

# Belzutifan (Von-Hippel-Lindau-Syndrom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-44

Version: 1.0

Stand: 25.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2034

DOI: 10.60584/A25-44

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Belzutifan (Von-Hippel-Lindau-Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

31.03.2025

## Interne Projektnummer

A25-44

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-44>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belzutifan (Von-Hippel-Lindau-Syndrom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-44>.

### **Schlagwörter**

Belzutifan, Hippel-Lindau-Syndrom, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Belzutifan, von Hippel-Lindau Disease, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Alina Reese
- Christiane Balg
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Jona Lilienthal
- Torben Lütkehermölle
- Katrin Nink
- Anne-Kathrin Petri

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Belzutifan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belzutifan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.14</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.15</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan .....	I.5
Tabelle 3: Belzutifan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan .....	I.8
Tabelle 5: Belzutifan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.12

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belzutifan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Belzutifan mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie identifiziert. Der pU führt daher eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen

mit Belzutifan durch und identifiziert die 1-armige Studie LITESPARK 004, auf deren Basis die Zulassung von Belzutifan erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Zur Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU einen deskriptiven Vergleich der 1-armigen Studie LITESPARK 004 mit retrospektiven Daten aus der Von Hippel-Lindau Natural History Study heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Auf Interventionsseite schließt der pU die noch laufende, offene, 1-armige Studie LITESPARK 004 ein. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Auf Vergleichsseite zieht der pU die retrospektive, nicht interventionelle Von Hippel-Lindau Natural History Study heran. Als Datenquelle dient die National Cancer Institute Urologic Oncology Branch Von-Hippel-Lindau Hereditary Database. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden Nierentumor, die am National Institutes of Health Clinical Center in Bethesda (USA) behandelt wurden, eingeschlossen.

Der vom pU vorgelegte Vergleich der beiden Studien LITESPARK 004 und Von Hippel-Lindau Natural History Study ist rein deskriptiv (ohne Berechnung von Effektschätzungen). Da in nicht randomisierten Studien wie etwa dem Vergleich einzelner Studienarme die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Der pU sucht weder nach potenziell relevanten Confoundern noch versucht er für mögliche Gruppenunterschiede zu adjustieren. Gleichzeitig sind die beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Studienarmen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Unabhängig davon variieren die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studien stark (ca. 5 vs. ca. 10 Jahre), sodass die Ergebnisse ungeachtet der fehlenden Adjustierung in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden auf der Vergleichsseite keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen erhoben, sodass eine Gesamtabwägung potenzieller Effekte über alle Endpunktkategorien nicht möglich wäre.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Belzutifan.

Tabelle 3: Belzutifan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Belzutifan (Stand zum 03.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Belzutifan (letzte Suche am 03.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Belzutifan (letzte Suche am 03.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Belzutifan (letzte Suche am 03.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Belzutifan (letzte Suche am 14.04.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Belzutifan mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie identifiziert. Der pU führt daher eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Belzutifan durch und identifiziert die 1-armige Studie LITESPARK 004 [2], auf deren Basis die Zulassung von Belzutifan erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Zur Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU einen deskriptiven Vergleich der 1-armigen Studie LITESPARK 004 mit retrospektiven Daten aus der Von Hippel-Lindau Natural History Study [3] heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz

Auf Interventionsseite schließt der pU die noch laufende, offene, 1-armige Studie LITESPARK 004 ein. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Voraussetzung war, dass zum Zeitpunkt des Screenings kein klarzelliges Nierenzellkarzinom mit einem Durchmesser größer als 3 cm, das einen sofortigen chirurgischen Eingriff erforderte, vorlag. Die Patientinnen und Patienten durften weitere Von-Hippel-Lindau-assoziierte Tumoren in anderen Organen aufweisen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten Belzutifan in der zugelassenen Dosierung von 120 mg

1-mal täglich [4]. Für die Nutzenbewertung zieht der pU einen Datenschnitt vom 01. April 2024 mit einer medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren heran. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem weitere RECIST-basierte Endpunkte sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Auf Vergleichsseite zieht der pU die retrospektive, nicht interventionelle Von Hippel-Lindau Natural History Study heran. Als Datenquelle dient die National Cancer Institute Urologic Oncology Branch Von-Hippel-Lindau Hereditary Database. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden Nierentumor, die am National Institutes of Health Clinical Center in Bethesda (USA) behandelt wurden, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften 30 Tage vor oder nach dem 1. radiologischen Nachweis eines soliden Nierentumors während des Studienzeitraums keine interventionelle Therapie erhalten haben. Betrachtet wurde der Zeitraum vom 31.07.2004 bis 30.06.2020. Die mediane Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten lag bei ca. 10 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie war die Tumorgröße. Sekundäre Endpunkte umfassten gemäß den Angaben in Modul 4 A zum Beispiel Mortalität und verschiedene RECIST-basierte Endpunkte.

