulation, für die

darüber hinaus eine genetisch bestätigte VHL-Diagnose vorlag. Diese Studienpopulation wurde definiert, um die Ergebnisse der VHL Natural History Study mit den Ergebnissen der LITESPARK 004 vergleichbar zu machen (vgl. Tabelle 4-34).

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Das mittlere Alter der Patient:innen lag bei 41,3 Jahren. Im Hinblick auf das Geschlecht waren 45,5 % der Studienteilnehmer:innen weiblich und 54,5 % männlich. Die Studie wurde an Zentren in den USA und in Kanada durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie VHL Natural History Study lassen sich aufgrund der Patientencharakteristika, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Belzutifan auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### **4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LITESPARK 004	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VHL Natural History Study	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
VHL: Von Hippel-Lindau							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie **LITESPARK 004** basiert auf der nachfolgenden Einschätzung. Da es sich um eine nicht-randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren

sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Studie LITESPARK 004 auf Studienebene als hoch eingestuft.

Bei der **VHL Natural History Study** handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>c</sup>
LITESPARK 004	ja	ja	nein	ja
VHL Natural History Study	ja	ja	nein	nein
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten operativen Eingriff, Metastasen c: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten VHL: Von Hippel-Lindau				

#### 4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Anzahl der Todesfälle, die ab dem Zeitpunkt des Studienbeginns, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, dokumentiert wurden. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 6 Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Es wird die absolute und relative Häufigkeit der Todesfälle dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Efficacy Analysis Set Population.</p>
VHL Natural History Study	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Todesfälle, die ab dem Zeitpunkt des Patienten-Index-Datums (s. Abschnitt 4.2.5.2.3), unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, während des Erhebungszeitraums dokumentiert wurden. Hierzu wurden Daten aus dem NDI mit der Datenbank des NCI verknüpft.</p> <p>Lebende Patient:innen wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten klinischen Untersuchung zensiert.</p> <p>Es werden die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis sowie die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten (1-, 2-, 3-, 5- und 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Produkt-Limit [Kaplan-Meier] Methodik) gezeigt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 05. August 2022 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Trial Population Subgroup.</p>
NCI: National Cancer Institute; NDI: National Death Index; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 bzw. das retrospektive Studiendesign der VHL Natural History Study ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
	<b>Belzutifan (N<sup>b</sup>= 61)</b>
Alle Todesfälle	2 (3,3)
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden in der Studie LITESPARK 004 zwei (3,3 %) Todesfälle im Studienverlauf bei einer medianen Beobachtungszeit von ca. 5 Jahren dokumentiert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>	beobachtendes Abwarten		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit <sup>c</sup> in Monaten [95%-KI]
Gesamtüberleben	244	42 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]
<b>Überlebensraten in %<sup>c</sup></b>			
zu 1 Jahr			100,0
zu 2 Jahren			100,0
zu 3 Jahren			97,7
zu 5 Jahren			94,8
zu 7 Jahren			90,5
a: Datenschnitt: 05. August 2022			
b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
KI: Konfidenzintervall			

In der VHL Natural History Study sind 17,2 % der Patient:innen im Studienzeitraum bei einer medianen Beobachtungszeit von ca. 10 Jahren verstorben. Die Überlebensrate beträgt zu zwei Jahren 100,0 % und sinkt auf 94,8 % bzw. 90,5 % zu fünf bzw. sieben Jahren.

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird für RCC sowie gesondert für Hämangioblastome des ZNS und für pNET ausgewertet. Für RCC wird zudem ergänzend die Auswertung nach Beurteilung des:der Prüfarztes:Prüfärztin dargestellt.</p> <p>Neben der medianen progressionsfreien Überlebenszeit wird zudem die Rate zu speziellen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 und 66 Monate) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt jeweils anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Efficacy Analysis Set Population.</p>
VHL Natural History Study	<p>Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Patienten-Index-Datum (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) und einem Tumorprogress bzw. Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert bzw. zum Zeitpunkt der Ausstellung eines Rezepts für eine interventionelle/onkologische Therapie oder eines Eingriffs an der Niere, der gegen den Ursprungstumor gerichtet ist.</p> <p>Es werden die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis sowie die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten (1-, 2-, 5- und 7-Jahres-Wahrscheinlichkeit) nach Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methodik gezeigt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 15. Dezember 2022 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Trial Population Subgroup.</p>
<p>pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 bzw. das retrospektive Studiendesign der VHL Natural History Study ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **RCC (IRC):**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	61	12 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt KI: Konfidenzintervall			

Tabelle 4-47: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61
<b>Progressionsfreies Überleben, Rate in %<sup>c</sup> [95 %-CI]</b>	
Zu Monat 6	98,3 [88,6; 99,8]
Zu Monat 12	98,3 [88,6; 99,8]
Zu Monat 18	98,3 [88,6; 99,8]
Zu Monat 24	94,6 [84,2; 98,2]
Zu Monat 30	92,7 [81,7; 97,2]
Zu Monat 36	90,5 [78,7; 96,0]
Zu Monat 42	80,9 [66,2; 89,7]
Zu Monat 48	80,9 [66,2; 89,7]
Zu Monat 54	78,3 [63,1; 87,8]
Zu Monat 60	70,7 [52,9; 82,7]
Zu Monat 66	Nicht anwendbar [-;-]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall	

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben basierend auf der Beurteilung des Unabhängigen Prüfkomitees (Independent Review Committee, IRC) liegt in der Studie LITESPARK 004 für zwölf Patient:innen (19,7 %) ein Ereignis vor (Tabelle 4-46). Die progressionsfreie Überlebensrate beträgt nach fünf Jahren noch ca. 70 % (Tabelle 4-47).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach IRC dargestellt.

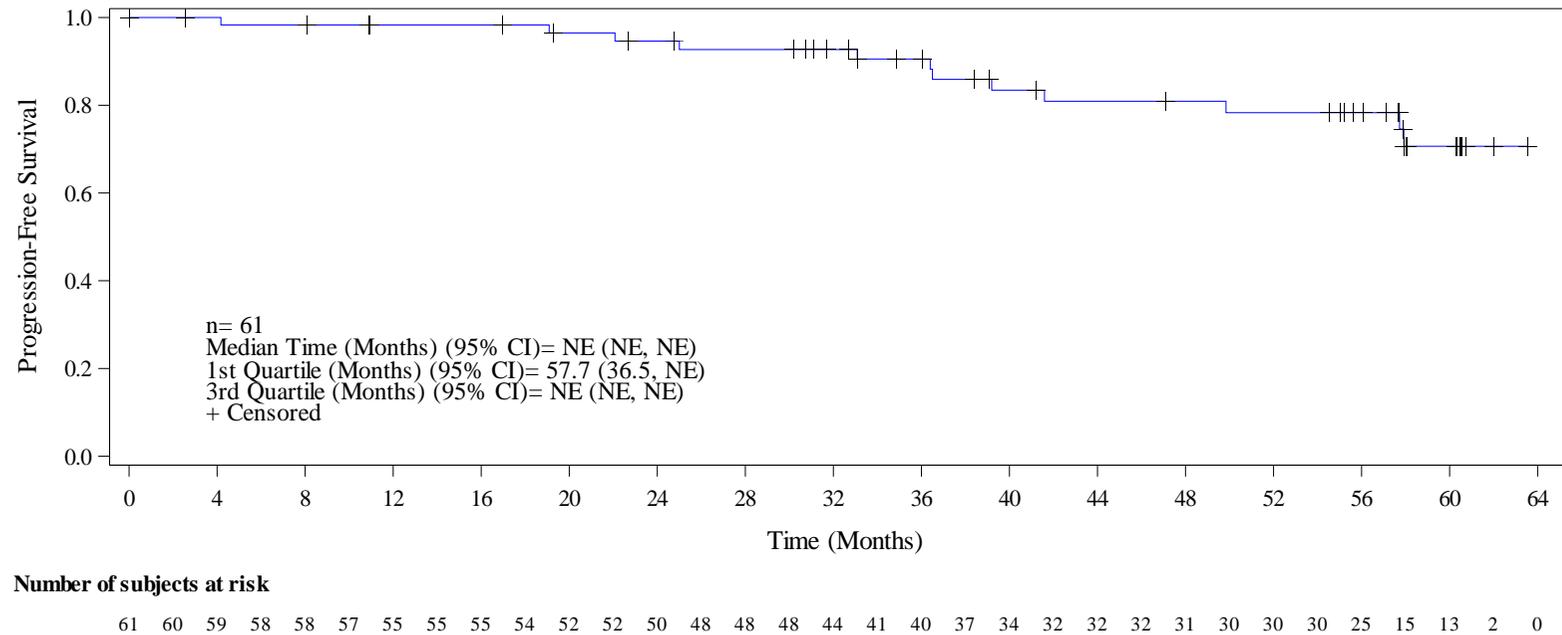


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC (IRC) der Studie LITESPARK 004  
 CI: Konfidenzintervall; IRC: unabhängiges Prüfkomitee; NE: nicht berechenbar; RCC: Nierenzellkarzinom

Nachfolgend sind die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für die VHL Natural History Study zusammengefasst:

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben und die Progressionsfreie Überlebensrate für RCC der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>	beobachtendes Abwarten		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit <sup>c</sup> in Monaten [95%-KI]
Progressionsfreies Überleben	244	kA	36,1 [30,6; 41,6]
Progressionsfreie Überlebensraten in % <sup>c</sup>			
zu Jahr 1			93,1
zu Jahr 2			67,1
zu Jahr 5			24,5
zu Jahr 7			14,7
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022			
b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode; RECIST-basierte Zensierungsregel			
kA: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall			

In der VHL Natural History Study liegt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der Patient:innen im Studienzeitraum bei 36,1 Monaten. Die progressionsfreie Überlebensrate beträgt nach zwei Jahren 67,1 % und sinkt auf 24,5 % bzw. 14,7 % nach fünf bzw. sieben Jahren (Tabelle 4-48).

**RCC (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin):**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben nach Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) – weitere Untersuchungen

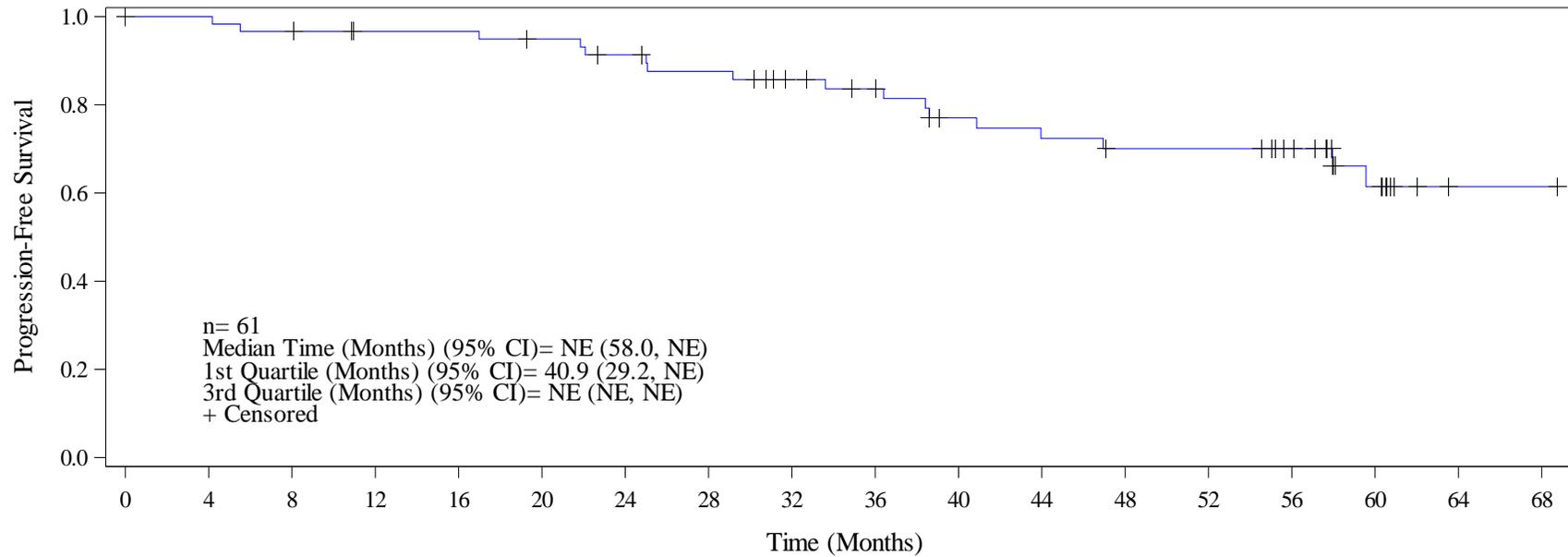
Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	61	17 (27,9)	Nicht erreicht [58,0; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt KI: Konfidenzintervall			

Tabelle 4-50: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC der Studie LITESPARK 004 (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61
<b>Progressionsfreies Überleben, Rate in %<sup>c</sup> [95%-CI]</b>	
Zu Monat 6	96,7 [87,3; 99,2]
Zu Monat 12	96,7 [87,3; 99,2]
Zu Monat 18	94,9 [85,0; 98,3]
Zu Monat 24	91,3 [80,4; 96,3]
Zu Monat 30	85,7 [73,5; 92,6]
Zu Monat 36	83,6 [70,8; 91,2]
Zu Monat 42	74,7 [60,2; 84,6]
Zu Monat 48	70,0 [55,0; 80,9]
Zu Monat 54	70,0 [55,0; 80,9]
Zu Monat 60	61,4 [43,5; 75,1]
Zu Monat 66	61,4 [43,5; 75,1]
Zu Monat 72	Nicht anwendbar [-;-]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall	

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben basierend auf der Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin liegt in der Studie LITESPARK 004 für 17 Patient:innen (27,9 %) ein Ereignis vor, die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht (Tabelle 4-49). Die progressionsfreie Überlebensrate beträgt nach fünf Jahren noch ca. 60 % (Tabelle 4-50).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben nach Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin dargestellt.



