

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belzutifan (WELIREG®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie LITESPARK 005.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HR	Hazard Ratio
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
KI	Konfidenzintervall
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision, German Modification
PD-(L)1	Programmed Cell Death-(Ligand) 1
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VHL	Von Hippel-Lindau
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belzutifan
Handelsname:	WELIREG®
ATC-Code:	L01XX74
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46086
Pharmazentralnummer (PZN)	19460460
ICD-10-GM-Code	ICD-10-C64
Alpha-ID	I66606, I110002, I23111, I19879, I105362, I127444, I127450, I23106, I23107, I23105, I24283, I66287, I24279, I127446, I127448, I24284, I24280, I24281, I117250, I92841, I127445, I130111, I125388, I19875, I23103, I23109, I127443, I66288, I127442, I19181, I23104, I19878, I19515, I69801, I19873, I19874, I19877, I20429, I24282, I19876, I127447, I119473, I104921, I19514, I97149, I127449, I23108, I23110
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
WELIREG [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau-Syndroms bei Erwachsenen angezeigt, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.	12.02.2025
pNET: neuroendokriner Pankreastumor; RCC: Nierenzellkarzinome; ZNS: Zentralnervensystem	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib, • Cabozantinib, • <u>Everolimus</u>, • Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, • Sunitinib, unter Berücksichtigung der Vortherapie.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

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

Am 01. Juni 2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2022-B-087) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „Belzutifan ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC) nach vorheriger sequenzieller oder kombinierter Therapie mit einem PD-1/-L1-Checkpoint-Inhibitor und einem VEGF-TKI bei Erwachsenen angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 07. September 2022 festgehalten.

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Axitinib,
- Cabozantinib,
- Everolimus,
- Lenvatinib in Kombination mit Everolimus,
- Sunitinib,

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Im Laufe der Vorbereitung zur Einreichung der Erstzulassung bis zur Zulassungserteilung kam es zu einer Anpassung dieses ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes zu „Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist“. Die Änderung des Anwendungsgebietes hat nach Auffassung von MSD keine Implikationen auf die zVT. Laut S3-Leitlinie konnte sich, wie auch vom G-BA in der Beratung dargelegt, in der Drittlinientherapie bisher kein Behandlungsstandard etablieren. Es sollten Substanzen gegeben werden, welche in der Vortherapie nicht enthalten waren. Es gilt das Prinzip der Sequenztherapie, bei Versagen einer Therapie soll also prinzipiell eine Folgetherapie angeboten werden. Bei der Auswahl der Systemtherapie ist die Berücksichtigung der Vortherapie essenziell, was sich auch in der durch den G-BA bestimmten zVT widerspiegelt.

Die in Modul 4 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Studie LITESPARK 005 ermöglicht einen direkten Vergleich von Belzutifan zu der vom G-BA benannten zVT Everolimus. Durch den Einsatz von Everolimus als Komparator erhalten alle Patient:innen der Studie LITESPARK 005 eine Therapie, welche ein in den Vortherapien noch nicht behandeltes therapeutisches Target adressiert. So setzt Belzutifan an dem therapeutischen Target Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)-2 α an, Everolimus an Mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR). Die Vortherapien zielten auf Programmed Cell Death-(Ligand) 1 (PD-[L]1) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/VEGF-Rezeptoren (VEGFR) ab. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit deutschen und europäischen Leitlinien. Somit stellt die Single-Komparator-Studie LITESPARK 005 für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zVT dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Belzutifan stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie LITESPARK 005 zur Verfügung. Die Studie LITESPARK 005 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belzutifan gegenüber der Therapie mit Everolimus bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, das nach sequenzieller oder kombinierter Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitoren und zielgerichteter VEGF-Therapie progredient ist. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien.

Die Randomisierung der Gesamtpopulation erfolgte stratifiziert nach der Risikokategorie des International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (gut vs. intermediär vs. schlecht) und der Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (1 vs. 2-3) in die zwei Studienarme.

Die Studie LITESPARK 005 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 01. November 2022, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 13. Juni 2023, Interimsanalyse 2 – präspezifiziert; finaler Datenschnitt 15. April 2024 – präspezifiziert). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (15. April 2024) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie LITESPARK 005