Der vom pU vorgelegte Vergleich der beiden Studien LITESPARK 004 und Von Hippel-Lindau Natural History Study ist rein deskriptiv (ohne Berechnung von Effektschätzungen). Da in nicht randomisierten Studien wie etwa dem Vergleich einzelner Studienarme die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Der pU sucht weder nach potenziell relevanten Confoundern noch versucht er für mögliche Gruppenunterschiede zu adjustieren. Gleichzeitig sind die beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Studienarmen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Unabhängig davon variieren die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studien stark (ca. 5 vs. ca. 10 Jahre), sodass die Ergebnisse ungeachtet der fehlenden Adjustierung in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden auf der Vergleichsseite keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen erhoben, sodass eine Gesamtabwägung potenzieller Effekte über alle Endpunktkategorien nicht möglich wäre.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich mit beobachtendem Abwarten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Belzutifan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf einem deskriptiven Vergleich von zwei 1-armigen Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med 2021; 385(22): 2036-2046.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425>.
3. MSD Sharp & Dohme. Belzutifan (Welireg); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; (Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)-assoziierte Tumoren). 2025: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1196/#dossier>].
4. MSD Sharp & Dohme. WELIREG [online]. 02.2025 [Zugriff: 31.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
belzutifan OR MK-6482 OR PT-2977 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
belzutifan* OR MK-6482 OR MK6482 OR (MK 6482) OR PT-2977 OR PT2977 OR (PT 2977)

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
belzutifan, MK-6482, MK6482, PT-2977, PT2977 [Contain any of these terms]

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

### Langsame duale UGT2B17 und CYP2C19-Metabolisierer

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

### Anämie

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

### Hypoxie

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

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

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

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

### *Nierenzellkarzinom*

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

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

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

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

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

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

- *Leitfaden für medizinisches Fachpersonal*
- *Patientenkarte*

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.19</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.21

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pNET	neuroendokriner Pankreastumor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Nierenzellkarzinom
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
VHL	Von-Hippel-Lindau
ZNS	Zentralnervensystem

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Von-Hippel-Lindau(VHL)-Syndrom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Belzutifan [1]. Demnach ist Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung des VHL-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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

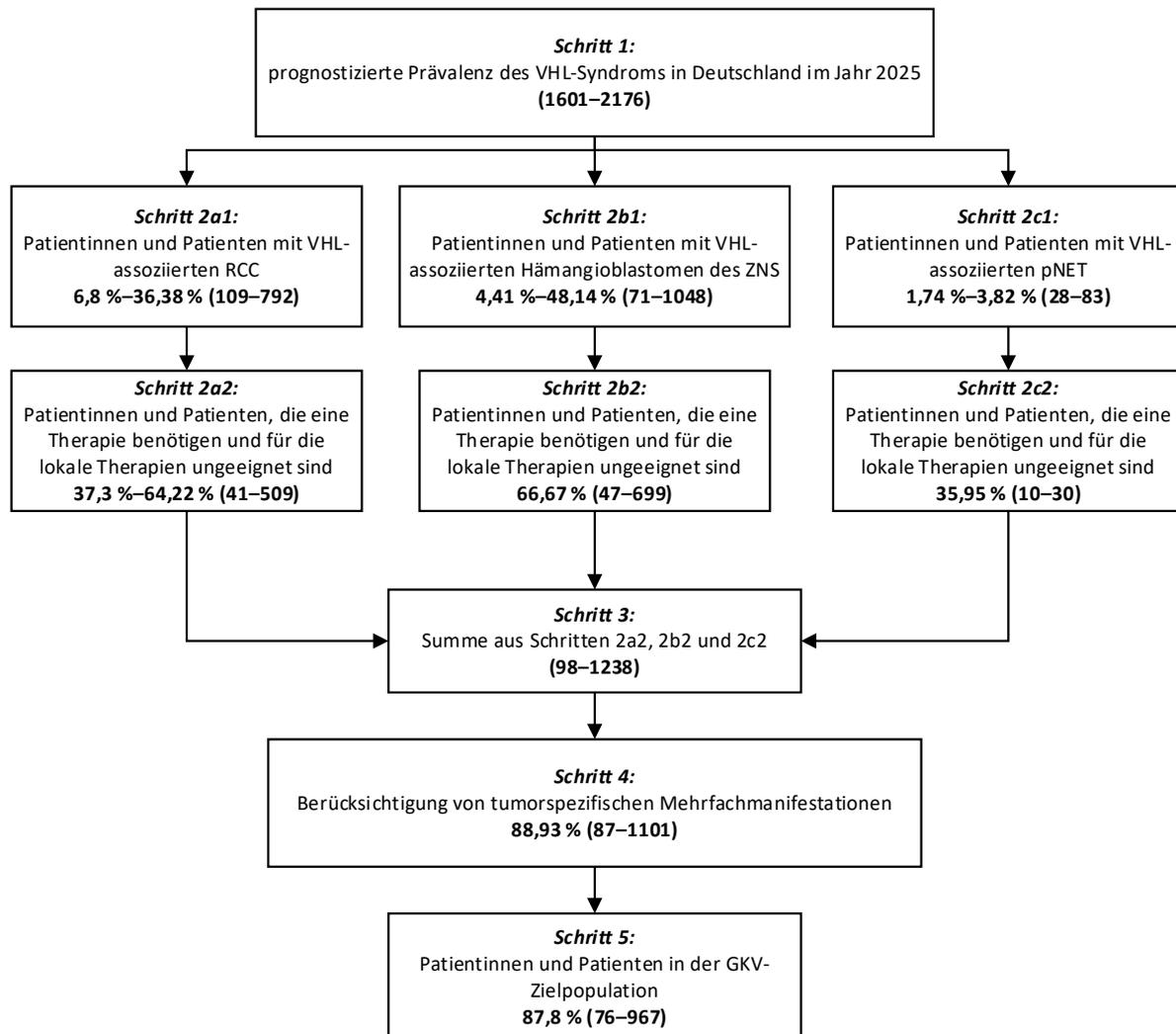
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und chirurgische Eingriffe verzögern bzw. verhindern, da diese u. a. mit einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbunden seien und ausschließlich vorübergehend auf einzelne Tumoren einwirken, jedoch nicht heilend seien oder das Wachstum eingrenzen. Der pU erläutert, dass es in der Europäischen Union keine zugelassene systemische Therapieoption zur Behandlung von Tumoren gibt, die mit dem VHL-Syndrom in Zusammenhang stehen und für die lokale Verfahren (wie Operation, Bestrahlung oder Ablation) ungeeignet sind.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pNET: neuroendokriner Pankreastumor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCC: Nierenzellkarzinom; VHL: Von-Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1: prognostizierte Prävalenz des VHL-Syndroms in Deutschland im Jahr 2025