**Number of subjects at risk**

61 60 60 58 58 57 55 55 55 54 53 52 50 47 47 46 42 40 39 37 33 32 31 31 29 29 29 29 25 16 13 3 1 1 1

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für RCC (Beurteilung durch den:die Prüfarzt:Prüfärztin) der Studie LITESPARK 004

CI: Konfidenzintervall; NE: nicht berechenbar; RCC: Nierenzellkarzinom

**Hämangioblastome des ZNS:**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	50	11 (22,0)	63,5 [63,5; -]

a: Datenschnitt: 01. April 2024  
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC  
c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt  
HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem

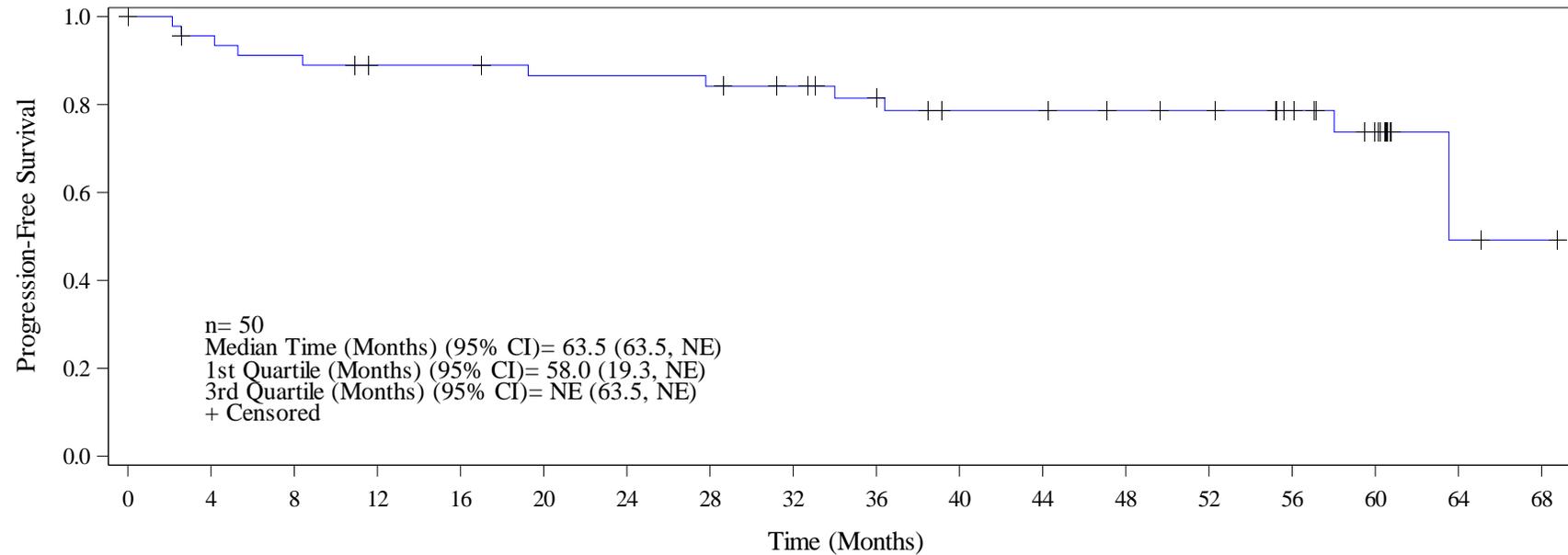
Tabelle 4-52: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 50
<b>Progressionsfreies Überleben, Rate in %<sup>c</sup> [95%-CI]</b>	
Zu Monat 6	91,2 [78,2; 96,6]
Zu Monat 12	89,0 [75,5; 95,3]
Zu Monat 18	89,0 [75,5; 95,3]
Zu Monat 24	86,6 [72,5; 93,7]
Zu Monat 30	84,2 [69,6; 92,1]
Zu Monat 36	81,5 [66,2; 90,3]
Zu Monat 42	78,6 [62,8; 88,3]
Zu Monat 48	78,6 [62,8; 88,3]
Zu Monat 54	78,6 [62,8; 88,3]
Zu Monat 60	73,7 [55,2; 85,5]
Zu Monat 66	49,2 [10,3; 80,1]

a: Datenschnitt: 01. April 2024  
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS basierend auf der IRC-Beurteilung liegt in der Studie LITESPARK 004 für elf Patient:innen (22,0 %) ein Ereignis vor, die mediane Überlebenszeit beträgt 63,5 Monate (Tabelle 4-51). Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach fünfeinhalb Jahren noch bei knapp 50 % (Tabelle 4-52).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben für Hämangioblastome des ZNS nach IRC-Beurteilung dargestellt.



**Number of subjects at risk**

50 46 43 41 41 40 38 38 38 37 36 36 36 36 35 34 33 31 30 28 26 26 26 25 24 23 23 22 19 16 13 3 2 1 1

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für Hämangioblastome des ZNS (IRC) der Studie LITESPARK 004

CI: Konfidenzintervall; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; NE: nicht berechenbar; ZNS: Zentralnervensystem

**pNET:**

Tabell 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

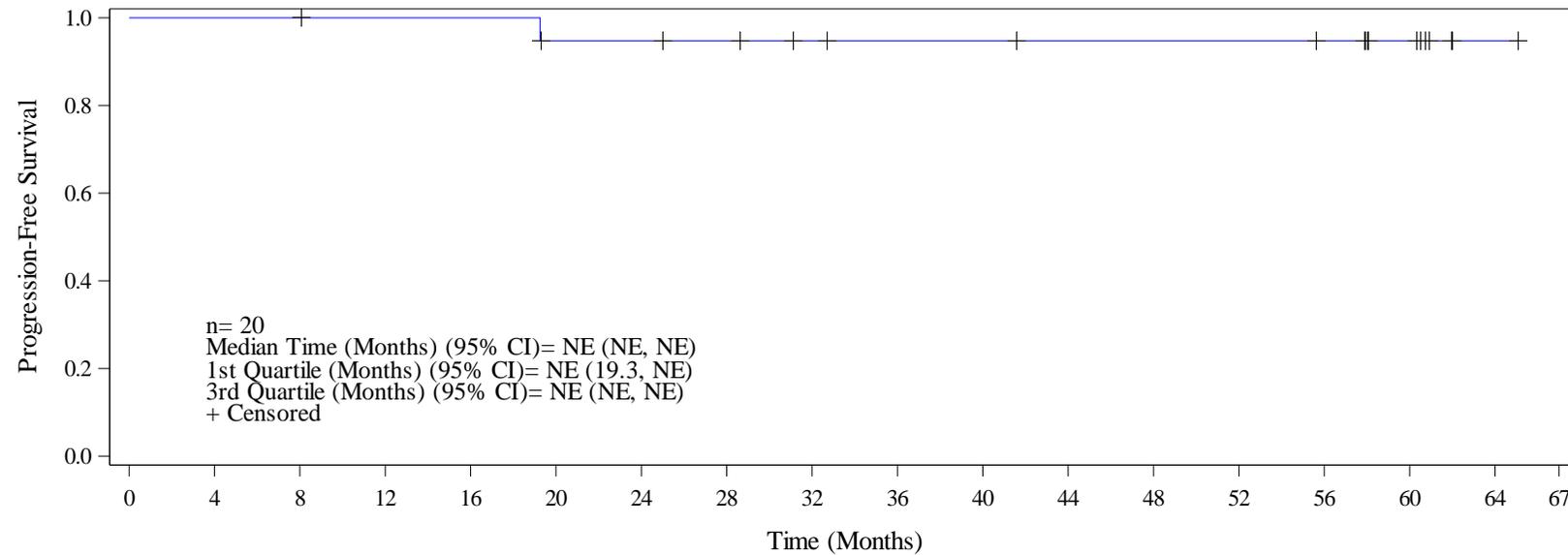
Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben	20	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem pNET zur Baseline nach IRC c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; VHL: Von Hippel-Lindau			

Tabelle 4-54: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 20
<b>Progressionsfreies Überleben, Rate in %<sup>c</sup> [95%-CI]</b>	
Zu Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 12	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 18	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 24	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 30	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 36	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 42	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 48	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 54	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 60	94,7 [68,1; 99,2]
Zu Monat 66	Nicht anwendbar [-;-]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem pNET zur Baseline nach IRC c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; VHL: Von Hippel-Lindau	

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET basierend auf der IRC-Beurteilung liegt in der Studie LITESPARK 004 für einen/eine Patient:in (5,0 %) ein Ereignis vor, die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht (Tabell 4-53). Die progressionsfreie Überlebensrate beträgt nach fünf Jahren noch ca. 95 % (Tabelle 4-54).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben für pNET nach IRC-Beurteilung dargestellt.



**Number of subjects at risk**

20 20 20 20 20 19 19 19 19 19 17 17 17 16 16 15 14 13 13 13 13 12 12 12 12 12 12 12 11 9 7 2 1 0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für pNET (IRC) der Studie LITESPARK 004

CI: Konfidenzintervall; IRC: unabhängiges Prüfkomitee; NE: nicht berechenbar; pNET: neuroendokriner Pankreastumor

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.2.3.3.2 Zeit bis zum ersten operativen Eingriff – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum ersten operativen Eingriff – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zur ersten Dokumentation eines chirurgischen Eingriffs, welcher zur Reduktion der Tumorlast durchgeführt wird (radiologische Therapie ausgeschlossen). Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff wird für RCC sowie gesondert für Hämangioblastome des ZNS dargestellt.</p> <p>Neben der medianen Zeit wird zudem die Rate zu speziellen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 und 66 Monate) dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt für RCC zusätzlich anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Darüber hinaus werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der operativen Eingriffe während der Behandlungsphase sowie während der Nachbeobachtungszeit aufgeführt. Diese werden zudem grafisch mittels patientenindividueller, horizontaler Balkendiagramme veranschaulicht.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Efficacy Analysis Set Population.</p>
VHL Natural History Study	<p>Die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Patienten-Index-Datum (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) und dem ersten chirurgischen Eingriff mit therapeutischer Absicht. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Es werden die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis sowie die Ereignisraten zu ausgewählten Zeitpunkten (1-, 2-, 3-, 5- und 7-Jahres-Wahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier Methodik) gezeigt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 05. August 2022 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Trial Population Subgroup.</p>
RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 bzw. das retrospektive Studiendesign der VHL Natural History Study ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

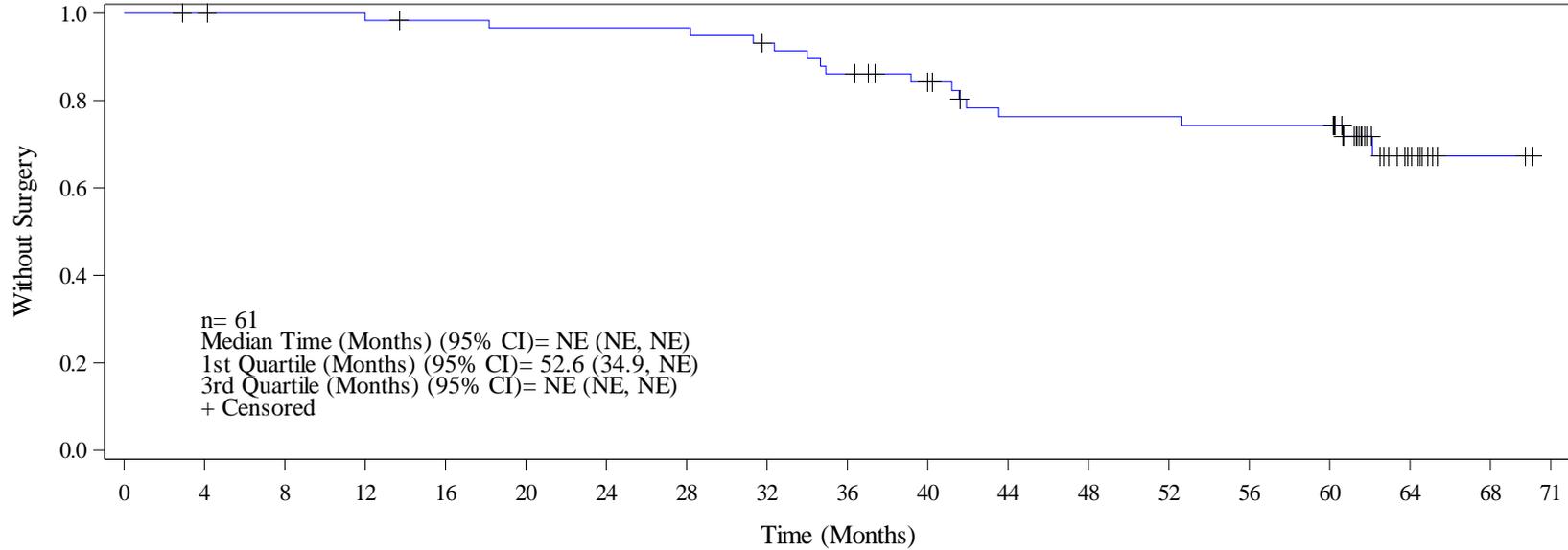
Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zur Operation	61	16 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt KI: Konfidenzintervall			

Tabelle 4-57: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61
<b>Zeit bis zur Operation, Rate in %<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	
Zu Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 12	98,3 [88,6; 99,8]
Zu Monat 18	98,3 [88,6; 99,8]
Zu Monat 24	96,6 [87,0; 99,1]
Zu Monat 30	94,9 [84,9; 98,3]
Zu Monat 36	86,1 [74,1; 92,8]
Zu Monat 42	78,3 [64,9; 87,1]
Zu Monat 48	76,3 [62,6; 85,5]
Zu Monat 54	74,3 [60,4; 83,9]
Zu Monat 60	74,3 [60,4; 83,9]
Zu Monat 66	67,3 [50,8; 79,4]
Zu Monat 72	Nicht anwendbar [-;-]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall	

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC liegt in der Studie LITESPARK 004 für 16 Patient:innen (26,2 %) ein Ereignis vor, die mediane Zeit wurde nicht erreicht (Tabelle 4-56). Die operationsfreie Rate beträgt nach fünfeinhalb Jahren noch 67,3 % (Tabelle 4-57).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC dargestellt.



**Number of subjects at risk**

61 61 60 59 59 59 58 57 57 57 56 56 56 56 55 53 52 49 46 44 39 38 38 38 38 38 37 37 37 37 18 9 2 2 1

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der Studie LITESPARK 004  
 CI: Konfidenzintervall; NE: nicht berechenbar; RCC: Nierenzellkarzinom

Nachfolgend sind die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für die VHL Natural History Study zusammengefasst:

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für RCC der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>	beobachtendes Abwarten		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit <sup>c</sup> in Monaten [95%-KI]
Zeit bis zur Operation	244	186 (76,2)	44,4 [35,7; 51,1]
<b>Raten in %<sup>c</sup></b>			
zu Jahr 1			80,2
zu Jahr 2			69,5
zu Jahr 3			56,2
zu Jahr 5			38,6
zu Jahr 7			26,7
a: Datenschnitt: 05. August 2022 b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode KI: Konfidenzintervall			

In der VHL Natural History Study liegt die mediane Zeit der Patient:innen im Studienzeitraum bei 44,4 Monaten. Die operationsfreie Rate beträgt nach zwei Jahren 69,5 % und sinkt auf 38,6 % bzw. 26,7 % nach fünf bzw. sieben Jahren (Tabelle 4-58).

**Hämangioblastome des ZNS:**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zur Operation	50	2 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem			

Tabelle 4-60: Rate zu spezifischen Zeitpunkten für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 50
<b>Zeit bis zur Operation, Rate in %<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	
Zu Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 12	100,0 [100,0; 100,0]
Zu Monat 18	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 24	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 30	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 36	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 42	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 48	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 54	97,9 [85,8; 99,7]
Zu Monat 60	95,5 [83,1; 98,9]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem	

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS liegt in der Studie LITESPARK 004 für zwei Patient:innen (4,0 %) ein Ereignis vor, die mediane Zeit wurde nicht erreicht (Tabelle 4-59). Die operationsfreie Rate beträgt nach fünf Jahren noch 95,5 % (Tabelle 4-60).

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wird keine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten operativen Eingriff für Hämangioblastome des ZNS dargestellt.

Für pNET liegen keine Ereignisse vor, daher werden keine Tabellen gezeigt.

### **Anzahl der operativen Eingriffe während der Behandlung bzw. während der Nachbeobachtungszeit:**

Tabelle 4-61: Anzahl der operativen Eingriffe während der Behandlung der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
	<b>Belzutifan (N<sup>b</sup>= 61)</b>
Patient:innen mit einer oder mehreren Operationen <sup>c</sup>	11 (18,0)
ZNS Hämangioblastom	2 (3,3)
Nierenzellkarzinom	7 (11,5)
Retinales Hämangioblastom	2 (3,3)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set	
c: Als Operation gelten alle Verfahren mit Ausnahme der Bestrahlung, die zur Verringerung der Tumorlast durchgeführt werden, und jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Organklasse nur einmal gezählt	
ZNS: Zentralnervensystem	

Während der Behandlungsdauer wurde in der Studie LITESPARK 004 für elf Patient:innen (18,0 %) mindestens ein operativer Eingriff dokumentiert. Bei der Mehrheit dieser Patient:innen handelte sich um operative Eingriffe für RCC.