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
Mortalität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^b	n (%)	[95 %-KI]	N^b	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Gesamtüberleben	188	128 (68,1)	21,8 [17,4; 25,8]	182	125 (68,7)	18,1 [14,2; 23,9]	0,94 [0,74; 1,21]	0,650
Morbidität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^b	n (%)	[95 %-KI]	N^b	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben	188	156 (83,0)	4,6 [3,5; 7,3]	182	137 (75,3)	5,4 [3,8; 6,5]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	188	155 (82,4)	8,8 [6,4; 12,7]	182	180 (98,9)	5,7 [4,7; 6,8]	0,56 [0,45; 0,70]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^g	n (%)	[95 %-KI]	N^g	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	178	126 (70,8)	1,9 [1,1; 2,1]	164	124 (75,6)	1,9 [1,0; 2,0]	0,80 [0,62; 1,03]	0,086
Übelkeit und Erbrechen	178	80 (44,9)	11,9 [6,4; 26,0]	164	66 (40,2)	10,0 [3,7; 15,4]	0,89 [0,64; 1,25]	0,510
Schmerzen	178	105 (59,0)	3,8 [2,1; 5,3]	164	106 (64,6)	2,8 [1,9; 3,0]	0,73 [0,55; 0,96]	0,023
Atemnot (Dyspnoe)	178	87 (48,9)	8,2 [3,7; 17,5]	164	84 (51,2)	3,7 [2,8; 7,9]	0,77 [0,57; 1,05]	0,101
Schlaflosigkeit	178	81 (45,5)	11,1 [5,5; 24,8]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,6]	0,64 [0,47; 0,87]	0,005
Appetitverlust	178	76 (42,7)	17,4 [9,3; 27,6]	164	88 (53,7)	3,7 [2,8; 4,7]	0,51 [0,37; 0,70]	< 0,001
Verstopfung	178	78 (43,8)	15,7 [4,8; 24,9]	164	59 (36,0)	13,0 [9,0; 16,9]	1,14 [0,81; 1,61]	0,443
Diarrhö	178	59 (33,1)	21,6 [8,2; -]	164	73 (44,5)	5,6 [3,7; 13,8]	0,53 [0,37; 0,75]	< 0,001
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 6 Punkte im FKSI-DRS								
Total	179	62 (34,6)	27,2 [17,7; -]	165	60 (36,4)	10,1 [7,5; 16,7]	0,66 [0,46; 0,95]	0,027
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	179	86 (48,0)	9,3 [7,4; 20,3]	164	67 (40,9)	10,2 [5,5; 16,6]	0,90 [0,65; 1,25]	0,528
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}		Patient:innen mit Ereignis^h	Mediane Ereignis- zeit^{c,d}	Hazard Ratio^e	p-Wert^{e,f}
	N^g	n (%)	[95 %-KI]	N^g	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	178	114 (64,0)	4,6 [2,8; 5,6]	164	99 (60,4)	2,8 [1,9; 4,5]	0,77 [0,59; 1,02]	0,071

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: LITESPARK 005 ^a	Belzutifan			Everolimus			Belzutifan vs. Everolimus	
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	178	100 (56,2)	4,8 [2,8; 11,1]	164	100 (61,0)	3,1 [2,6; 4,9]	0,76 [0,57; 1,01]	0,060
Rollenfunktion	178	114 (64,0)	2,8 [1,9; 4,6]	164	110 (67,1)	1,9 [1,7; 2,8]	0,80 [0,61; 1,04]	0,097
Emotionale Funktion	178	91 (51,1)	6,4 [3,7; 15,7]	164	80 (48,8)	4,5 [2,8; 8,3]	0,86 [0,63; 1,17]	0,330
Kognitive Funktion	178	121 (68,0)	2,8 [1,9; 4,2]	164	87 (53,0)	3,7 [2,8; 5,5]	1,13 [0,86; 1,50]	0,371
Soziale Funktion	178	97 (54,5)	4,8 [2,8; 12,0]	164	98 (59,8)	2,8 [1,9; 4,6]	0,76 [0,57; 1,00]	0,054
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
	N ⁱ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit^d [95 %-KI]	N ⁱ	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit^d [95 %-KI]	Hazard Ratio^j [95 %-KI]	p-Wert^{i,f}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	186	83 (44,6)	98,9 [58,9; -]	177	69 (39,0)	69,3 [51,1; 122,6]	0,93 [0,67; 1,29]	0,651
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	186	123 (66,1)	27,9 [16,1; 38,7]	177	105 (59,3)	20,1 [14,9; 29,1]	0,88 [0,67; 1,15]	0,340
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	186	13 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	177	25 (14,1)	Nicht erreicht [104,3; -]	0,35 [0,17; 0,70]	0,003
<p>a: Datenschnitt: 15. April 2024</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien</p> <p>c: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Regressions-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien mit Baseline-Erhebung</p> <p>h: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. die erste Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die EQ-5D VAS bzw. für die erste Verschlechterung um 6 Punkte oder mehr gegenüber Baseline für den FKSI-DRS Total Score</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien</p> <p>j: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; VAS: Visuelle Analogskala; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>								

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,94 [0,74; 1,21]; $p = 0,650$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, im Median bei 21,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 18,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 66,5 % im Interventions- und 64,3 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 46,3 % im Interventions- und 42,9 % im Kontrollarm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie LITESPARK 005. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,57; 0,92]; $p = 0,008$). Das entspricht einer Verringerung des Progress-Risikos für Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Diese Vorteile zeigen sich ebenfalls in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen und bestätigen somit die Robustheit der Hauptanalyse.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann hinsichtlich der Progression von einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber Everolimus (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,45; 0,70]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patient:innen, die mit Belzutifan behandelt wurden, bei 8,8 Monaten und bei Patient:innen, die Everolimus erhalten haben, bei 5,7 Monaten.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (QLQ-C30) in den Symptomskalen Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,96]; $p = 0,023$), Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87]; $p = 0,005$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,70]; $p < 0,001$) sowie Diarrhö (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,75]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan. Die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 6 Punkte lässt sich im Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan feststellen (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; $p = 0,027$).