Zunächst zieht der pU zur Ermittlung der Prävalenz des VHL-Syndroms 2 Publikationen heran [2,3], denen er jeweils 1 Prävalenzrate entnimmt.

Der Wert für die untere Grenze der Prävalenzrate lässt sich der vom pU angeführten Publikation von Maher et al. [2] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine genetische Beobachtungsstudie, bei der Patientinnen und Patienten mit der VHL-Erkrankung aus 66 Verwandtschaftsgruppen mit mindestens 1 von der VHL-Erkrankung betroffenen Mitglied (236 betroffene Personen und 194 Angehörige mit 50-prozentigem Risiko) eingeschlossen wurden. Die Datenerhebung erfolgte in Großbritannien und Irland, mit einem definierten

Stichtag zur Prävalenzbestimmung am 1. Juli 1990, wobei Patientendaten rückblickend bis zu Geburtsjahrgängen ab 1940 berücksichtigt wurden. Für die Region East Anglia (mit 2 034 400 Einwohnerinnen und Einwohnern) wurde dabei eine Prävalenzrate von 1,89 pro 100 000 Personen für heterozygote Träger pathogener VHL-Genmutationen ermittelt. Die Prävalenzschätzung beruht dabei sowohl auf klinisch diagnostizierten Betroffenen als auch auf nicht getesteten Angehörigen mit einem angenommenen Risiko von 50 % auf eine pathogene VHL-Genmutation.

Der Wert für die obere Grenze der Prävalenzrate lässt sich der Publikation von Neumann et al. [3] entnehmen. Bei der Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie zur Prävalenz der VHL-Erkrankung, in die 92 Betroffene mit VHL-Erkrankung aus 29 Verwandtschaftsgruppen eingeschlossen wurden. Die Diagnose erfolgte gemäß den Kriterien von Melmon & Rosen [4] sowie Neumann [5], d. h. dem Nachweis eines der Hauptmerkmale des VHL-Syndroms (u. a. retinale Angiomatose, Hämangioblastome des ZNS) und einer Stammbaumanalyse (verwandte Person 1. Grades mit retinaler Angiomatose oder Hämangioblastomen des ZNS). Die Daten wurden im Zeitraum von 1962 bis 1989 an der Universität Freiburg erfasst. Dabei wurde die Prävalenzberechnung basierend auf 49 am 30.06.1989 lebenden VHL-Genträgerinnen und VHL-Genträgern für den Regierungsbezirk Freiburg (Bevölkerung: 1 908 609 Personen) durchgeführt. Die Prävalenzrate der VHL-Erkrankung wurde mit 1:38 951 ermittelt. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 2,57 pro 100 000 Personen.

Der pU nimmt an, dass die Prävalenzrate – sowohl für die untere als auch die obere Grenze – über die Jahre konstant bleibt. Er berechnet somit anhand der obigen Prävalenzraten und des vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsstands für das Jahr 2025 [6] die prävalenten Fallzahlen für das Jahr 2025. Der pU zieht dazu den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 angegebenen Bevölkerungsstand von 84 688 300 Personen heran. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [6].

Somit prognostiziert der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von 1601 bis 2176 prävalenten Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom in Deutschland.

### **Schritt 2a1, 2b1 und 2c1: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten RCC, Hämangioblastomen des ZNS oder pNET**

Die jeweiligen Anteilswerte der Unter- und Obergrenze der nachfolgenden Schritte 2a1, 2b1 und 2c1 entstammen einer vom pU in Auftrag gegebenen retrospektiven Analyse, die auf der Optum's Integrated Claims-Clinical Database basiert, einem US-amerikanischen Datensatz mit laut pU ca. 24 Millionen Patientinnen und Patienten, und die sich auf den Zeitraum von 2000

bis 2020 bezieht. Eingeschlossen in die Analyse wurden dabei alle Patientinnen und Patienten mit bestätigter VHL-Diagnose (identifiziert in Arztnotizen der elektronischen Gesundheitsakten) sowie 10 % einer Zufallsstichprobe ohne bestätigte VHL-Diagnose. Mithilfe dieser Sekundärdaten wurden u. a. die Prävalenz und Inzidenz des VHL-Syndroms sowie die zu VHL-assoziierten RCC, Hämangioblastomen des ZNS und pNET ermittelt [7,8].

Da es keinen spezifischen Diagnosecode gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) zur Identifizierung des VHL-Syndroms gibt, wurde in der vom pU herangezogenen Analyse ein auf Abrechnungsdaten basierender Algorithmus angewandt. Dieser wurde auf Grundlage einer Literaturrecherche und in Absprache mit klinischen Expertinnen und / oder Experten entwickelt. Der Algorithmus verwendet eine Kombination von ICD-Diagnosecodes für verschiedene mit VHL assoziierte Krankheitsmanifestationen.