Tabelle 4-62: Anzahl der operativen Eingriffe während der Nachbeobachtungszeit der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
	<b>Belzutifan (N<sup>b</sup>= 61)</b>
Patient:innen mit einer oder mehreren Operationen <sup>c</sup>	9 (14,8)
Pankreasläsionen	1 (1,6)
Nierenzellkarzinom	9 (14,8)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set	
c: Als Operation gelten alle Verfahren mit Ausnahme der Bestrahlung, die zur Verringerung der Tumorlast durchgeführt werden, und jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Organklasse nur einmal gezählt	

Während der Nachbeobachtungszeit wurde in der Studie LITESPARK 004 für neun Patient:innen (14,8 %) mindestens ein operativer Eingriff dokumentiert. Bei der Mehrheit dieser Patient:innen handelte sich um operative Eingriffe für RCC.

Nachfolgende Grafik zeigt anhand patientenindividueller Balken die Verteilung der operativen Eingriffe vor und nach der Behandlung mit Belzutifan. Diese Darstellung zeigt einen deutlichen Unterschied in der Häufigkeit notwendiger Operationen vor vs. nach der Behandlung mit Belzutifan.

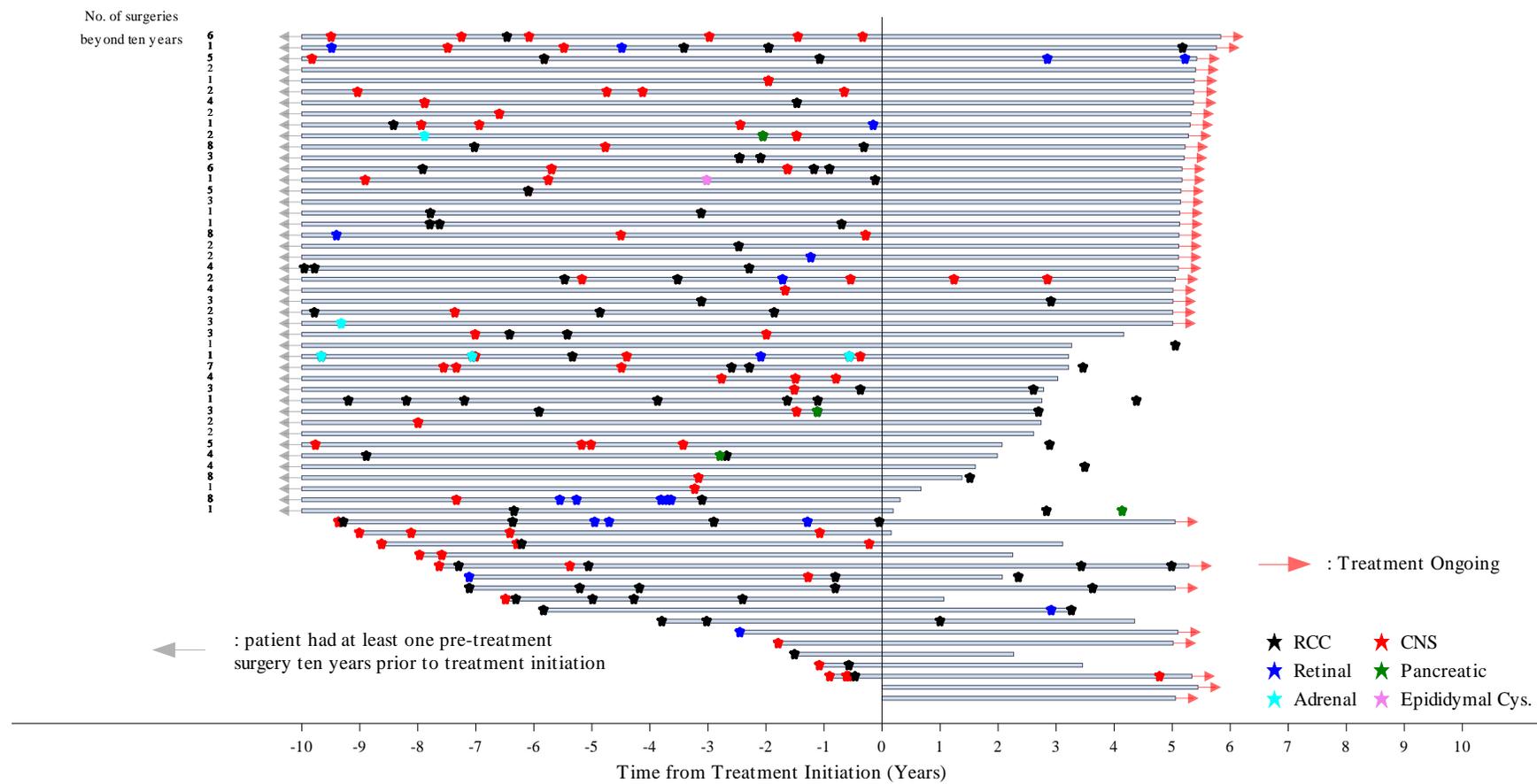


Abbildung 8: Verteilung der durchgeführten operativen Eingriffe auf patientenindividueller Basis der Studie LITESPARK 004  
 CNS: Zentralnervensystem; RCC: Nierenzellkarzinom

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.2.3.3.2.3 Metastasen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Metastasen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Der Endpunkt Metastasen beschreibt die Häufigkeit der Metastasen, die während der gesamten Studiendauer aufgetreten sind.</p> <p>Es wird die absolute und relative Häufigkeit der Metastasen dargestellt. Zusätzlich zu den Metastasen von RCC werden Metastasen von pNET und von der Nebenniere bzw. Phäochromozytome und Paragangliome (PPGL) dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Efficacy Analysis Set Population.</p>
VHL Natural History Study	<p>Der Endpunkt Metastasen beschreibt die Häufigkeit der Metastasen, die ab dem Zeitpunkt Patienten-Index-Datum (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) während der gesamten Studiendauer aufgetreten sind.</p> <p>Es wird die absolute und relative Häufigkeit der Metastasen dargestellt, getrennt nach Metastasen des RCC und nach Metastasen außerhalb der Niere.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 05. August 2022 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Trial Population Subgroup.</p>
pNET: neuroendokriner Pankreastumor; PPGL: Phäochromozytom und Paragangliom; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 bzw. das retrospektive Studiendesign der VHL Natural History Study ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Metastasen der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
	<b>Belzutifan (N<sup>b</sup>= 61)</b>
Patient:innen, die metastasiertes RCC entwickelten	1 (1,6)
Patient:innen, die metastasiertes pNET entwickelten	0 (0,0)
Patient:innen, die Nebennierenmetastasen und PPGL entwickelten	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set pNET: neuroendokriner Pankreastumor; PPGL: Phäochromozytom und Paragangliom; RCC: Renal Cell Carcinoma	

Für den Endpunkt Metastasen wurde in der Studie LITESPARK 004 für einen:eine Patienten:Patientin (1,6 %) eine Metastase im Studienverlauf dokumentiert (Tabelle 4-64). Es handelt sich hierbei um eine RCC-Metastase.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Metastasen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

<b>Studie: VHL Natural History Study<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
	<b>beobachtendes Abwarten (N<sup>b</sup> = 244)</b>
Patient:innen mit Nierenmetastasen <sup>c</sup>	13 (5,3)
Patient:innen mit Metastasen außerhalb der Niere	2 (0,8)
a: Datenschnitt: 05. August 2022 b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup c: In einem Fall wurde das Ereignis post hoc nach Datenbankschluss als lokal fortgeschrittener Tumor eingestuft. KI: Konfidenzintervall	

In der VHL Natural History Study wurden für 13 Patient:innen (5,3 %) Metastasen in der Niere berichtet, wobei einer dieser Fälle post hoc als lokal fortgeschrittener Tumor eingestuft wurde. Für zwei Patient:innen wurden Metastasen außerhalb der Niere berichtet (Tabelle 4-65).

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.2.3.3.2.4 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Die <u>Objektive Ansprechrare</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Objektive Ansprechrare wird inkl. des 95 %-KI (Clopper-Pearson-Methode) berichtet. Des Weiteren werden die absoluten und relativen Häufigkeiten für das <u>beste Gesamtansprechen</u> dargestellt.</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Oben genannte Endpunkte werden für RCC sowie gesondert für Hämangioblastome des ZNS und für pNET ausgewertet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Efficacy Analysis Set Population.</p>
VHL Natural History Study	<p>Die <u>Objektive Ansprechrare</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen vom Zeitpunkt des Patienten-Index-Datums (s. Abschnitt 4.2.5.2.3) während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Objektive Ansprechrare wird inkl. des 95 %-KI (Clopper-Pearson-Methode) berichtet. Des Weiteren werden die absoluten und relativen Häufigkeiten für das <u>beste Gesamtansprechen</u> dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 15. Dezember 2022 verwendet. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage derjenigen Patient:innen der Trial Population Subgroup, für die ein Scan zu Studienbeginn vorlag sowie mindestens zwei weitere im Studienverlauf.</p>
<p>KI: Konfidenzintervall; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 bzw. das retrospektive Studiendesign der VHL Natural History Study ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Objektive Ansprechrate für RCC:**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61	
	n	Rate in % [95%-KI] <sup>c</sup>
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	43	70,5 [57,4; 81,5]
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set c: 95%-Konfidenzintervalle werden mit der 2-seitigen Clopper-Pearson-Methode berechnet CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für RCC der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 61
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
Komplettes Ansprechen	7 (11,5)
Partielles Ansprechen	36 (59,0)
Stabile Erkrankung	17 (27,9)
Krankheitsprogression	0 (0,0)
nicht auswertbar	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set	

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag in der Studie LITESPARK 004 bei 70,5 % (Tabelle 4-67). Sieben Patient:innen hatten ein komplettes Ansprechen (11,5 %), 36 Patient:innen hatten ein partielles Ansprechen (59,0 %) (Tabelle 4-68).

Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen das Ergebnis für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für die VHL Natural History Study.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>	beobachtendes Abwarten N <sup>b</sup> = 203	
	n	Rate in % [95%-KI] <sup>c</sup>
Objektive Ansprechrate während der gesamten Beobachtungszeit (CR + PR)	3	1,48 [0,31; 4,26]
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022 b: Anzahl der Patient:innen: Patient:innen der Trial Population Subgroup, für die ein Scan zu Studienbeginn und mind. zwei weitere im Studienverlauf vorlag CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen		

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen der VHL Natural History Study – weitere Untersuchungen

Studie: VHL Natural History Study <sup>a</sup>	beobachtendes Abwarten N <sup>b</sup> = 203
<b>Bestes Gesamtansprechen während der gesamten Beobachtungszeit, n (%)</b>	
Komplettes Ansprechen	0 (0,0)
Partielles Ansprechen	3 (1,5)
Stabile Erkrankung	159 (78,3)
Krankheitsprogression	41 (20,2)
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022	
b: Anzahl der Patient:innen: Trial Population Subgroup	

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag in der VHL Natural History Study lediglich bei 1,5 % (Tabelle 4-69). Keine der Patient:innen hatte ein komplettes Ansprechen, drei Patient:innen hatten ein partielles Ansprechen (1,5 %) (Tabelle 4-70).

### **Objektive Ansprechrates für Hämangioblastome des ZNS:**

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 50	
	n	Rate in % [95%-KI] <sup>c</sup>
Objektive Ansprechrates (CR + PR)	25	50,0 [35,5; 64,5]
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC		
c: 95%-Konfidenzintervalle werden mit der 2-seitigen Clopper-Pearson-Methode berechnet		
CR: Komplettes Ansprechen; HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 50
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
Komplettes Ansprechen	6 (12,0)
Partielles Ansprechen	19 (38,0)
Stabile Erkrankung	20 (40,0)
Krankheitsprogression	3 (6,0)
nicht auswertbar	2 (4,0)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC	
HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem	

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag in der Studie LITESPARK 004 für Hämangioblastome des ZNS bei 50,0 % (Tabelle 4-71). Sechs Patient:innen hatten komplettes Ansprechen (12,0 %), 19 Patient:innen hatten partielles Ansprechen (38,0 %) (Tabelle 4-72).

**Objektive Ansprechrate für pNET:**

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 20	
	n	Rate in % [95%-KI] <sup>c</sup>
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	18	90,0 [68,3; 98,8]

a: Datenschnitt: 01. April 2024  
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem pNET zur Baseline nach IRC  
c: 95%-Konfidenzintervalle werden mit der 2-seitigen Clopper-Pearson-Methode berechnet  
CR: Komplettes Ansprechen; IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; PR: Partielles Ansprechen; VHL: Von Hippel-Lindau

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen für pNET der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan N <sup>b</sup> = 20
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>	
Komplettes Ansprechen	13 (65,0)
Partielles Ansprechen	5 (25,0)
Stabile Erkrankung	2 (10,0)
Krankheitsprogression	0 (0,0)
nicht auswertbar	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 01. April 2024  
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem pNET zur Baseline nach IRC  
IRC: unabhängiges Prüfungsausschuss; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; VHL: Von Hippel-Lindau

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag in der Studie LITESPARK 004 für pNET bei 90,0 % (Tabelle 4-73). 13 Patient:innen hatten komplettes Ansprechen (65,0 %), fünf Patient:innen hatten partielles Ansprechen (25,0 %) (Tabelle 4-74).

**Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (01. April 2024) war die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für RCC 11,1 Monate. Die Rate an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 24$  Monate lag bei über 90 %, blieb bis zum Ende der fünfjährigen Beobachtungszeit mit 76,2 % relativ hoch. Die detaillierten Angaben für RCC, Hämangioblastome des ZNS und pNET sind in Anhang 4-G abgelegt.

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Ortes der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

### 4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftreten, werden gezählt. Es werden jeweils die Häufigkeiten und die Raten der Ereignisse berichtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Safety Analysis Set Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Ereignisse, die einen Krankheitsprogress beschreiben, waren per Studienprotokoll nicht als unerwünschte Ereignisse zu melden.
VHL Natural History Study	Es liegen keine Ergebnisse für diese Endpunkte vor.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Studie LITESPARK 004– weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup>= 61)</b>
Unerwünschte Ereignisse	61 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20 (32,8)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	30 (49,2)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	4 (6,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt	
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

In der Studie LITESPARK 004 ist bei allen Patient:innen mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden für 20 Patient:innen dokumentiert (32,8 %), schwere unerwünschte Ereignisse für 30 Patient:innen (49,2 %). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse liegen bei vier Patient:innen vor (6,6 %) (Tabelle 4-76).