Beim Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der visuellen Analogskala (Visual Analogue

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Scale, VAS) des European Quality of Life (EuroQoL)-5 Dimensions (EQ-5D) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Durch eine Behandlung mit Belzutifan bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ausgegangen werden. Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patient:innen und deren Alltagsbewältigung. Dies ist, in Kombination mit dem Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich der Vermeidung von Progressen und des Hinauszögerns von belastenden Folgetherapien, von besonderer Bedeutung für die Patient:innen.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ergibt sich (bedingt durch das unverblindete Studiendesign) ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder beim Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,17; 0,70]; $p = 0,003$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan gegenüber der zVT.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie LITESPARK 005 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan gegenüber Everolimus bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien.

Insgesamt erweist sich Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Durch eine Behandlung mit Belzutifan kann von einer gegenüber der zVT bisher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Belzutifan bei der Krankheitssymptomatik sowie bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus ermöglicht die Anwendung von Belzutifan eine deutliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Progresses, wodurch weniger Patient:innen eine Folgetherapie benötigen, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellt. Als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich dabei für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention. Dies ist für das vorliegende, mit zwei bis vier Vortherapien stark vorbehandelte Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Zusammenfassend wird die ausgeprägte Wirksamkeit von Belzutifan im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzt durch ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, welches gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich Therapieabbrüchen (Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) aufweist.

Mit Belzutifan steht somit eine weitere Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC zur Verfügung, welche aufgrund ihres neuartigen Wirkmechanismus einen wichtigen Beitrag zur Handhabung der im Indikationsgebiet weit verbreiteten Therapieresistenzen leistet.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Belzutifan im Vergleich zur zVT zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien.

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

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

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

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Gemäß Zulassungsstudie umfasst die Zielpopulation Patient:innen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten RCC, was weitestgehend dem Stadium IV nach der Einteilung der Union for International Cancer Control (UICC) entspricht. Die Vortherapien der betrachteten Patientenpopulation können sowohl sequenziell als auch kombiniert verabreicht werden. Die Zielpopulation von Belzutifan befindet sich dementsprechend in der Dritt- und den Folgelinien der Therapie des RCC.

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

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten RCC hat sich in den letzten Jahren durch die Zulassung zielgerichteter Wirkstoffe grundlegend geändert. Es wurden Fortschritte durch die Immuntherapie in Form von Immun-Checkpoint-Inhibitoren erzielt, die vor allem als Kombinationstherapie in der Erstlinie eingesetzt werden. Während einige Patient:innen langfristig auf die neuen Therapien ansprechen, leiden andere unter einer frühen Progression der Erkrankung und einer schlechteren Prognose.

Trotz der bedeutenden Fortschritte der neuen Therapien liegen die Gesamtansprechraten in der Erstlinie auch bei den Kombinationstherapien weiterhin nur zwischen 39 % und 71 %. Für die Zweit- und Folgelinien ist das Ansprechen der eingesetzten Therapien nochmals deutlich geringer als in der Erstlinientherapie. So liegt die Ansprechraten für Nivolumab nach Vortherapie mit einer oder zwei antiangiogenen Therapien bei lediglich 25 %, für Cabozantinib nach VEGFR-gerichteter Vortherapie sogar nur bei 21 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht somit weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Möglichkeiten, den Resistenzen gegenüber den bereits eingesetzten Vortherapien zu begegnen und dadurch die schlechte Prognose der Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC nach Vorbehandlung mit zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, zu verbessern.

Belzutifan ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor von HIF-2 α , der selektiv die Heterodimerisierung von HIF-2 α und HIF-1 β unterbindet. Belzutifan wurde bereits vor der Zulassung in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) erläutert und in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) in den Behandlungsalgorithmus integriert. Dies spricht für eine schnelle Etablierung des Wirkstoffes in der Versorgung von Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC in der Dritt- und in den Folgelinien, sobald dieser zugelassen und verfügbar ist.

Mit Belzutifan steht somit eine weitere Therapie mit einem positiven Nutzen-Sicherheits-Profil für Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, das nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, zur Verfügung, welche aufgrund ihres neuartigen Wirkmechanismus einen wichtigen Beitrag zur Handhabung der im Indikationsgebiet weit verbreiteten Therapieresistenzen leistet.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien	66-942
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	66-942
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	169.927,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD (L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Axitinib	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	35.109,22-70.218,44 €
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Cabozantinib	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	56.591,06 €
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Everolimus	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	4.878,23 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Lenvatinib + Everolimus	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	<u>Lenvatinib:</u> 45.785,24 € <u>Everolimus:</u> 2.841,53 € <u>Gesamt:</u> <u>48.626,77 €</u>
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien	Sunitinib	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	3.195,22 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Langsame duale UGT2B17 und CYP2C19-Metabolisierer

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

Anämie

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

Hypoxie

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Nierenzellkarzinom

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, 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.