Das VHL-Syndrom wird den Phakomatosen zugeordnet. Vor diesem Hintergrund wurden bei dem in der Analyse angewandten Algorithmus Patientinnen und Patienten in 2 übergeordnete Kategorien eingeteilt: solche mit und solche ohne dokumentierte Phakomatosen-Diagnosen. Abhängig davon, ob eine Phakomatosen-Diagnose vorlag, mussten die Patientinnen und Patienten unterschiedliche Kombinationen von VHL-assoziierten Manifestationen in ihren Abrechnungshistorien aufweisen.

- Für Patientinnen und Patienten mit Phakomatosen-Diagnose mussten folgende Daten vorliegen:
  - mindestens 2 Abrechnungen mit Diagnosen nach Code 759.6 gemäß ICD, 9. Revision (ICD-9) oder Code Q85.8 gemäß ICD, 10. Revision (ICD-10) (beide Codes umfassen eine Gruppe von Phakomatosen, zu der auch das VHL-Syndrom gehört) und
    - mindestens 2 Abrechnungen mit Diagnosen für Hämangioblastome des ZNS (in der Analyse operationalisiert über ICD-9-Code 228.02 oder ICD-10-Code D18.02) oder retinale Hämangioblastome (ICD-9-Code 228.03), welches Krankheitsmanifestationen hochspezifisch für das VHL-Syndrom sind, oder
    - mindestens 2 verschiedene beliebige VHL-Manifestationen, wie u. a. bösartige Neubildungen der Niere, ausgenommen Nierenbecken (ICD-10-Code C64 bzw. ICD-9-Code 189.0); bösartige Neubildungen des Pankreas (ICD-10-Code C25.4 bzw. ICD-9-Code 157.4), wobei für jede Manifestation jeweils mindestens 2 Abrechnungen mit den entsprechenden Diagnosecodes vorliegen mussten.
- Für Patientinnen und Patienten ohne Phakomatosen-Diagnose mussten folgende Daten vorliegen:
  - mindestens 2 Abrechnungen mit Diagnosen für Hämangioblastome des ZNS (ICD-9-Code 228.02 oder ICD-10-Code D18.02) oder retinale Hämangioblastome (ICD-9-

Code 228.03) sowie mindestens 1 andere Art beliebiger VHL-Manifestation, für die mindestens 2 Abrechnungen mit den entsprechenden Diagnosecodes (u. a. ICD-10-Code C64 bzw. ICD-9-Code 189.0; ICD-10-Code C25.4 bzw. ICD-9-Code 157.4) vorliegen mussten, oder

- mindestens 3 verschiedene VHL-Manifestationen beliebiger Art, wobei für jede Manifestation mindestens 2 Abrechnungen mit den entsprechenden Diagnosecodes vorliegen mussten.

Patientinnen und Patienten wurden nicht als „Patientinnen und Patienten mit Phakomatosen-Diagnose“ betrachtet, wenn sie Manifestationen aufwiesen, die mit dem Peutz-Jeghers- oder Sturge-Weber-Syndrom – die ebenfalls unter dem ICD-9-Code 759.6 oder ICD-10-Code Q85.8 kodiert werden – assoziiert sind. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Kriterien für „Patientinnen und Patienten ohne Phakomatosen-Diagnose“ erfüllen, um in die VHL-Kohorte aufgenommen zu werden. Patientinnen und Patienten mit genau 3 VHL-Manifestationen wurden ausgeschlossen, wenn 2 davon Nieren- und Pankreaszysten betreffen, da diese nicht spezifisch genug für die Identifikation des VHL-Syndroms sind. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, die bei ihrer letzten medizinischen Abrechnung, die auf eine VHL-Erkrankung hindeutete, 65 Jahre oder älter waren, aus der Patientenkohorte ausgeschlossen.

Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit RCC (ICD-9-Code 189.0 oder ICD-10-Code C64), Hämangioblastomen des ZNS (in der Analyse operationalisiert über ICD-9-Code 228.02 oder ICD-10-Code D18.02) und pNET (ICD-9-Code 157.4 oder ICD-10-Code C25.4) wurden die entsprechenden ICD-Codes verwendet.

### ***Schritt 2a1: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten RCC***

Auf Basis der oben erwähnten Datenanalyse ermittelt der pU für die untere Grenze eine Inzidenz von 6,8 % des VHL-assoziierten RCC im Jahr 2019 und für die obere Grenze eine Prävalenz von 36,38 % des VHL-assoziierten RCC (ohne die zuvor ermittelten neu aufgetretenen Fälle im selben Jahr). Der pU zieht 2 weitere Publikationen heran [9,10], mithilfe derer er Anteilswerte ermittelt, die innerhalb dieser Spanne liegen.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (6,8 % und 36,38 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 1. Daraus ergeben sich 109 bis 792 Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziiertem RCC.

### ***Schritt 2b1: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS***

Der pU entnimmt für die untere und obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS Daten der retrospektiven Analyse der Optum's Integrated Claims-Clinical Database.

Für die untere Grenze zieht der pU einen Anteil von 4,41 % inzidenter Fälle im Jahr 2019 und für die obere Grenze einen Anteil von 48,14 % prävalenter Fälle (ohne die zuvor ermittelten neu aufgetretenen Fälle im selben Jahr) heran.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (4,41 % und 48,14 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 1. Daraus ergeben sich 71 bis 1048 Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS.