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-75 beschriebenen Vorgehensweise.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftreten, werden gezählt. Es werden jeweils die Häufigkeiten und die Raten der Ereignisse berichtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Safety Analysis Set Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Ereignisse, die einen Krankheitsprogress beschreiben, waren per Studienprotokoll nicht als unerwünschte Ereignisse zu melden.</p>
VHL Natural History Study	Es liegen keine Ergebnisse für diese Endpunkte vor.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	61 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	58 (95,1)
Anämie	57 (93,4)
Hypotransferrinaemie	1 (1,6)
Leukopenie	1 (1,6)
Lymphadenopathie	1 (1,6)
Neutropenie	1 (1,6)
Thrombozytopenie	1 (1,6)
Herzerkrankungen	17 (27,9)
Angina pectoris	1 (1,6)
Vorhofvergroesserung	1 (1,6)
Bradykardie	2 (3,3)
Koronararterien-dissektion	1 (1,6)
Funktionsstoerung des linken Ventrikels	1 (1,6)
Palpitationen	7 (11,5)
Perikarderguss	1 (1,6)
Sinusbradykardie	2 (3,3)
Sinustachykardie	1 (1,6)
Tachykardie	2 (3,3)
Ventrikulaere Extrasystolen	1 (1,6)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	2 (3,3)
Hornhautdystrophie	1 (1,6)
Nasopalatinale Zyste	1 (1,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (26,2)
Ohrenbeschwerden	1 (1,6)
Ohrschmerzen	1 (1,6)
Funktionsstoerung der Tuba eustachii	2 (3,3)
Uebermaessige Produktion von Zerumen	1 (1,6)
Schmerzen des aeusseren Ohres	1 (1,6)
Hypakusis	2 (3,3)
Mastoiderguss	1 (1,6)
Mittelohrerguss	2 (3,3)
Mittelohrentzuendung	1 (1,6)
Tinnitus	6 (9,8)
Vertigo	3 (4,9)
Endokrine Erkrankungen	3 (4,9)
Nebenniereninsuffizienz	1 (1,6)
Hypothyreose	1 (1,6)
Schilddruesenzyste	1 (1,6)
Augenerkrankungen	29 (47,5)
Blepharitis	2 (3,3)
Chalazion	1 (1,6)
Bindehautblutung	1 (1,6)

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Doppeltsehen	3 (4,9)
Trockenes Auge	3 (4,9)
Epiretinale Membran	1 (1,6)
Augenreizung	1 (1,6)
Augenschmerzen	5 (8,2)
Stoerung der Augenlidfunktion	1 (1,6)
Glaukom	2 (3,3)
Traenensekretion verstaerkt	2 (3,3)
Myopie	1 (1,6)
Augenbeschwerden	1 (1,6)
Periorbitaloedem	1 (1,6)
Photophobie	1 (1,6)
Presbyopie	1 (1,6)
Netzhautablosung	1 (1,6)
Netzhautblutung	4 (6,6)
Gefaesserkrankung der Retina	1 (1,6)
Netzhautvenenverschluss	1 (1,6)
Sehen verschwommen	13 (21,3)
Sehverschlechterung	5 (8,2)
Mouches volantes	2 (3,3)
Glaskoerperblutung	1 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (67,2)
Abdominale Beschwerden	1 (1,6)
Bauch aufgetrieben	1 (1,6)
Abdominalschmerz	14 (23,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (3,3)
Aphthöse Ulzeration	2 (3,3)
Kolitis	1 (1,6)
Verstopfung	16 (26,2)
Diarrhoe	12 (19,7)
Mundtrockenheit	5 (8,2)
Dyspepsie	6 (9,8)
Zahnschmelzanomalie	1 (1,6)
Flatulenz	1 (1,6)
Gastritis	1 (1,6)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	5 (8,2)
Zahnfleischbluten	1 (1,6)
Hämorrhoidalblutung	1 (1,6)
Haemorrhoiden	1 (1,6)
Lippenoedem	1 (1,6)
Melaena	1 (1,6)
Übelkeit	24 (39,3)
Mundschmerzen	2 (3,3)
Rektalblutung	1 (1,6)
Stomatitis	2 (3,3)
Zahnschmerzen	1 (1,6)
Erbrechen	8 (13,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (86,9)
Asthenie	2 (3,3)
Schmerzen in der Achselgegend	1 (1,6)
Brustkorbbeschwerden	3 (4,9)
Brustkorbschmerz	1 (1,6)
Schüttelfrost	2 (3,3)
Komplikation in Verbindung mit dem Gerät	1 (1,6)
Arzneimittelwechselwirkung	1 (1,6)
Erschöpfung	47 (77,0)
Gangstoerung	1 (1,6)
Generalisiertes Oedem	1 (1,6)
Grippeähnliche Erkrankung	7 (11,5)

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Lokalisiertes Oedem	1 (1,6)
Unwohlsein	1 (1,6)
Knoetchen	1 (1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	3 (4,9)
Peripheres Ödem	9 (14,8)
Schmerzen	4 (6,6)
Periphere Schwellung	1 (1,6)
Fieber	1 (1,6)
Fremdkörpergefühl	1 (1,6)
Temperaturintoleranz	1 (1,6)
Xerose	1 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)
Gallenkolik	1 (1,6)
Cholelithiasis	1 (1,6)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (13,1)
Anaphylaktische Reaktion	1 (1,6)
Kontrastmittelallergie	3 (4,9)
Ueberempfindlichkeit	2 (3,3)
Jahreszeitbedingte Allergie	2 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (73,8)
Appendizitis	1 (1,6)
Tinea corporis	1 (1,6)
Borrelia-Infektion	1 (1,6)
Bronchitis	2 (3,3)
COVID-19	15 (24,6)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (1,6)
Zellulitis	1 (1,6)
Konjunktivitis	3 (4,9)
Zystitis	3 (4,9)
Divertikulitis	2 (3,3)
Augeninfektion	1 (1,6)
Follikulitis	1 (1,6)
Virale Gastroenteritis	1 (1,6)
Helicobacter-Infektion	2 (3,3)
Herpes-simplex-Reaktivierung	1 (1,6)
Herpes zoster	1 (1,6)
Hordeolum	1 (1,6)
Grippe	4 (6,6)
Abszess am Ort eines Medizinprodukts	1 (1,6)
Nagelinfektion	1 (1,6)
Nasopharyngitis	1 (1,6)
Omphalitis	1 (1,6)
Otitis externa	2 (3,3)
Otitis media	4 (6,6)
Chronische Otitis media	1 (1,6)
Pharyngitis	1 (1,6)
Pneumonie	1 (1,6)
Post-akutes COVID-19-Syndrom	1 (1,6)
pustulöser Ausschlag	1 (1,6)
Atemwegsinfektion	1 (1,6)
Rhinitis	2 (3,3)
Infektion des Skrotums	1 (1,6)
Sinusitis	4 (6,6)
Hautinfektion	1 (1,6)
Tonsillitis durch Streptokokken	1 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	12 (19,7)
Harnwegsinfekt	8 (13,1)
Harnwegsinfektion durch Enterokokken	1 (1,6)
Virusinfektion	1 (1,6)

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Vulvovaginale Pilzinfektion	1 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (31,1)
Knoechelfraktur	1 (1,6)
Arthropodenstich	1 (1,6)
Kontusion	3 (4,9)
Einer ansteckenden Krankheit ausgesetzt	1 (1,6)
Gesichtsverletzung	1 (1,6)
Sturz	5 (8,2)
Fraktur des Fusses	1 (1,6)
Fraktur der Huefte	1 (1,6)
Schmerzen an der Inzisionsstelle	1 (1,6)
Baenderzerrung	1 (1,6)
Muskelriss	2 (3,3)
Eingriffsbedingte Komplikation des Auges	1 (1,6)
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	3 (4,9)
Rippenfraktur	1 (1,6)
Hauteinriss	1 (1,6)
Wirbelfraktur	1 (1,6)
Verbrennung	1 (1,6)
Toxizitaet gegenueber verschiedenen Agenzien	1 (1,6)
Untersuchungen	44 (72,1)
Alaninaminotransferase erhoeht	13 (21,3)
Amylase erhoeht	1 (1,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	9 (14,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	3 (4,9)
Bilirubin im Blut erhoeht	2 (3,3)
Cholesterin im Blut erhoeht	3 (4,9)
Kreatin im Blut erhoeht	1 (1,6)
Kreatinin im Blut erhoeht	9 (14,8)
Eisen im Blut erniedrigt	1 (1,6)
Herzgeraesch	1 (1,6)
Adrenalin erhoeht	1 (1,6)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	1 (1,6)
Intraokulaerer Druck erhoeht	1 (1,6)
Lipase erhoeht	4 (6,6)
Lymphozytenzahl erniedrigt	7 (11,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (3,3)
Nitrit im Urin nachweisbar	1 (1,6)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,6)
Retikulozytenzahl erniedrigt	2 (3,3)
Systolischer Druck des rechten Ventrikels erhoeht	1 (1,6)
SARS-CoV-2-Test positiv	1 (1,6)
Ferritin im Serum erhoeht	1 (1,6)
Transferrin erniedrigt	1 (1,6)
Gewicht erniedrigt	7 (11,5)
Gewicht erhoeht	10 (16,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (32,8)
Appetit vermindert	4 (6,6)
Dehydratation	1 (1,6)
Diabetes mellitus	1 (1,6)
Hyperglykaemie	4 (6,6)
Hyperkaliaemie	1 (1,6)
Hyperlipidaemie	3 (4,9)
Hypermagnesiaemie	3 (4,9)
Hypalbuminaemie	1 (1,6)
Hypoglykaemie	2 (3,3)
Hypokaliämie	4 (6,6)
Hypomagnesiaemie	1 (1,6)

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Hyponatrimie	2 (3,3)
Hypophosphatämie	3 (4,9)
Eisenmangel	1 (1,6)
Vitamin D-Mangel	1 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	40 (65,6)
Arthralgie	17 (27,9)
Rückenschmerzen	12 (19,7)
Flankenschmerz	6 (9,8)
Leistenschmerzen	1 (1,6)
Gelenkguss	1 (1,6)
Freier Gelenkkörper	1 (1,6)
Muskelkrämpfe	9 (14,8)
Muskelschwäche	3 (4,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (1,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (1,6)
Myalgie	19 (31,1)
Nackenschmerzen	4 (6,6)
Osteoarthritis	1 (1,6)
Schmerz in einer Extremität	7 (11,5)
Kieferschmerzen	1 (1,6)
Tendinitis	1 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	4 (6,6)
Akustikus-Neurinom	1 (1,6)
Lobuläres Mammakarzinom in situ	1 (1,6)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,6)
Vulvakrebs	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (82,0)
Aphasie	1 (1,6)
Kognitive Störung	1 (1,6)
Getriebener Bewusstseinszustand	1 (1,6)
Aufmerksamkeitsstörungen	9 (14,8)
Schwindel	28 (45,9)
Dysästhesie	1 (1,6)
Dysarthrie	1 (1,6)
Dysgeusie	3 (4,9)
Intrakranielle Blutung	2 (3,3)
Kopfschmerzen	30 (49,2)
Hemiparästhesie	1 (1,6)
Hyperästhesie	2 (3,3)
Hypoästhesie	3 (4,9)
Verlust des Bewusstseins	1 (1,6)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1 (1,6)
Migräne	1 (1,6)
Neuralgie	1 (1,6)
Parästhesie	7 (11,5)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1,6)
Peroneuslähmung	1 (1,6)
Praesynkope	2 (3,3)
Syndrom der ruhelosen Beine	1 (1,6)
Ischialgie	3 (4,9)
Krampfanfall	1 (1,6)
Somnolenz	1 (1,6)
Synkope	3 (4,9)
Tremor	2 (3,3)
Produkt-assoziierte Probleme	1 (1,6)
Dislokation eines Medizinprodukts	1 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (32,8)
Agitiertheit	1 (1,6)
Angst	9 (14,8)

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	1 (1,6)
Depressive Verstimmung	1 (1,6)
Depression	7 (11,5)
Dysphorie	1 (1,6)
Hypnopompe Halluzination	1 (1,6)
Schlaflosigkeit	9 (14,8)
Endogene Depression	1 (1,6)
Stimmungsaenderung	2 (3,3)
Suizidversuch	1 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (21,3)
Akute Nierenverletzung	1 (1,6)
Blasenspasmus	1 (1,6)
Dysurie	1 (1,6)
Haematurie	2 (3,3)
Hamdrang	3 (4,9)
Nephrolithiasis	1 (1,6)
Nykturie	1 (1,6)
Pollakisurie	4 (6,6)
Postinfektiöse Glomerulonephritis	1 (1,6)
Nierenschmerz	2 (3,3)
Harninkontinenz	2 (3,3)
Harnfluss vermindert	1 (1,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (26,2)
Anomale Uterusblutung	1 (1,6)
Azoospermie	2 (3,3)
Balanoposthitis	1 (1,6)
Brusthyperplasie	1 (1,6)
Raumforderung in der Brust	1 (1,6)
Zervixpolyp	1 (1,6)
Dysmenorrhoe	1 (1,6)
Endometriose	1 (1,6)
Erektionsstörung	1 (1,6)
Gynaekomastie	1 (1,6)
Haemorrhagische Ovarialzyste	1 (1,6)
Starke Menstruationsblutung	3 (4,9)
Menopausale Symptome	1 (1,6)
Menstruation unregelmässig	1 (1,6)
Ovarialzyste	1 (1,6)
Beckenschmerz	3 (4,9)
Hodenatrophie	1 (1,6)
Vaginaler Ausfluss	1 (1,6)
Vaginalverletzung	1 (1,6)
Vulvovaginale Trockenheit	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	30 (49,2)
Husten	9 (14,8)
Dysphonie	1 (1,6)
Dyspnoe	16 (26,2)
Nasenbluten	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
Nasale Kongestion	6 (9,8)
Schmerzen im Oropharynx	6 (9,8)
Allergische Rhinitis	2 (3,3)
Hypertrophie der Tonsillen	1 (1,6)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	3 (4,9)
Giemen	1 (1,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (36,1)
Alopezie	1 (1,6)
Blase	1 (1,6)
Dekubitalgeschwuer	1 (1,6)

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Dermatitis akneiform	1 (1,6)
Kontaktdermatitis	2 (3,3)
Trockene Haut	4 (6,6)
Mukokutaner Ausschlag	1 (1,6)
Nagelfurchung	1 (1,6)
Onycholyse	1 (1,6)
Petechien	1 (1,6)
Juckreiz	3 (4,9)
Ausschlag	2 (3,3)
Ausschlag makulo-papuloes	5 (8,2)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (1,6)
Hautverfärbung	1 (1,6)
Hauterkrankung	1 (1,6)
Exfoliation der Haut	1 (1,6)
Hauthyperpigmentierung	1 (1,6)
Hautgeruch anomal	1 (1,6)
Schweissdrüesenerkrankung	1 (1,6)
Nesselsucht	1 (1,6)
Xeroderma	1 (1,6)
Gefäßkrankungen	19 (31,1)
Embolie	2 (3,3)
Hitzewallung	4 (6,6)
Hypertonie	12 (19,7)
Hypotonie	2 (3,3)
Orthostasesyndrom	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patient:innen auftraten	
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Folgende unerwünschte Ereignisse nach SOC bzw. PT, die während der Behandlung mit Belzutifan in der Studie LITESPARK 004 aufgetreten sind (Tabelle 4-78), wurden bei mindestens 60 % der Patient:innen gemeldet:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: n = 58 (95,1 %)   
Bei den meisten dieser unerwünschten Ereignisse innerhalb der SOC handelt es sich um den PT Anämie: n = 57 (93,4 %).
- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: n = 41 (67,2 %)
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: n = 53 (86,9 %)   
Bei den meisten dieser unerwünschten Ereignisse innerhalb der SOC handelt es sich um den PT Fatigue: n = 47 (77,0 %).
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: n = 45 (73,8 %)
- SOC: Untersuchungen: n = 44 (72,1 %)
- SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: n = 40 (65,6 %)
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: n = 50 (82,0 %).

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	20 (32,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,6)
Anämie	1 (1,6)
Herzerkrankungen	1 (1,6)
Koronararterien-dissektion	1 (1,6)
Augenerkrankungen	3 (4,9)
Netzhautablosung	1 (1,6)
Netzhautvenenverschluss	1 (1,6)
Glaskörperblutung	1 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,6)
Abdominalschmerz	1 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)
Cholelithiasis	1 (1,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,6)
Anaphylaktische Reaktion	1 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (11,5)
Appendizitis	1 (1,6)
COVID-19	1 (1,6)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (1,6)
Zystitis	1 (1,6)
Abszess am Ort eines Medizinprodukts	1 (1,6)
Pneumonie	1 (1,6)
Harnwegsinfekt	1 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (6,6)
Knochenfraktur	1 (1,6)
Fraktur der Huefte	1 (1,6)
Hauteinriss	1 (1,6)
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,6)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,9)
Intrakranielle Blutung	2 (3,3)
Krampfanfall	1 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,6)
Suizidversuch	1 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)
Postinfektiöse Glomerulonephritis	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,3)
Dyspnoe	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
Gefäßerkrankungen	4 (6,6)
Embolie	2 (3,3)
Hypertonie	1 (1,6)
Hypotonie	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patient:innen auftraten	
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie LITESPARK 004 sind der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zugeordnet (11,5 %) (Tabelle 4-79).

### **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	30 (49,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (13,1)
Anämie	8 (13,1)
Herzkrankungen	1 (1,6)
Koronararterien-dissektion	1 (1,6)
Augenerkrankungen	4 (6,6)
Glaukom	1 (1,6)
Netzhautablosung	1 (1,6)
Netzhautvenenverschluss	1 (1,6)
Glaskörperblutung	1 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,3)
Abdominalschmerz	1 (1,6)
Diarrhoe	1 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,9)
Erschöpfung	3 (4,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)
Cholelithiasis	1 (1,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,6)
Anaphylaktische Reaktion	1 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (11,5)
Appendizitis	1 (1,6)
COVID-19	1 (1,6)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (1,6)
Abszess am Ort eines Medizinprodukts	1 (1,6)
Chronische Otitis media	1 (1,6)
Pneumonie	1 (1,6)
Harnwegsinfekt	1 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (6,6)
Knochenfraktur	1 (1,6)
Fraktur der Hüfte	1 (1,6)
Hauteinriss	1 (1,6)
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (1,6)
Untersuchungen	3 (4,9)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,6)
Gewicht erhöht	2 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (1,6)
Myalgie	1 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,6)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,9)
Intrakranielle Blutung	1 (1,6)
Synkope	2 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,6)
Suizidversuch	1 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Postinfektiöse Glomerulonephritis	1 (1,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,6)
Azoospermie	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,3)
Dyspnoe	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
Gefäßerkrankungen	7 (11,5)
Embolie	1 (1,6)
Hypertonie	6 (9,8)
Hypotonie	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patient:innen auftraten	
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die häufigsten aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse in der Studie LITESPARK 004 sind dem PT Anämie zugeordnet (13,1 %) (Tabelle 4-80).

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>c</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	4 (6,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,6)
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)
Schwindel	1 (1,6)
Intrakranielle Blutung	1 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,6)
Suizidversuch	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mehr als 0 % der Patient:innen auftraten	
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Die vereinzelt Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie LITESPARK 004 verteilen sich auf die SOC Erkrankungen des Nervensystems (3,3 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (1,6 %) und Psychiatrische Erkrankungen (1,6 %).

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

#### 4.3.2.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LITESPARK 004	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende ECI</li> <li>• Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p>Als ECI waren die folgenden PT definiert: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Dyspnoe und Hypoxie.</p> <p>Alle ECI, die bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation auftreten, werden gezählt. Es werden jeweils die Häufigkeiten und die Raten der Ereignisse berichtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt vom 01. April 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Safety Analysis Set Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert.</p>
VHL Natural History Study	Es liegen keine Ergebnisse für diese Endpunkte vor.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECI: Events of Clinical Interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; VHL: Von Hippel-Lindau	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Durch das nicht-randomisierte, offene Studiendesign der LITESPARK 004 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Schwerwiegende ECI**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse nach SOC und PT<sup>bc</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>d</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (4,9)
Anämie	1 (1,6)
Anämie	1 (1,6)
Dyspnoe	1 (1,6)
Dyspnoe	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024	
b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt	
c: Das unerwünschte Ereignis von klinischem Interesse "Anämie" besteht aus den Preferred Terms "Anaemie" und "Haemoglobin erniedrigt", das Ereignis von klinischem Interesse "Dyspnoe" besteht aus dem Preferred Term "Dyspnoe" und das Ereignis von klinischem Interesse "Hypoxie" besteht aus dem Preferred Term "Hypoxie", basierend auf MedDRA Version 26.0. Im Fall von null Ereignissen wird der entsprechende Preferred Term in der Tabelle nicht aufgeführt.	
d: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set	
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

In der Studie LITESPARK 004 wurde für drei Patient:innen (4,9 %) jeweils ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse berichtet. Dabei handelt es sich um jeweils ein Ereignis der PT Anämie, Dypnoe und Hypoxie (Tabelle 4-83).

**Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5)**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>Schweres unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse (CTCAE Grad 3-5) nach SOC und PT<sup>b,c</sup></b>	<b>Belzutifan (N<sup>d</sup> = 61)</b>
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	10 (16,4)
Anämie	8 (13,1)
Anämie	8 (13,1)
Dyspnoe	1 (1,6)
Dyspnoe	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
Hypoxie	1 (1,6)
a: Datenschnitt: 01. April 2024 b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt c: Das unerwünschte Ereignis von klinischem Interesse "Anämie" besteht aus den Preferred Terms "Anaemie" und "Haemoglobin erniedrigt", das Ereignis von klinischem Interesse "Dyspnoe" besteht aus dem Preferred Term "Dyspnoe" und das Ereignis von klinischem Interesse "Hypoxie" besteht aus dem Preferred Term "Hypoxie", basierend auf MedDRA Version 26.0. Im Fall von null Ereignissen wird der entsprechende Preferred Term in der Tabelle nicht aufgeführt. d: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

In der Studie LITESPARK 004 wurde für zehn Patient:innen (16,4 %) jeweils ein schweres unerwünschtes Ereignis von klinischem Interesse berichtet. In acht dieser Fälle handelt es sich um Ereignisse des PT Anämie (Tabelle 4-84).

Die Ergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Orts der Studiendurchführung (Europa und Nordamerika) auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

**Fazit zu den Nebenwirkungen**

Das bei Patient:innen in der Studie LITESPARK 004 beobachtete Sicherheitsprofil von Belzutifan stimmt in der Gesamtschau mit dem aus anderen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Belzutifan überein.

#### 4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Für die Studie LITESPARK 004 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-85 dargestellt.

Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie LITESPARK 004

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<41 Jahre vs. ≥41 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	VHL-Alterationsstatus (partielle oder komplette VHL-Deletion vs. VHL- Mutation)
<b>LITESPARK 004</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten operativen Eingriff	○	○	○	○	○
Metastasen <sup>a</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Tumoransprechen <sup>b</sup>	○	○	○	○	● <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>d</sup>	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>e</sup>	○ <sup>f</sup>	○ <sup>f</sup>	○ <sup>f</sup>	○ <sup>f</sup>	○ <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI) <sup>g</sup>	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Metastasen werden aufgrund der Seltenheit der Ereignisse keine Subgruppenanalysen durchgeführt</p> <p>b: Tumoransprechen beinhaltet folgende Endpunkte: Objektive Ansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>c: Subgruppenanalyse war für den Endpunkt Objektive Ansprechrage für RCC präspezifiziert und wird daher ausschließlich für RCC dargestellt</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt. Für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden aufgrund der Seltenheit der Ereignisse keine Subgruppenanalysen durchgeführt</p> <p>e: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<41 Jahre vs. ≥41 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	VHL-Alterationsstatus (partielle oder komplette VHL-Deletion vs. VHL- Mutation)
<b>LITESPARK 004</b>					
<p>wird verzichtet</p> <p>f: Für SOC / PT werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls für die spezielle Ereigniskategorie mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis vorliegen</p> <p>g: Unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (ECI): Schwerwiegende ECI und Schwere ECI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>ECI: Events of Clinical Interest; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau</p>					

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen pro Endpunkt ausführlich dargestellt.

**Endpunkt Progressionsfreies Überleben:**

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie LITESPARK 004 (IRC) – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>
Progressionsfreies Überleben	N <sup>b</sup>		
Geschlecht			
Weiblich	29	6 (20,7)	Nicht erreicht [49,8; -]
Männlich	32	6 (18,8)	Nicht erreicht [57,9; -]
Alter			
<41	29	6 (20,7)	Nicht erreicht [57,7; -]
≥41	32	6 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0	50	8 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]
≥1	11	4 (36,4)	57,9 [36,4; -]
Region			
Europa	13	2 (15,4)	Nicht erreicht [57,7; -]
Nicht-Europa	48	10 (20,8)	Nicht erreicht [57,9; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024			
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set			
c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall			

**Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff:**

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum ersten operativen Eingriff der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan		
		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>
Zeit bis zur Operation	N <sup>b</sup>		
Geschlecht			
Weiblich	29	7 (24,1)	Nicht erreicht [60,6; -]
Männlich	32	9 (28,1)	Nicht erreicht [62,1; -]
Alter			
<41	29	5 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]
≥41	32	11 (34,4)	Nicht erreicht [41,9; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0	50	15 (30,0)	Nicht erreicht [62,1; -]
≥1	11	1 (9,1)	Nicht erreicht [34,7; -]
Region			
Europa	13	3 (23,1)	Nicht erreicht [34,9; -]
Nicht-Europa	48	13 (27,1)	Nicht erreicht [62,1; -]
a: Datenschnitt: 01. April 2024			
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set			
c: Basierend auf der Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten wird das 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley für die mediane Zeit angewandt			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall			

**Endpunkt Objektive Ansprechrate für RCC:**

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für RCC der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Objektive Ansprechrate (CR + PR)</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Geschlecht		
Weiblich	29	22 (75,9)
Männlich	32	21 (65,6)
Alter		
<41	29	25 (86,2)
≥41	32	18 (56,3)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	35 (70,0)
≥1	11	8 (72,7)
Region		
Europa	13	9 (69,2)
Nicht-Europa	48	34 (70,8)
VHL-Alterationsstatus		
VHL-Deletion (partielle oder komplette)	18	11 (61,1)
VHL-Mutation	43	32 (74,4)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set		
CR: Komplettes Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PR: Partielles Ansprechen; VHL: Von Hippel-Lindau		

**Endpunkt Objektive Ansprechrate für Hämangioblastome des ZNS:**

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für Hämangioblastome des ZNS der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Objektive Ansprechrate (CR + PR)</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Geschlecht		
Weiblich	20	10 (50,0)
Männlich	30	15 (50,0)
Alter		
<41	25	13 (52,0)
≥41	25	12 (48,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	39	19 (48,7)
≥1	11	6 (54,5)
Region		
Europa	12	8 (66,7)
Nicht-Europa	38	17 (44,7)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem ZNS HB zu Baseline nach IRC		
CR: Komplettes Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HB: Hämangioblastom; IRC: unabhängiges Prüfungskomitee; PR: Partielles Ansprechen; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem		

**Endpunkt Objektive Ansprechrate für pNET:**

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate für pNET der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan	
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	N <sup>b</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
Geschlecht		
Weiblich	11	9 (81,8)
Männlich	9	9 (100,0)
Alter		
<41	8	7 (87,5)
≥41	12	11 (91,7)
ECOG-Leistungsstatus		
0	18	16 (88,9)
≥1	2	2 (100,0)
Region		
Europa	2	2 (100,0)
Nicht-Europa	18	16 (88,9)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Efficacy Analysis Set mit VHL-assoziiertem pNET zur Baseline nach IRC		
CR: Komplettes Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRC: unabhängiges Prüfungskomitee; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; PR: Partielles Ansprechen; VHL: Von Hippel-Lindau		

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt:**

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Geschlecht		
Weiblich	29	29 (100,0)
Männlich	32	32 (100,0)
Alter		
<41	29	29 (100,0)
≥41	32	32 (100,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	50 (100,0)
≥1	11	11 (100,0)
Region		
Europa	13	13 (100,0)
Nicht-Europa	48	48 (100,0)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt		
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group		

**Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:**

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Geschlecht		
Weiblich	29	12 (41,4)
Männlich	32	8 (25,0)
Alter		
<41	29	6 (20,7)
≥41	32	14 (43,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	15 (30,0)
≥1	11	5 (45,5)
Region		
Europa	13	8 (61,5)
Nicht-Europa	48	12 (25,0)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt		
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group		

**Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse:**

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Geschlecht		
Weiblich	29	16 (55,2)
Männlich	32	14 (43,8)
Alter		
<41	29	12 (41,4)
≥41	32	18 (56,3)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	23 (46,0)
≥1	11	7 (63,6)
Region		
Europa	13	9 (69,2)
Nicht-Europa	48	21 (43,8)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis sind berücksichtigt		
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group		

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC):**

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan	
Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	29 (100,0)
Männlich	32	29 (90,6)
Alter		
<41	29	27 (93,1)
≥41	32	31 (96,9)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	49 (98,0)
≥1	11	9 (81,8)
Region		
Europa	13	13 (100,0)
Nicht-Europa	48	45 (93,8)
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	11 (37,9)
Männlich	32	6 (18,8)
Alter		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	9 (28,1)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	14 (28,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	5 (38,5)
Nicht-Europa	48	12 (25,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	9 (31,0)
Männlich	32	7 (21,9)
Alter		
<41	29	7 (24,1)
≥41	32	9 (28,1)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	14 (28,0)
≥1	11	2 (18,2)
Region		
Europa	13	6 (46,2)
Nicht-Europa	48	10 (20,8)
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	17 (58,6)