### ***Schritt 2c1: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten pNET***

Der pU entnimmt für die untere und obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten pNET Daten der retrospektiven Analyse der Optum's Integrated Claims-Clinical Database.

Für die untere Grenze zieht der pU einen Anteil von 1,74 % inzidenter Fälle im Jahr 2019 und für die obere Grenze einen Anteil von 3,82 % prävalenter Fälle (ohne die zuvor ermittelten neu aufgetretenen Fälle im selben Jahr) heran.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (1,74 % und 3,82 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 1. Daraus ergeben sich 28 bis 83 Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten pNET.

### **Schritt 2a2, 2b2 und 2c2: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind**

Nachfolgend ermittelt der pU jeweils einen Anteilswert für die Patientinnen und Patienten mit den verschiedenen relevanten Tumorentitäten, die eine Therapie benötigen, aber für die lokale Therapien ungeeignet sind.

### ***Schritt 2a2: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten lokalen RCC, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Der pU operationalisiert lokale RCC, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien seien, als Tumore im Stadium I.

Für die Verteilung der Stadien zieht der pU Daten aus der Publikation „Krebs in Deutschland“ für 2019/2020 des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [11] und mehrerer (Landes-)Krebsregister heran [12-17]. Die Angaben in diesen basieren auf dem Diagnosecode C64 (Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken) gemäß ICD-10. Der pU entnimmt jeweils den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium I gemäß Union for International Cancer Control (UICC). Lagen Daten zur Stadienverteilung nur getrennt für Frauen und Männer vor [11,12], hat der pU ein gewichtetes Mittel berechnet. Er verwendet den niedrigsten ermittelten Anteilswert (37,3 %, „Krebs in Deutschland“ [11]) für die untere Grenze.

Für die obere Grenze entnimmt der pU Daten zum Anteil von RCC-Tumoren im Stadium I der Datenbank der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). In dieser werden routinemäßig Informationen über Krebsstatistiken von etwa 48 % der US-Bevölkerung erfasst. Auf Basis dieser Datenbank ermittelt der pU für das Jahr 2018 einen Anteil von 64,22 % an Patientinnen und Patienten mit RCC-Tumoren im Stadium I bei Diagnose [7,8].

Der pU multipliziert die Anteilswerte (37,3 % und 64,22 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 2a1. Daraus ergeben sich 41 bis 509 Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten RCC im Stadium I.

***Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Der pU gibt an, dass Hämangioblastome des ZNS, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien seien, kein schnelles Wachstum aufweisen und keine Symptome bei den Patientinnen und Patienten verursachen. Er operationalisiert dies in der Folge als asymptomatische Hämangioblastome des ZNS.

Der pU ermittelt mithilfe von Daten aus einer Studie von Lonser et al. [18] einen Anteilswert in Höhe von 33,33 %, basierend auf 225 Patientinnen und Patienten mit VHL-Erkrankung und mindestens einem ZNS-Hämangioblastom, von denen 75 symptomatisch waren. Bei der Studie von Lonser et al. [18] handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die die natürliche Verlaufsgeschichte von ZNS-Hämangioblastomen bei 225 Patientinnen und Patienten mit klinisch und / oder genetisch gesicherter VHL-Erkrankung untersuchte, die über mindestens 2 Jahre nachverfolgt wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen November 2001 und Oktober 2005 am National Institutes of Health Clinical Center in Bethesda, Maryland, USA, in die Studie eingeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 6,9 Jahre. Über den Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und dem oben genannten Anteilswert von 33,33 %) ermittelt der pU einen Anteilswert von 66,67 % an Patientinnen und Patienten mit VHL-Erkrankung und asymptomatischen ZNS-Hämangioblastomen.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 2b1 ergibt sich eine Anzahl von 47 bis 699 Patientinnen und Patienten mit einem VHL-assoziierten Hämangioblastom des ZNS, die asymptomatisch sind und lokale Therapien damit laut pU für sie ungeeignet sind.

***Schritt 2c2: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten pNET, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Der pU operationalisiert pNET, die eine Therapie benötigen, aber ungeeignet für lokale Therapien seien, als Tumore im Stadium I.

Der pU ermittelt einen Anteil von 35,95 % an Patientinnen und Patienten mit pNET im Stadium I bei Diagnose im Jahr 2018 basierend auf Daten der bereits in Schritt 2a2 beschriebenen SEER-Datenbank [7,8].

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 2c1 ergibt sich eine Anzahl von 10 bis 30 Patientinnen und Patienten mit einem VHL-assoziierten pNET im Stadium I.

### **Schritt 3: Summe aus Schritten 2a2, 2b2 und 2c2**

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 2a2, 2b2 und 2c2 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 98 bis 1238 Patientinnen und Patienten für Schritt 3.

### **Schritt 4: Berücksichtigung von tumorspezifischen Mehrfachmanifestationen**

Um den Grad der Überlappung zwischen den 3 tumorspezifischen Manifestationen (RCC, Hämangioblastome des ZNS und pNET) bei vom VHL-Syndrom betroffenen Patientinnen und Patienten, die in den Schritten 2a2, 2b2 und 2c2 identifiziert wurden, zu berücksichtigen, führt der pU eine Korrektur durch. Ziel dieser Korrektur war es, die tatsächliche Anzahl individueller Patientinnen und Patienten zu ermitteln, da einzelne Personen mehrere Manifestationen gleichzeitig aufweisen können, jedoch nur 1-mal für die Zielpopulationen berücksichtigt werden sollen.