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Männlich	32	12 (37,5)
<b>Alter</b>		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	21 (65,6)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	22 (44,0)
≥1	11	7 (63,6)
<b>Region</b>		
Europa	13	7 (53,8)
Nicht-Europa	48	22 (45,8)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	26 (89,7)
Männlich	32	15 (46,9)
<b>Alter</b>		
<41	29	16 (55,2)
≥41	32	25 (78,1)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	34 (68,0)
≥1	11	7 (63,6)
<b>Region</b>		
Europa	13	10 (76,9)
Nicht-Europa	48	31 (64,6)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	25 (86,2)
Männlich	32	28 (87,5)
<b>Alter</b>		
<41	29	26 (89,7)
≥41	32	27 (84,4)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	45 (90,0)
≥1	11	8 (72,7)
<b>Region</b>		
Europa	13	12 (92,3)
Nicht-Europa	48	41 (85,4)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	24 (82,8)
Männlich	32	21 (65,6)
<b>Alter</b>		
<41	29	19 (65,5)
≥41	32	26 (81,3)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	34 (68,0)
≥1	11	11 (100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>		<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>		<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Region			
Europa	13	11 (84,6)	
Nicht-Europa	48	34 (70,8)	
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Geschlecht			
Weiblich	29	10 (34,5)	
Männlich	32	9 (28,1)	
Alter			
<41	29	5 (17,2)	
≥41	32	14 (43,8)	
ECOG-Leistungsstatus			
0	50	10 (20,0)	
≥1	11	9 (81,8)	
Region			
Europa	13	3 (23,1)	
Nicht-Europa	48	16 (33,3)	
<b>SOC: Untersuchungen</b>			
Geschlecht			
Weiblich	29	20 (69,0)	
Männlich	32	24 (75,0)	
Alter			
<41	29	17 (58,6)	
≥41	32	27 (84,4)	
ECOG-Leistungsstatus			
0	50	36 (72,0)	
≥1	11	8 (72,7)	
Region			
Europa	13	7 (53,8)	
Nicht-Europa	48	37 (77,1)	
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Geschlecht			
Weiblich	29	8 (27,6)	
Männlich	32	12 (37,5)	
Alter			
<41	29	5 (17,2)	
≥41	32	15 (46,9)	
ECOG-Leistungsstatus			
0	50	13 (26,0)	
≥1	11	7 (63,6)	
Region			
Europa	13	4 (30,8)	
Nicht-Europa	48	16 (33,3)	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Geschlecht			
Weiblich	29	19 (65,5)	
Männlich	32	21 (65,6)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>Alter</b>		
<41	29	19 (65,5)
≥41	32	21 (65,6)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	31 (62,0)
≥1	11	9 (81,8)
<b>Region</b>		
Europa	13	8 (61,5)
Nicht-Europa	48	32 (66,7)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	25 (86,2)
Männlich	32	25 (78,1)
<b>Alter</b>		
<41	29	24 (82,8)
≥41	32	26 (81,3)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	39 (78,0)
≥1	11	11 (100,0)
<b>Region</b>		
Europa	13	11 (84,6)
Nicht-Europa	48	39 (81,3)
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	9 (31,0)
Männlich	32	11 (34,4)
<b>Alter</b>		
<41	29	11 (37,9)
≥41	32	9 (28,1)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	17 (34,0)
≥1	11	3 (27,3)
<b>Region</b>		
Europa	13	1 (7,7)
Nicht-Europa	48	19 (39,6)
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	29	5 (17,2)
Männlich	32	8 (25,0)
<b>Alter</b>		
<41	29	6 (20,7)
≥41	32	7 (21,9)
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>		
0	50	11 (22,0)
≥1	11	2 (18,2)
<b>Region</b>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Europa	13	5 (38,5)
Nicht-Europa	48	8 (16,7)
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	10 (34,5)
Männlich	32	6 (18,8)
Alter		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	8 (25,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	9 (18,0)
≥1	11	7 (63,6)
Region		
Europa	13	2 (15,4)
Nicht-Europa	48	14 (29,2)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	13 (44,8)
Männlich	32	17 (53,1)
Alter		
<41	29	12 (41,4)
≥41	32	18 (56,3)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	24 (48,0)
≥1	11	6 (54,5)
Region		
Europa	13	6 (46,2)
Nicht-Europa	48	24 (50,0)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	13 (44,8)
Männlich	32	9 (28,1)
Alter		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	14 (43,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	19 (38,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	9 (69,2)
Nicht-Europa	48	13 (27,1)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	10 (34,5)
Männlich	32	9 (28,1)
Alter		

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<4l	29	5 (17,2)
≥4l	32	14 (43,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	14 (28,0)
≥1	11	5 (45,5)
Region		
Europa	13	5 (38,5)
Nicht-Europa	48	14 (29,2)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn sie bei mindestens 10 Patient:innen auftraten		
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SOC: Systemorganklasse		

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT):**

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (PT) der Studie LITESPARK 004 – weitere Untersuchungen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT: Anaemie</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	29 (100,0)
Männlich	32	28 (87,5)
Alter		
<41	29	26 (89,7)
≥41	32	31 (96,9)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	48 (96,0)
≥1	11	9 (81,8)
Region		
Europa	13	13 (100,0)
Nicht-Europa	48	44 (91,7)
<b>SOC: Augenerkrankungen - PT: Sehen verschwommen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	8 (27,6)
Männlich	32	5 (15,6)
Alter		
<41	29	6 (20,7)
≥41	32	7 (21,9)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	8 (16,0)
≥1	11	5 (45,5)
Region		
Europa	13	2 (15,4)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Abdominalschmerz</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	9 (31,0)
Männlich	32	5 (15,6)
Alter		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	6 (18,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	10 (20,0)
≥1	11	4 (36,4)
Region		
Europa	13	3 (23,1)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Verstopfung</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	10 (34,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Männlich	32	6 (18,8)
Alter		
<41	29	7 (24,1)
≥41	32	9 (28,1)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	13 (26,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	2 (15,4)
Nicht-Europa	48	14 (29,2)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Diarrhoe</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	8 (27,6)
Männlich	32	4 (12,5)
Alter		
<41	29	5 (17,2)
≥41	32	7 (21,9)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	8 (16,0)
≥1	11	4 (36,4)
Region		
Europa	13	3 (23,1)
Nicht-Europa	48	9 (18,8)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT: Uebelkeit</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	17 (58,6)
Männlich	32	7 (21,9)
Alter		
<41	29	12 (41,4)
≥41	32	12 (37,5)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	21 (42,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	5 (38,5)
Nicht-Europa	48	19 (39,6)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT: Ermuedung</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	24 (82,8)
Männlich	32	23 (71,9)
Alter		
<41	29	22 (75,9)
≥41	32	25 (78,1)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	40 (80,0)
≥1	11	7 (63,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Region		
Europa	13	9 (69,2)
Nicht-Europa	48	38 (79,2)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT: COVID-19</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	7 (24,1)
Männlich	32	8 (25,0)
Alter		
<41	29	7 (24,1)
≥41	32	8 (25,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	11 (22,0)
≥1	11	4 (36,4)
Region		
Europa	13	4 (30,8)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT: Infektion der oberen Atemwege</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	6 (20,7)
Männlich	32	6 (18,8)
Alter		
<41	29	4 (13,8)
≥41	32	8 (25,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	9 (18,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	1 (7,7)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Untersuchungen - PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	4 (13,8)
Männlich	32	9 (28,1)
Alter		
<41	29	8 (27,6)
≥41	32	5 (15,6)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	12 (24,0)
≥1	11	1 (9,1)
Region		
Europa	13	0 (0,0)
Nicht-Europa	48	13 (27,1)
<b>SOC: Untersuchungen - PT: Gewicht erhöht</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	5 (17,2)
Männlich	32	5 (15,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Alter		
<41	29	4 (13,8)
≥41	32	6 (18,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	6 (12,0)
≥1	11	4 (36,4)
Region		
Europa	13	1 (7,7)
Nicht-Europa	48	9 (18,8)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT: Arthralgie</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	8 (27,6)
Männlich	32	9 (28,1)
Alter		
<41	29	9 (31,0)
≥41	32	8 (25,0)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	15 (30,0)
≥1	11	2 (18,2)
Region		
Europa	13	2 (15,4)
Nicht-Europa	48	15 (31,3)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT: Rueckenschmerzen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	6 (20,7)
Männlich	32	6 (18,8)
Alter		
<41	29	6 (20,7)
≥41	32	6 (18,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	9 (18,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	1 (7,7)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT: Myalgie</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	9 (31,0)
Männlich	32	10 (31,3)
Alter		
<41	29	9 (31,0)
≥41	32	10 (31,3)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	15 (30,0)
≥1	11	4 (36,4)
Region		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: LITESPARK 004<sup>a</sup></b>	<b>Belzutifan</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>
Europa	13	6 (46,2)
Nicht-Europa	48	13 (27,1)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Schwindelgefühl</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	14 (48,3)
Männlich	32	14 (43,8)
Alter		
<41	29	14 (48,3)
≥41	32	14 (43,8)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	21 (42,0)
≥1	11	7 (63,6)
Region		
Europa	13	4 (30,8)
Nicht-Europa	48	24 (50,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT: Kopfschmerzen</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	16 (55,2)
Männlich	32	14 (43,8)
Alter		
<41	29	12 (41,4)
≥41	32	18 (56,3)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	25 (50,0)
≥1	11	5 (45,5)
Region		
Europa	13	8 (61,5)
Nicht-Europa	48	22 (45,8)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT: Dyspnoe</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	9 (31,0)
Männlich	32	7 (21,9)
Alter		
<41	29	4 (13,8)
≥41	32	12 (37,5)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	13 (26,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	5 (38,5)
Nicht-Europa	48	11 (22,9)
<b>SOC: Gefaesserkrankungen - PT: Hypertonie</b>		
Geschlecht		
Weiblich	29	5 (17,2)
Männlich	32	7 (21,9)
Alter		

Studie: LITESPARK 004 <sup>a</sup>	Belzutifan	
Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)
<4l	29	3 (10,3)
≥4l	32	9 (28,1)
ECOG-Leistungsstatus		
0	50	9 (18,0)
≥1	11	3 (27,3)
Region		
Europa	13	4 (30,8)
Nicht-Europa	48	8 (16,7)
a: Datenschnitt: 01. April 2024		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn sie bei mindestens 10 Patient:innen auftraten		
c: Anzahl der Patient:innen: Safety Analysis Set		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

### Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Das Inzidenzkriterium (mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis) ist für keine SOC oder PT erfüllt, daher werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

### Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Das Inzidenzkriterium (mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis) ist für keine SOC oder PT erfüllt, daher werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

### Fazit zu den Subgruppenanalysen

Die geringe Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen lassen keine klinisch sinnvolle Interpretation zu. Daher sind aus den dargelegten Subgruppenanalysen keine neuen Signale zu deuten.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

#### **LITESPARK 004**

##### ***Publikationen***

Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, Beckermann K, Narayan V, Maughan B, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. *Clinical Cancer Research*. 2024 [40].

Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *New England Journal of Medicine* 2021;22(385) [41].

Iliopoulos O, Iversen AB, Narayan V, Maughan BL, Beckermann KE, Oudard S, et al. Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(10):1325-36 [42]

Wiley HE, Srinivasan R, Maranchie JK, Chhablani J, Iversen ABB, Kruse A, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor 2 $\alpha$  Inhibitor Belzutifan in Ocular von Hippel-Lindau Disease: Subgroup Analysis of the Single-Arm Phase 2 LITESPARK-004 Study. *Ophthalmology*. 2024;131(11):1324-32 [43]

##### ***Studienbericht***

Merck & Co. Inc. Kenilworth, NJ, USA. Clinical Study Report V2 - An Open Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2023 [46].

##### ***Studienregistereinträge***

*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] [44]

*EU-CTR*

2018-000125-30 - Titel: An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000125-30>. [Zugriff am: 03.02.2025] [45]

## **VHL Natural History Study**

### ***Studienbericht***

Merck & Co. Inc. Kenilworth, NJ, USA. Final Study Report V2: Von Hippel-Lindau Natural History Study. 2023 [47].

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan wird auf Grundlage der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie LITESPARK 004 sowie einer Gegenüberstellung dieser Daten mit denjenigen einer retrospektiven Datenerhebung vorgenommen.

Die Studie LITESPARK 004 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan bei Erwachsenen 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, ab. Neben der Objektiven Ansprechrates als primärem Endpunkt der Studie, stehen weitere patientenrelevante Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zur Verfügung und ermöglichen somit (in Verbindung mit einem deskriptiven Vergleich zu einer retrospektiven Datenerhebung) eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Belzutifan.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt beobachtendes Abwarten als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Das Verzerrungspotenzial der Studie LITESPARK 004 wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch eingeschätzt (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.2.3.2.2). Bei der VHL Natural History Study, die für eine Gegenüberstellung der Ergebnisse herangezogen wird, handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Für Studien mit einem solchen Design wird ebenfalls generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von Belzutifan ableiten.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen*

*Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien LITESPARK 004 zusammengefasst, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen werden. Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan 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, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie im Folgenden dargestellt.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

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

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

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

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

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

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

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

### *Zeit bis zum ersten operativen Eingriff*

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

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

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

### *Metastasen*

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

bei der VHL Natural History Study vs. ca. 5 Jahre bei LITESPARK 004) – mit 5,3 % in der Niere und 0,8 % außerhalb der Niere deutlich höher.

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

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

### **Objektive Ansprechrate**

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

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

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

### **Nebenwirkungen**

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

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

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

### **Gesamtfazit**

Beim VHL-Syndrom handelt es sich um eine seltene genetische Erkrankung, die dazu führt, dass Patient:innen multiple Tumoren entwickeln, die wiederholt operiert werden müssen. Bisher existierten keine zugelassenen systemischen Behandlungen, die die zugrunde liegende Pathologie der Krankheit ansprechen. Wiederholte chirurgische Eingriffe bei VHL-assoziierten Tumoren wie Nierenzellkarzinomen, Hämangioblastomen des ZNS und pNET gehen mit einem hohen Risiko für chirurgische Komplikationen einher, die langfristige, teure Langzeitpflege erfordern, und die die Lebensqualität der Patient:innen negativ beeinflussen. Darüber hinaus

sind mehrfache Operationen an denselben und/oder verschiedenen Organen bei diesen Patient:innen im Laufe ihres Lebens mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden, einschließlich langfristiger Komplikationen und/oder dem Verlust von Organfunktionen. Daher besteht für ausgewählte Patient:innen mit VHL-assoziierten Neoplasmen, einschließlich RCC, ZNS-Hämangioblastom und pNET, ein erheblicher Bedarf an systemischen Behandlungsoptionen wie Belzutifan, welche die Größe und/oder die Wachstumsrate von VHL-assoziierten Tumoren verringern und/oder die Notwendigkeit einer Operation hinauszögern oder verhindern und die eine gute Verträglichkeit aufweisen.

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

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

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

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

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

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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
pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem	

## **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien weiterer Evidenz gesucht. Zunächst wurde nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Belzutifan mit der vom G-BA definierten zVT ermöglichen. Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, basiert diese Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der einarmigen Zulassungsstudie. Diese Ergebnisse werden – sofern methodisch durchführbar und sinnvoll – den Ergebnissen einer retrospektiven Datenerhebung deskriptiv gegenübergestellt.

Die vorgelegte Gegenüberstellung der Ergebnisse zweier einarmiger Studien entspricht für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Verfo § 5 Absatz 8 der bestverfügbaren Evidenz. Studien mit höherer Evidenzstufe liegen nicht vor.

### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-020. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-039. 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 03. Januar 2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf). [Zugriff am: 11.02.2025]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
6. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
7. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanavaras R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 043-017OL. 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>. [Zugriff am: 07.01.2025]
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
10. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.02.2025]
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie. Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>. [Zugriff am: 11.02.2025]
13. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/Answers%20from%20the%20CHMP%20SAG%20for%20Oncology%20for%20Revision%20of%20the%20anticancer%20guidelineCurrent.PDF>. [Zugriff am: 07.01.2025]

14. Dinkel A, Herschbach P. Fear of Progression in Cancer Patients and Survivors. In: Goerling U, Mehnert A, (Hrsg.). *Psycho-Oncology* 2018. S. 13-33.
15. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
16. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.
17. 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.
18. 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.
19. Gläsker S. Central nervous system manifestations in VHL: genetics, pathology and clinical phenotypic features. *Fam Cancer*. 2005;4(1):37-42.
20. Gläsker S, Neumann H, Koch C, Vortmeyer A. Von Hippel-Lindau Disease. *NBCI Bookshelf. Endotext [Internet]: Feingold K, Anawalt B, Blackman M; 2018.*
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Larcher A, Sun M, Dell'Oglio P, Trudeau V, Boehm K, Schiffmann J, et al. Mortality, morbidity and healthcare expenditures after local tumour ablation or partial nephrectomy for T1A kidney cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):815-22.
25. Jilg CA, Neumann HP, Gläsker S, Schäfer O, Leiber C, Ardelt PU, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma; clinicopathological long-term follow-up. *Fam Cancer*. 2012;11(3):387-94.
26. Jonasch E, Balijepalli C, Yan K, Gullapalli L, Li J, Sundaram M. Efficacy, Effectiveness, and Safety of Interventions for Von Hippel-Lindau Associated Renal Cell Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Kidney Cancer*. 2024;8:1-15.
27. Pavesi G, Feletti A, Berlucchi S, Opocher G, Martella M, Murgia A, et al. Neurosurgical treatment of von Hippel-Lindau-associated hemangioblastomas: benefits, risks and outcome. *J Neurosurg Sci*. 2008;52(2):29-36.
28. 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.
29. Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, Karam JA, Christensen WP, Krabbe LM, et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus: a contemporary multicentre analysis. *BJU Int*. 2016;117(6b):E87-94.
30. Salkini MW, Idris N, Lamoshi AR. The incidence and pattern of renal cell carcinoma recurrence after robotic partial nephrectomy. *Urol Ann*. 2019;11(4):353-7.