Zur Berechnung des Korrekturfaktors, der Mehrfachmanifestationen berücksichtigt, zieht der pU erneut Daten aus der Optum's Integrated Claims-Clinical Database heran, welche bereits in Schritt 2a1 beschrieben wurde. Dazu wurde vom pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten ermittelt, bei denen mindestens 1 der 3 tumorspezifischen Manifestationen auftrat, unabhängig von möglichen weiteren Tumoren: 127 Personen mit VHL-assoziiertem RCC, 155 mit VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS und 16 mit VHL-assoziierten pNET. Die Summe dieser Manifestationen ergibt 298. Da die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit VHL-Erkrankung in der Optum's Integrated Claims-Clinical Database jedoch nur 265 beträgt, hat der pU einen Korrekturfaktor berechnet, um Mehrfachnennungen durch überlappende Manifestationen zu berücksichtigen. Dieser ergibt sich durch Division der tatsächlichen Patientenzahl (265) durch die aufsummierte Zahl tumorspezifischer Manifestationen ( $127 + 155 + 16 = 298$ ). Der resultierende Faktor beträgt somit 88,93 % ( $265 \div 298$ ) [7,8].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergeben sich somit 87 bis 1101 Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte RCC, Hämangioblastome des ZNS oder pNET benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

## **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [19,20] ermittelt der pU eine Anzahl von 76 bis 967 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

#### **Zu Schritt 1: prognostizierte Prävalenz des VHL-Syndroms in Deutschland im Jahr 2025**

Die vom pU aus den Publikationen von Maher et al. [2] und Neumann et al. [3] herangezogenen Prävalenzraten der VHL-Erkrankung sind mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert u. a. daraus, dass die zugrunde liegenden Prävalenzberechnungen auf vergleichsweise alten Daten (Stichtag der Prävalenzbestimmung: 01.07.1990 bzw. 30.06.1989) basieren und im Kontext damaliger diagnostischer Verfahren und Kriterien zu sehen sind. Vor diesem Hintergrund besteht Unsicherheit, ob die in den Quellen genannten Prävalenzraten auch für das Jahr 2025 angenommen werden können.

Laut Fachinformation ist Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen [1]. Die vom pU in Schritt 1 ermittelte Prävalenz schließt jedoch auch Personen unter 18 Jahren mit ein. Es erfolgt vom pU keine weitere Eingrenzung auf ausschließlich erwachsene Personen.

Darüber hinaus basiert die Ermittlung der Fallzahlen in der vom pU herangezogenen Publikation zumindest für die untere Grenze [2,3] auf der (geschätzten) Prävalenz heterozygoter Trägerinnen und Träger pathogener VHL-Genmutationen, wobei nicht alle von ihnen klinisch manifest erkranken und somit nicht alle von ihnen ein VHL-Syndrom entwickeln.

Zudem bleibt unklar, wie vollständig die Fall-Erfassung insbesondere bei Maher et al. [2,3] war. Der Studie lassen sich keine Informationen bezüglich der Identifikation der kontaktierten Spezialistinnen und Spezialisten oder zur Rücklaufquote entnehmen, sodass Unsicherheit hinsichtlich der Datengrundlage und Aussagekraft der Prävalenzschätzung besteht.

Die Prävalenzschätzung bei Neumann et al. [3] basiert auf der Einwohnerzahl des Regierungsbezirks Freiburg. Diese Bezugsgröße birgt Unsicherheit, da ein möglicherweise überregionales Aufsuchen der Universitätsklinik Freiburg zu einer Verzerrung der Prävalenzschätzung führen kann.

### **Zu Schritt 2a1, 2b1 und 2c1: Patientinnen und Patienten mit VHL-assoziierten Tumoren (RCC, Hämangioblastome des ZNS und pNET)**

Die Berechnung der Anteilswerte der unteren und oberen Grenze ist nicht gänzlich nachvollziehbar. Es ist insbesondere unklar, weshalb der pU untere Grenzen auf Basis inzidenter Fälle veranschlagt. Dies ist nicht sachgerecht, da sie nicht auf die prävalente Population aus Schritt 1 übertragbar sind. Dies führt zu einer Unterschätzung in den unteren Grenzen. Eine eigene Berechnung der Anteilswerte der jeweiligen Obergrenzen (unter Berücksichtigung neu aufgetretener Fälle im selben Jahr) führt zu höheren Werten als vom pU angegeben.

Zudem ist unklar, warum weitere Codes, über die Hämangioblastome des ZNS auch dokumentiert werden könnten, nicht berücksichtigt wurden in dem Algorithmus zur Identifizierung der Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom in der Optum's Integrated Claims-Clinical Database (z. B. die ICD-10-Codes D33.4: Gutartige Neubildung: Rückenmark; D33.7: Gutartige Neubildung: Sonstige näher bezeichnete Teile des Zentralnervensystems). Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die bei ihrer letzten medizinischen Abrechnung, die auf eine VHL-Erkrankung hindeutete, 65 Jahre oder älter waren. Diese Einschränkung wurde nicht näher begründet. Es bleibt unklar, inwieweit dadurch die Anteilswerte zu VHL-assoziierten Tumoren verzerrt werden.

### **Zu Schritt 2a2, 2b2 und 2c2: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind**

Für die Operationalisierung berücksichtigt der pU als Kriterium ausschließlich das Tumorstadium (Stadium I) für VHL-assoziiertes RCC und pNET und das Fehlen einer Symptomatik bei VHL-assoziierten Hämangioblastomen des ZNS. Damit berücksichtigt er zwar teilweise den Aspekt, dass Patientinnen und Patienten für lokale Therapien ungeeignet sind, da sie die Kriterien hinsichtlich der Tumorgröße zur Durchführung einer Operation nicht erfüllen oder lediglich marginal überschreiten. Jedoch bleiben weitere im European Public Assessment Report (EPAR) genannte Faktoren unberücksichtigt, etwa die Tumorlokalisierung, die Wachstumskinetik des Tumors sowie weitere Patientenmerkmale wie die Anzahl vorheriger Operationen / Prozeduren, die Organfunktion, Komorbiditäten und individuelle Patientenpräferenzen [21]. Die Einschränkung auf jeweils 1 Merkmal in der Operationalisierung durch den pU führt zu Unsicherheiten bei der Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die lokale Therapien ungeeignet sind. Zudem bleibt unklar, inwiefern durch die Operationalisierung des pU der Aspekt „eine Therapie benötigen“ hinreichend berücksichtigt wird.

***Zu Schritt 2a2: Patientinnen und Patienten mit assoziierten lokalen RCC, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Aus den folgenden Gründen ist die Übertragbarkeit der vom pU ermittelten Anteilswerte auf die Patientengruppe mit VHL-assoziierten RCC (siehe Schritt 2a1) mit Unsicherheit behaftet:

- Die Anteilswerte der Tumorstadien in den vom pU herangezogenen Krebsregistern [11-17] und der SEER-Datenbank [7,8] basieren auf inzidenten Fällen. Der pU überträgt sie auf eine prävalente Ausgangspopulation.
- Die Anteilswerte des Stadiums I, die der pU den Krebsregistern [11-17] entnommen hat, beziehen sich nicht spezifisch auf VHL-assoziierte RCC, sondern übergreifend auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C64 (Bösartige Neubildungen der Niere, ausgenommen Nierenbecken) gemäß ICD-10.

Der pU schließt für die Berechnung der Anteilswerte auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit ein, für die in den Quellen [11-17] keine Angaben zum Stadium verfügbar sind. Neben der oben erwähnten Unsicherheit durch die fragliche Übertragbarkeit führt dies tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswerts für das Stadium I, da somit die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum Stadium vollständig der Gruppe der Patientinnen und Patienten zugeordnet werden, die nicht in Stadium I sind.

Darüber hinaus umfasst die Operationalisierung des pU bezüglich des Tumorstadiums (Stadium I) bei VHL-assoziierten RCC auch Tumoren bis zu einer Größe von 7 cm (T1b: > 4 bis 7 cm) nach der Tumor Lymphknoten Metastasen(TNM)-Klassifikation [22]. Bei VHL-assoziiertem RCC wird eine Resektion in der Regel ab einer Tumorgöße von  $\geq 3$  cm empfohlen, wobei unter bestimmten klinischen Voraussetzungen auch bei Tumoren mit einer Größe von 3 cm bis 4 cm ein aktives Beobachten indiziert sein und auf eine sofortige Operation verzichtet werden kann [21]. Somit schließt die Operationalisierung des pU auch Patientinnen und Patienten mit ein, bei denen eine lokale Therapie grundsätzlich infrage kommt.

***Zu Schritt 2b2: Patientinnen und Patienten mit assoziierten Hämangioblastomen des ZNS, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Die Übertragung des aus der Studie von Lonser et al. [18] abgeleiteten Anteilswerts von 66,67 % auf die für das Jahr 2025 ermittelte prävalente Ausgangspopulation ist methodisch problematisch. Der Wert basiert auf einer medianen Beobachtungszeit von 6,9 Jahren und spiegelt damit einen kumulativen Langzeitverlauf ab. Zur Schätzung des Anteils asymptomatischer Patientinnen und Patienten wäre stattdessen das Heranziehen einer Punktprävalenz besser geeignet.

***Zu Schritt 2c2: Patientinnen und Patienten mit assoziierten pNET, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind***

Der vom pU für die obere Grenze ermittelte Anteilswert (35,95 %) basiert auf einer inzidenten Population (Diagnose im Jahr 2018). Der pU überträgt ihn auf eine prävalente Ausgangspopulation.

Darüber hinaus umfasst die Operationalisierung des pU bezüglich des Tumorstadiums (Stadium I) bei VHL-assoziierten pNET ausschließlich Tumoren mit einer Größe  $\leq 2$  cm, entsprechend der Definition der TNM-Klassifikation, 8. Auflage (T1: Tumor  $\leq 2$  cm, keine Infiltration über das Pankreas hinaus) [23]. Bei VHL-assoziierten pNET wird eine Resektion insbesondere für Tumoren  $\geq 3$  cm im Pankreaskörper sowie  $\geq 2$  cm im Pankreaskopf empfohlen [21]. Somit fehlen in der Operationalisierung des pU jene Patientinnen und Patienten, bei denen eine Resektion bei einer Tumorgöße  $> 2$  cm bis  $< 3$  cm Durchmesser im Pankreaskörper nicht indiziert ist.