31. Hamilton ZA, Capitanio U, Pruthi D, Ghali F, Larcher A, Patel DN, et al. Risk Factors for Upstaging, Recurrence, and Mortality in Clinical T1-2 Renal Cell Carcinoma Patients Upstaged to pT3a Disease: An International Analysis Utilizing the 8th Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Criteria. *Urology*. 2020;138:60-8.
32. van der Mijl JC, Al Hussein Al Awamlh B, Islam Khan A, Posada-Calderon L, Oromendia C, Fainberg J, et al. Validation of risk factors for recurrence of renal cell carcinoma: Results from a large single-institution series. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226285.
33. Sundaram M, Atkinson C, Mann J, Cooper C, Taylor-Stokes G, Iliopoulos O. The impact of surgery on patients with VHL-associated tumors: An international patient survey. 2023. S. 4517.
34. Oudard S, Elaidi R, Brizard M, Le Rest C, Caillet V, Deveaux S, et al. Sunitinib for the treatment of benign and malignant neoplasms from von Hippel-Lindau disease: A single-arm, prospective phase II clinical study from the PREDIR group. *Oncotarget*; Vol 7, No 51. 2016.
35. Gong J, Maia MC, Dizman N, Govindarajan A, Pal SK. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian J Urol*. 2016;3(4):286-92.
36. American Cancer Society. Survival Rates for Kidney Cancer. 2024 [11.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
37. Rossi RE, Massironi S, Conte D, Peracchi M. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Transl Med*. 2014;2(1):8.
38. American Cancer Society. Survival Rates for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. 2023 [Zugriffsdatum: 01.03.2024]; Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-neuroendocrine-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
39. Harding G, Cella D, Robinson D, Mahadevia PJ, Clark J, Revicki DA. Symptom burden among patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5(1):34.
40. Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, Beckermann K, Narayan V, Maughan B, et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. *Clinical Cancer Research*. 2024.
41. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *New England Journal of Medicine* 2021;22(385).
42. Iliopoulos O, Iversen AB, Narayan V, Maughan BL, Beckermann KE, Oudard S, et al. Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(10):1325-36.
43. Wiley HE, Srinivasan R, Maranchie JK, Chhablani J, Iversen ABB, Kruse A, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor 2 $\alpha$  Inhibitor Belzutifan in Ocular von Hippel-Lindau Disease: Subgroup Analysis of the Single-Arm Phase 2 LITESPARK-004 Study. *Ophthalmology*. 2024;131(11):1324-32.
44. 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]

45. EU-CTR. 2018-000125-30 - Titel: An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000125-30>. [Zugriff am: 03.02.2025]
46. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. Clinical Study Report V2 - An Open Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2023.
47. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. Final Study Report V2 - Von Hippel-Lindau Natural History Study. 2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 February 27 [emczd];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2025 January 31	
<b>Suchfilter</b>	Keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	belzutifan.mp. or exp belzutifan/	432
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	132
3	1 or 2	452

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 27, 2024 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to January 31, 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	belzutifan.mp	140
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	32
3	1 or 2	149

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 21, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	December 2024; 2005 to January 29, 2025; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
<b>Suchfilter</b>	Keiner	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	belzutifan.mp	45
2	(MK-6482 or MK6482 or MK 6482 or PT-2977 or PT2977 or PT 2977 or welireg).mp	31
3	1 or 2	54

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach nicht randomisierten Studien entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“, siehe Anhang 4-A1.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2025	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	belzutifan OR MK-6482 OR MK6482 OR "MK 6482" OR PT-2977 OR PT2977 OR "PT 2977" OR welireg
	Other terms	
<b>Treffer</b>	29	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2025
<b>Suchstrategie</b>	belzutifan OR MK-6482 OR MK6482 OR "MK 6482" OR PT-2977 OR PT2977 OR "PT 2977" OR welireg
<b>Treffer</b>	<b>11</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Suche nach nicht randomisierten Studien entspricht der „Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“, siehe Anhang 4-B1.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous, (et al.), 2021, Belzutifan, American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 78(24) (pp 2185-2187), , 78(24)	A7 anderer Publikationstyp
2.	McCabe E.M, Lee S, Rasmussen T.P, (et al.), 2022, Belzutifan (Welireg™) for von Hippel Lindau disease, Trends in Pharmacological Sciences. 43(10) (pp 882-883), , 43(10)	A7 anderer Publikationstyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous, (et al.), 2021, Belzutifan, American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 78(24) (pp 2185-2187), , 78(24)	A7 anderer Publikationstyp
2.	Bensalah K, Khene Z.-E, Massard C, (et al.), 2022, Re: Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease, European Urology. 81(5) (pp 545-546), , 81(5)	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	McCabe E.M, Lee S, Rasmussen T.P, (et al.), 2022, Belzutifan (Welireg™) for von Hippel Lindau disease, Trends in Pharmacological Sciences. 43(10) (pp 882-883), , 43(10)	A7 anderer Publikationstyp
4.	Neth B.J, Webb M.J, White J, Uhm J.H, Pichurin P.N, Sener U, (et al.), 2023, Belzutifan in adults with VHL-associated central nervous system hemangioblastoma: a single-center experience, Journal of Neuro-Oncology. 164(1) (pp 239-247), , 164(1)	A5 anderer Studientyp
5.	Zamarud A, Marianayagam N.J, Park D.J, Yener U, Yoo K.H, Meola A, Chang S.D, (et al.), 2023, The outcome of central nervous system hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau (VHL) disease treated with belzutifan: a single-institution retrospective experience, Journal of Neuro-Oncology. 165(2) (pp 373-379), , 165(2)	A5 anderer Studientyp

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	29	29 (Nr. 1 – 29)	0
EU-CTR	11	11 (Nr. 30 – 40)	0
Summe	40	40	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT02293980	A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2 $\alpha$ Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02293980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02293980</a>	A1 andere Population
2.	NCT02861573	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573</a>	A1 andere Population
3.	NCT02974738	A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Trial of PT2977, a HIF-2 $\alpha$ Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974738">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974738</a>	A1 andere Population
4.	NCT03401788	An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of Von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03401788">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03401788</a>	A5 anderer Studientyp
5.	NCT03445169	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Food Effect Study in Healthy Volunteers With PT2977 Tablets.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03445169">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03445169</a>	
6.	NCT03634540	A Phase 2 Trial of PT2977 in Combination With Cabozantinib in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03634540">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03634540</a>	A2 andere Intervention
7.	NCT04195750	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. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04195750">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04195750</a>	A1 andere Population
8.	NCT04489771	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489771">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489771</a>	A1 andere Population
9.	NCT04586231	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586231">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586231</a>	A2 andere Intervention
10.	NCT04626479	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03A. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626479">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626479</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT04626518	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626518">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626518</a>	A2 andere Intervention
12.	NCT04627064	A Phase I/IB Trial of Abemaciclib Alone or in Combination with MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04627064">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04627064</a>	A2 andere Intervention
13.	NCT04736706	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 4-	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736706">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736706</a>	
14.	NCT04846920	A Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate Safety and Tolerability of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846920">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846920</a>	A5 anderer Studientyp
15.	NCT04924075	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. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924075">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924075</a>	A5 anderer Studientyp
16.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634</a>	A2 andere Intervention
17.	NCT04989959	An Exploratory Study of [18F]PT2385 PET/CT in Patients with Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989959">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989959</a>	A2 andere Intervention
18.	NCT04994522	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994522">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994522</a>	A1 andere Population
19.	NCT04995484	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04995484">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04995484</a>	A1 andere Population
20.	NCT05030506	An Open-Label, Phase 1 Study of MK-6482 as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030506">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030506</a>	A2 andere Intervention
21.	NCT05239728	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239728">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239728</a>	Intervention
22.	NCT05468697	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 1/2 Study of Belzutifan in Combination With Palbociclib Versus Belzutifan Monotherapy in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468697">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468697</a>	A1 andere Population
23.	NCT05574712	An Evolutionary Double Bind Phase II Neoadjuvant Study of Abiraterone Acetate, Leuprolide Acetate, and Belzutifan in Men With Regional Prostate Cancer Eligible for Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712</a>	A1 andere Population
24.	NCT05700461	Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700461">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700461</a>	A1 andere Population
25.	NCT05899049	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05899049">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05899049</a>	A2 andere Intervention
26.	NCT06234605	A Phase 1b, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of HC- 7366 in Combination With Belzutifan (WELIREG™) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06234605">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06234605</a>	A2 andere Intervention
27.	NCT06428396	A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multicenter Study of Belzutifan Plus Fulvestrant in Participants With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Progression on Previous Endocrine Therapy (LITESPARK-029). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06428396">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06428396</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT06554730	Non-interventional Post-authorization Study of Belzutifan in Adult Patients With Von Hippel-Lindau Disease-associated Renal Cell Carcinoma, Pancreatic Neuroendocrine Tumor and/or Central Nervous System Hemangioblastoma (MK-6482-026). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554730">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554730</a>	A5 anderer Studientyp
29.	NCT06677190	A Phase II Trial of Belzutifan in Patients with Recurrent or Persistent Clear Cell Carcinoma of the Ovary. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06677190">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06677190</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
30.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41</a>	A1 andere Population
31.	2018-000125-30	An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of von Hippel-Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000125-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000125-30</a>	A5 anderer Studientyp
32.	2019-003444-72	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72</a>	A1 andere Population
33.	2020-001907-18	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001907-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001907-18</a>	A1 andere Population
34.	2020-002075-35	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002075-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002075-35</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	2019-003609-84	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84</a>	A2 andere Intervention
36.	2019-003610-13	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13</a>	A2 andere Intervention
37.	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with Lenvatinib, versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as Firstline Treatment in Participants with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52</a>	A2 andere Intervention
38.	2020-005028-13	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482, formerly PT2977) Monotherapy in Participants with Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma (PPGL) or Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET) von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Advanced Solid Tumors With HIF-2a related Genetic Alterations. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005028-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005028-13</a>	A5 anderer Studientyp
39.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40</a>	A2 andere Intervention
40.	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92</a>	A2 andere Intervention

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
CT.gov	29	28 (Nr. 1 – 28)	1
EU-CTR	11	10 (Nr. 29 – 38)	1
Summe	40	38	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT02293980	A Phase 1, Multiple-Dose, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets, a HIF-2 $\alpha$ Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02293980">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02293980</a>	A1 andere Population
2.	NCT02861573	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573</a>	A1 andere Population
3.	NCT02974738	A Phase 1, Dose-Escalation and Expansion Trial of PT2977, a HIF-2 $\alpha$ Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974738">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974738</a>	A1 andere Population
4.	NCT03445169	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Food Effect Study in Healthy Volunteers With PT2977 Tablets. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03445169">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03445169</a>	A1 andere Population
5.	NCT03634540	A Phase 2 Trial of PT2977 in Combination With Cabozantinib in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03634540">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03634540</a>	
6.	NCT04195750	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. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04195750">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04195750</a>	A1 andere Population
7.	NCT04489771	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489771">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04489771</a>	A1 andere Population
8.	NCT04586231	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586231">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586231</a>	A2 andere Intervention
9.	NCT04626479	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03A. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626479">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626479</a>	A2 andere Intervention
10.	NCT04626518	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626518">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04626518</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT04627064	A Phase I/IB Trial of Abemaciclib Alone or in Combination with MK-6482 in Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04627064">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04627064</a>	A2 andere Intervention
12.	NCT04736706	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736706">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736706</a>	A2 andere Intervention
13.	NCT04846920	A Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate Safety and Tolerability of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 03.02.2025].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846920">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04846920</a>	
14.	NCT04924075	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. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924075">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924075</a>	A1 andere Population
15.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04976634</a>	A2 andere Intervention
16.	NCT04989959	An Exploratory Study of [18F]PT2385 PET/CT in Patients with Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989959">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989959</a>	A2 andere Intervention
17.	NCT04994522	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994522">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994522</a>	A1 andere Population
18.	NCT04995484	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Influence of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of MK-6482. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04995484">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04995484</a>	A1 andere Population
19.	NCT05030506	An Open-Label, Phase 1 Study of MK-6482 as Monotherapy and in Combination With Lenvatinib (MK-7902) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in China Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030506">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05030506</a>	A2 andere Intervention
20.	NCT05239728	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239728">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239728</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT05468697	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 1/2 Study of Belzutifan in Combination With Palbociclib Versus Belzutifan Monotherapy in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468697">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468697</a>	A1 andere Population
22.	NCT05574712	An Evolutionary Double Bind Phase II Neoadjuvant Study of Abiraterone Acetate, Leuprolide Acetate, and Belzutifan in Men With Regional Prostate Cancer Eligible for Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712</a>	A1 andere Population
23.	NCT05700461	Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-24. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700461">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700461</a>	A1 andere Population
24.	NCT05899049	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as First-Line Treatment in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05899049">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05899049</a>	A2 andere Intervention
25.	NCT06234605	A Phase 1b, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of HC- 7366 in Combination With Belzutifan (WELIREG™) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06234605">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06234605</a>	A2 andere Intervention
26.	NCT06428396	A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Open-label, Multicenter Study of Belzutifan Plus Fulvestrant in Participants With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Progression on Previous Endocrine Therapy (LITESPARK-029). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06428396">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06428396</a>	A1 andere Population
27.	NCT06554730	Non-interventional Post-authorization Study of Belzutifan in Adult Patients With Von Hippel-Lindau Disease-associated Renal Cell Carcinoma, Pancreatic Neuroendocrine Tumor and/or Central Nervous System Hemangioblastoma (MK-6482-026). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554730">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554730</a>	
28.	NCT06677190	A Phase II Trial of Belzutifan in Patients with Recurrent or Persistent Clear Cell Carcinoma of the Ovary. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06677190">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06677190</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
29.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41</a>	A1 andere Population
30.	2019-003444-72	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003444-72</a>	A1 andere Population
31.	2020-001907-18	Phase 2 Study of MK-6482 in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001907-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001907-18</a>	A1 andere Population
32.	2020-002075-35	An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination with Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib for Treatment in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002075-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002075-35</a>	A2 andere Intervention
33.	2019-003609-84	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants with RCC (U03): Substudy 03A. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003609-84</a>	A2 andere Intervention
34.	2019-003610-13	A Phase 1b/2 Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With RCC (U03): Substudy 03B. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003610-13</a>	A2 andere Intervention
35.	2020-002216-52	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination with Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or MK-1308A in Combination with Lenvatinib, versus Pembrolizumab and Lenvatinib, as Firstline Treatment in Participants with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002216-52</a>	
36.	2020-005028-13	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482, formerly PT2977) Monotherapy in Participants with Advanced Pheochromocytoma/Paraganglioma (PPGL) or Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET) von Hippel-Lindau (VHL) Disease-Associated Tumors, Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (wt GIST), or Advanced Solid Tumors With HIF-2a related Genetic Alterations. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005028-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005028-13</a>	A1 andere Population
37.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40</a>	A2 andere Intervention
38.	2021-003436-92	A Multicenter, Double-blind, Randomized Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Belzutifan (MK-6482) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo Plus Pembrolizumab, in the Adjuvant Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Post Nephrectomy (MK-6482-022). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003436-92</a>	A2 andere Intervention