**Zu Schritt 4: Berücksichtigung von tumorspezifischen Mehrfachmanifestationen**

Der vom pU angewandte Korrekturfaktor zur Berücksichtigung von Mehrfachmanifestationen wurde basierend auf der gesamten Gruppe von Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom mit mindestens 1 der 3 Tumormanifestationen (RCC, Hämangioblastome des ZNS, pNET) berechnet, jedoch auf eine bereits in den Schritten 2a2 bis 2c2 eingegrenzte Patientengruppe („Patientinnen und Patienten, die eine Therapie benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind“) übertragen. Da sich die Verteilung von Mehrfachmanifestationen in dieser eingegrenzten Patientengruppe unterscheiden kann, ist die Anwendung des so berechneten Faktors mit Unsicherheit behaftet.

**II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

**II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom für die Jahre 2026 bis 2030 anhand der bereits in Abschnitt II 1.3.1 zu Schritt 1 angegebenen Prävalenzraten von 1,89 pro 100 000 Personen für die untere und 2,57 pro 100 000 Personen für die obere Grenze und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahlen für die Jahre 2026 bis 2030. Diese basieren auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des

Wanderungssaldos) [6]. Der pU geht somit davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit VHL-Syndrom sowie der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation (bei Anwendung der Anteilswerte aus der Herleitung) bis zum Jahr 2030 weitgehend konstant bleibt (Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation: 76 bis 967 im Jahr 2025 und 76 bis 968 im Jahr 2030).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Belzutifan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind <sup>b</sup>	76–967	<p>Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ relativ alte Prävalenzdaten sowie Unsicherheiten zur Vollständigkeit der erfassten Fälle und zur Grundgesamtheit</li> <li>▪ Übertragung von inzidenzbasierten Anteilswerten auf eine prävalente Ausgangspopulation in den unteren Grenzen</li> <li>▪ Operationalisierung der Patientengruppe, die eine Therapie benötigt und für lokale Therapien ungeeignet ist, ist zu vereinfachend</li> </ul>
<p>a. Angabe des pU                      b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Belzutifan die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt korrekt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten nicht bezifferbar sind. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Belzutifan entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt (365 Behandlungstage), auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1]. Demnach wird Belzutifan in einer Dosierung von 120 mg (3 Filmtabletten zu je 40 mg) 1-mal täglich oral verabreicht.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt für Belzutifan als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.02.2025 an. Belzutifan wird in der Lauer-Taxe erstmalig zum 01.04.2025 gelistet. Unter Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ergeben sich bei Abfrage von Belzutifan zum 01.04.2025 höhere Arzneimittelkosten pro Packung als vom pU angegeben.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Belzutifan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 927,94 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und stellen eine Unterschätzung dar. Legt man den Stand der erstmaligen Leistung in der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 zugrunde, ergeben sich nach eigenen Berechnungen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 204 564,74 €.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Belzutifan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	169 927,94	0	0	169 927,94	Die Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, da die Kosten pro Packung zum Zeitpunkt der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe höher als vom pU angegeben sind. Legt man den Stand der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 zugrunde, ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 204 564,74 €.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
beobachtendes Abwarten	siehe oben	nicht bezifferbar				Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU führt aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen (Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil), Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht für eine Behandlung mit Belzutifan infrage kommt. Der pU erläutert, dass eine zuverlässige Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund mangelnder belastbarer Daten derzeit nicht möglich ist. Zudem ist laut pU derzeit keine Differenzierung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung möglich, da keine geeigneten Daten hierzu vorliegen.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit unter 5 % an. Dies ist nachvollziehbar.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation WELIREG (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. 02.2025.
2. Maher ER, Iselius L, Yates JR et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28(7): 443-447. <https://doi.org/10.1136/jmg.28.7.443>.
3. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991; 337(8749): 1052-1054. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91705-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91705-y).
4. Melmon KL, Rosen SW. LINDAU'S DISEASE. REVIEW OF THE LITERATURE AND STUDY OF A LARGE KINDRED. *Am J Med* 1964; 36: 595-617. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90107-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90107-x).
5. Neumann HP. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 1987; 16(3): 220-226.
6. Statistisches Bundesamt. Datenbank GENESIS-Online Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvariante 6 [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/details>.
7. Sundaram M, Signorovitch J, Song Y. Prevalence, Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Economic Burden of Von Hippel-Lindau Disease-associated Renal Cell Carcinoma, Central Nervous System Hemangioblastomas, and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 2021.
8. M.S.D. Sharp Dohme. MSD data on file – Epidemiology Estimates for VHL. 2025.
9. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 235. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1206-2>.
10. Maher ER, Yates JR, Harries R et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990; 77(283): 1151-1163. <https://doi.org/10.1093/qjmed/77.2.1151>.
11. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).

12. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung\\_forschung/jahresberichte/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheits/krebsregister/auswertung_forschung/jahresberichte/index.htm).
13. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021 [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
14. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018 [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>.
15. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht des Krebsregisters Sachsen 2013–2022. Stand: Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/berichte.html>.
16. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. Krebs in Sachsen-Anhalt. Diagnosejahre 2020–2021. Datenstand: 27.12.2023 [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/qualitaetsberichte>.
17. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom – Survival. Stand: 03. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf).
18. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg 2014; 120(5): 1055-1062. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131431>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 20. Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
20. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf).
21. European Medicines Agency. Welireg; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 06.06.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-par-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/welireg-par-public-assessment-report_en.pdf).

22. American Joint Committee on Cancer. Kidney. In: Armin MB (Ed). AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.

23. Wittekind C. TNM; Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.