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Folgend werden Studiendesign und -methodik für die einarmige Studie LITESPARK 004 und die retrospektive, nicht-interventionelle VHL Natural History Study dargestellt.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LITESPARK 004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan bei erwachsenen Patient:innen mit VHL-assoziierten Tumoren. Das Ansprechen auf die Behandlung, gemessen via objektiver Ansprechrates nach RECIST Version 1.1, war das primäre Studienziel.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie. Alle Patient:innen wurden der Intervention Belzutifan zugeordnet.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 vom 21. Februar 2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression aufgrund symptomatischer Verschlechterung des Gesundheitszustands als Grund für Therapieabbruch hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Amendment 5 vom 31. März 2020 und Amendment 6 vom 07. Mai 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien zu Verhütungsmethoden und Feststellung einer Schwangerschaft an studienübergreifende Standards</li> </ul> <p><u>Amendment 15 vom 02. März 2021 (Anmerkung: Es gibt keine Amendments 7 bis 13):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass der primäre Endpunkt Objektive Ansprechrates durch ein unabhängiges, zentrales Review-Komitee bewertet wird</li> <li>• Dosisanpassungskriterien wurden an das in den USA zugelassene Label angepasst</li> <li>• Weitere Bildgebungsuntersuchungen für Patient:innen, die die Studienbehandlung ohne vorherige Krankheitsprogression abbrechen, hinzugefügt</li> <li>• Follow-up für nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Amendment 16 vom 15. Februar 2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche exploratorische Endpunkte und Subgruppenanalysen hinzugefügt</li> <li>• Häufigkeit der Bildgebungsuntersuchungen reduziert</li> </ul> <p><u>Amendment 18 vom 09. Februar 2024</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosisanpassungskriterien wurden an die aktualisierte Fachinformation in den USA angepasst</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständniserklärung unterzeichnet und mindestens 18 Jahre alt</li> <li>• Bestätigte VHL-Diagnose, basierend auf einer Keimbahnmutation im VHL-Tumorsuppressor-Gen</li> <li>• Mindestens ein messbares solides Nierenzellkarzinom; kein Nierenzellkarzinom mit Durchmesser größer als 3 cm, das einen sofortigen chirurgischen Eingriff erfordert. Die Diagnose des RCC kann radiologisch erfolgen (histologische Diagnose nicht notwendig). Patient:innen können VHL-assoziierte Tumoren in anderen Organsystemen aufweisen.</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1</li> <li>• Angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion</li> <li>• Verwendung von hocheffektiven Verhütungsmitteln, sofern keine Azoospermie (bei Männern) vorliegt bzw. sofern sich Patientinnen im gebärfähigen Alter befinden</li> <li>• In der Lage, sich der Protokolltherapie zu unterziehen und Fähigkeit, Medikamente oral einzunehmen</li> </ul> <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb 30 Tagen vor Studieneintritt</li> <li>• Vorbehandlung mit Belzutifan oder einem anderen HIF-2<math>\alpha</math>-Hemmer, Vorbehandlung mit jeglicher systemischen Anti-Tumor-Therapie, Radiotherapie innerhalb 4 Wochen vor Studieneintritt und/oder chirurgischer Eingriff aufgrund der VHL-Erkrankung oder jeglicher anderer größerer Eingriff innerhalb 4 Wochen vor Studieneintritt</li> <li>• Unmittelbarer chirurgischer Eingriff aufgrund Tumorerkrankung erforderlich</li> <li>• Vorherige oder bestehende nicht-VHL-assoziierte Malignität (Ausnahmen: adäquat-behandeltes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom, ein Zervixkarzinom in situ oder krankheitsfrei seit mehr als 2 Jahren)</li> <li>• Vorliegen von Metastasen zum Screening</li> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber der Studienbehandlung oder deren Trägerstoffe</li> <li>• Aktive Infektionserkrankung, die eine systemische Behandlung erfordert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größeres kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, Lungenembolie etc.) innerhalb 6 Monaten vor ersten Gabe der Studienmedikation</li> <li>• Vorliegen einer klinisch signifikanten kardiovaskulären, respiratorischen, psychiatrischen oder anderen Erkrankung, die nach Einschätzung des:der Prüfarztes:Prüfärztin Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse haben könnte</li> <li>• Schwangerschaft oder das Vorhaben, während der Studienlaufzeit zu stillen</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 11 Zentren in den 4 Ländern Dänemark (1), Frankreich (1), USA (8) und im Vereinigten Königreich (1) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Belzutifan 120 mg oral (3 Tabletten à 40 mg) einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrate</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Zeit bis zum ersten operativen Eingriff</li> <li>• Alle obigen Endpunkte jeweils separat nach Tumor-Lokalisation</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ziel war eine Rekrutierung von ungefähr 50 Patient:innen, basierend auf den folgenden Annahmen: Die Nullhypothese ist eine objektive Ansprechrate von 15 %, die Alternativhypothese ist eine objektive Ansprechrate von 30 %. Mit einer Fallzahl von 50 Patient:innen wird eine Power von mehr als 80 % für dieses Hypothesenpaar bei Verwendung eines einseitigen Tests mit Signifikanzniveau $\alpha = 0,005$ erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die finale Analyse der Wirksamkeit war zu einem Zeitpunkt mindestens 36 Wochen nach Einschluss des:der letzten Patient:Patientin geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Studie ist einarmig; es fand keine Randomisierung statt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie ist einarmig; es fand keine Randomisierung statt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie ist einarmig; es fand keine Randomisierung statt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt, weder Patient:innen noch Prüfärzt:innen waren verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Efficacy Analysis Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen und ist definiert als alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und für die mindestens eine Tumoruntersuchung für RCC-Läsionen dokumentiert war. Die Safety Analysis Set Population ist definiert als alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten und wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen. Für die Objektive Ansprechrate werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patient:innen mit Ansprechen angegeben; für die relativen Häufigkeiten werden zusätzlich 95 %-KI basierend auf der Clopper-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Pearson-Methode dargestellt. Für Patient:innen mit Ansprechen werden die mediane Zeit bis zum Ansprechen, sowie die mediane Dauer des Ansprechens und der Anteil an Patient:innen mit einem verlängerten Ansprechen gezeigt. Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum ersten operativen Eingriff werden die Anzahl an Patient:innen mit Ereignis, die mediane Ereigniszeit und die Ereignisraten mit zugehörigen 95 %-KI zu ausgewählten Zeitpunkten gezeigt.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens werden Subgruppenanalysen nach VHL-Alterationsstatus (VHL-Deletion [partielle oder komplette] vs. VHL-Mutation) durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Belzutifan a) 67 Patient:innen gescreent, davon 61 in die Studie eingeschlossen b) 61 c) 61
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des:der ersten Patienten:Patientin: 31.05.2018 Letzte Visite des:der letzten Patienten:Patientin: Laufende Studie
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

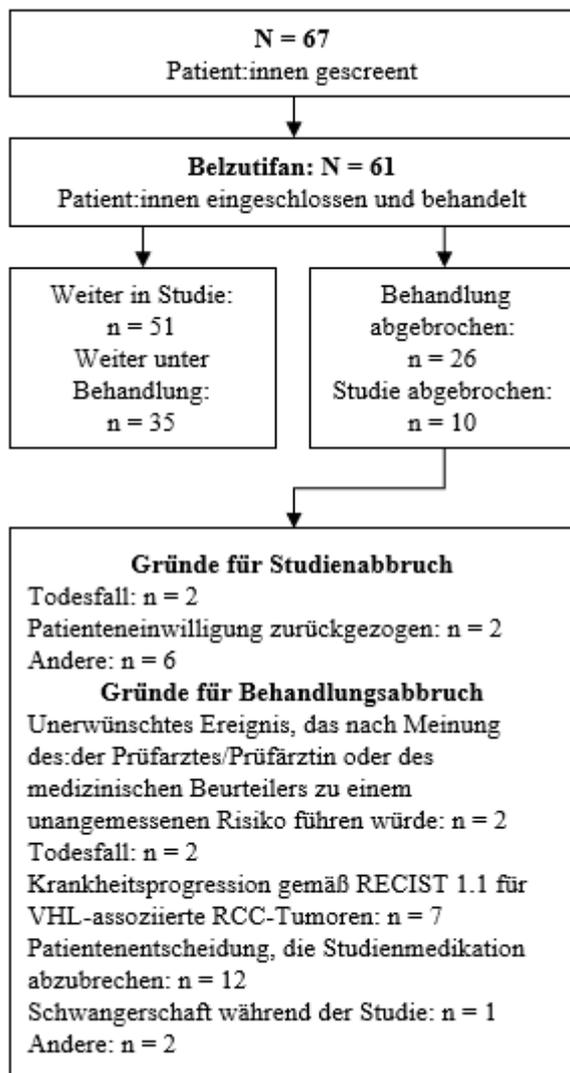


Abbildung 9: Flow-Chart der Studie LITESPARK 004

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VHL Natural History Study

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Retrospektive, nichtinterventionelle, multizentrische Datenbankstudie zur Untersuchung von Patient:innen mit bestätigter VHL-Diagnose und mindestens einem soliden Nierentumor im Versorgungsalltag.  Primäres Studienziel: Untersuchung der Tumorgroße von soliden Nierentumoren bei Patient:innen mit VHL-Erkrankung, die mindestens einen soliden Nierentumor aufweisen und mindestens drei Messungen des Tumordurchmessers im Studienverlauf aufweisen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Retrospektive, nichtinterventionelle, multizentrische Datenbankstudie.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erfolgten alle Spezifizierungen der Methodik und alle Änderungen der Methodik nach dem festgelegten Studienzeitraum. <u>Amendment 1 vom 01. Oktober 2020</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den primären Endpunkt wurde für das Ende der Beobachtung das Kriterium „Erste Prozedur zur Reduktion des Nierentumors, die einen Effekt erzielt“ hinzugefügt</li> <li>• Das Ende des Studienzeitraums wurde auf den 30. Juni 2020 erweitert</li> <li>• Neues Ausschlusskriterium „Eingriff an der Niere innerhalb 30 Tage vor Patienten-Index-Datum“</li> <li>• Neues Ausschlusskriterium „Der Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung liegt an oder vor dem Patienten-Index-Datum“</li> <li>• Ausschlusskriterium „Erhalt einer systemischen Anti-Tumortherapie oder eines Prüfpreparats vor Patienten-Index-Datum“ auf einen Zeitraum innerhalb 30 Tage vor Patienten-Index-Datum eingeschränkt</li> </ul> <u>Amendment 2 vom 18. Februar 2021</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkte zur Beurteilung des Real-World-Tumoransprechens nach RECIST 1.1 hinzugefügt</li> <li>• Endpunkt zur Metastasenbildung hinzugefügt</li> <li>• Endpunkt zu Hypertonie hinzugefügt</li> <li>• Für Auswertungen der Mortalität sollen Daten aus dem NDI verwendet werden</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte VHL-Diagnose</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens ein solider Nierentumor, identifiziert und gemessen im Studienverlauf</li> <li>• Einwohner:innen Kanadas oder der USA</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt einer systemischen Anti-Tumorthherapie oder eines Prüfpreparats innerhalb 30 Tage vor Patienten-Index-Datum</li> <li>• Eingriff an der Niere innerhalb 30 Tage vor Patienten-Index-Datum</li> <li>• Der Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung liegt an oder vor dem Patienten-Index-Datum</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie umfasst Patient:innen aus den USA oder Kanada, die im NCI behandelt wurden.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie war nichtinterventionell. Es waren innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Patienten-Index-Datum keine experimentelle Therapie, onkologische Therapie oder Verfahren zur Reduktion von Nierentumoren erlaubt.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorgröße</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Real-World-Tumoransprechen und Krankheitsprogression nach RECIST Version 1.1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrare</li> <li>• Bestes Gesamtansprechen</li> <li>• Zeit bis zur Progression der Erkrankung</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> </ul> </li> <li>• Operative bzw. sonstige Eingriffe an der Niere</li> <li>• Komplikationen bzgl. Nephrektomien</li> <li>• Blutverlust</li> <li>• Perioperative Mortalität</li> <li>• Metastasen</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Laborwerte der Nierenfunktion</li> <li>• Hypertonie</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Aufgrund des nichtvergleichenden Studiendesigns war keine Fallzahlberechnung vorgesehen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es waren keine Interimsanalysen spezifiziert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend (retrospektive, nichtinterventionelle Studie)
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (retrospektive, nichtinterventionelle Studie)
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (retrospektive, nichtinterventionelle Studie)
<b>11</b>	Verblindung	Nicht zutreffend (retrospektive, nichtinterventionelle Studie)
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es werden Daten aus einer Datenbank des NCI verwendet, die mit internen und externen Datenbanken einschließlich des US National Death Index verknüpft ist.  Die primäre Studienpopulation umfasst alle NCI-Patient:innen aus USA oder Kanada mit bestätigter VHL-Diagnose, mindestens einem soliden Nierentumor und zugehöriger Dokumentation, einer verfügbaren Nachbeobachtungszeit und keiner vorherigen Therapie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während der letzten 30 Tage vor dem Patienten-Index-Datum.</p> <p>Die Trial Population Subgroup umfasst alle Patient:innen der primären Studienpopulation, für die darüber hinaus eine genetisch bestätigte VHL-Diagnose vorlag. Diese Studienpopulation wurde definiert, um die Ergebnisse der VHL Natural History Study mit den Ergebnissen der LITESPARK 004 vergleichbar zu machen.</p> <p>Die Endpunkte wurden mittels deskriptiven Analysen ausgewertet. Für stetige Endpunkte werden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median und der Interquartilabstand dargestellt. Für kategoriale Endpunkte werden absolute und relative Anteile dargestellt. Ereigniszeitendpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	294 Patient:innen wurden in die primäre Studienpopulation eingeschlossen, 244 davon in die Trial Population Subgroup. In die Analyse des primären Endpunkts gingen die 202 Patient:innen der Studienpopulation ein, bei denen mindestens 3 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen vorlagen.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend (retrospektive Studie). Aus demselben Grund wird auf eine Darstellung als Flow-Chart verzichtet.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum: 31. Juli 2004 bis 30. Juni 2020 Das Patienten-Index-Datum ist das Datum, an dem der erste radiologische Nachweis über einen soliden Nierentumor während des Studienzeitraums in der NCI-Datenbank dokumentiert wurde. Die Patient:innen wurden bis zum letzten klinischen Kontakt oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat, nachbeobachtet.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wird auf die Darstellung eines Flow-Charts verzichtet.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Studie LITESPARK 004 als hoch eingestuft. Bei der VHL Natural History Study handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Studie. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Für beide Studien ist somit ein Ausfüllen des Bewertungsbogens nicht notwendig.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**Begründung für die Einstufung:  

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.