

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belzutifan (WELIREG®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	6
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	6
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	8
2.4 Referenzliste für Modul 2	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARNT	Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EPO	Erythropoietin
GLUT-1	Glucose Transporter 1
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
mg	Milligramm
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PD-(L)1	Programmed Cell Death–(Ligand) 1
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TGF α	Transforming Growth Factor Alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel-Lindau
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belzutifan
Handelsname:	WELIREG [®]
ATC-Code:	L01XX74
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19460460	EU/1/24/1893/002	40 mg (Jede Filmtablette enthält 40 mg Belzutifan)	90 Filmtabletten
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Hypoxie-induzierbare Faktor-2-Alpha (HIF-2 α) spielt eine entscheidende Rolle bei der Tumorentstehung und Tumorprogression bei Nierenzellkarzinomen (Renal Cell Carcinoma, RCC) und von Hippel-Lindau (VHL)-Neoplasien [1]. Das VHL-Protein ist eine E3-Ligase, deren wichtigstes Substrat das HIF-Protein ist. Der Hypoxie-induzierbare Faktor (HIF) ist ein Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-bindender Transkriptionsfaktor und ein Heterodimer aus einer Sauerstoff-labilen α -Untereinheit und einer konstitutiv exprimierten β -Untereinheit, die auch als ARNT (Arylhydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) bezeichnet wird [2]. Bei normaler Sauerstoffsättigung wird HIF-2 α zielgerichtet vom VHL-Protein im Cytosol abgebaut. Eine Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion führt zu einer Akkumulation von HIF-2 α im Cytosol. Folglich wandert HIF-2 α in den Zellkern, heterodimerisiert mit HIF-1 β und wird dadurch zu einem aktiven Transkriptionsfaktor. Der Transkriptionsfaktor reguliert die Expression von Genen, die mit zellulärer Proliferation, Erythropoese, Angiogenese und Tumorwachstum in Zusammenhang stehen [3, 4]. Zu den durch HIF- α (HIF-1 α und/oder HIF-2 α) regulierten Genen zählen bspw. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), EPO (Erythropoietin), GLUT-1 (Glucose Transporter 1), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), TGF α (Transforming Growth Factor Alpha) und viele andere [5]. Belzutifan ist der erste oral verfügbare niedermolekulare Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors HIF-2 α , der selektiv die Heterodimerisierung von HIF-2 α mit HIF-1 β unterbricht und so die Transkription nachgeschalteter Gene blockiert, die an Angiogenese, Proliferation und Tumorstoffwechsel beteiligt sind.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC)</u> 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.	nein	12.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG[®] (Belzutifan). Stand: Februar 2025 [6].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) assoziierte Tumoren</u> 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: Nierenzellkarzinom; VHL: Von Hippel-Lindau; ZNS: Zentralnervensystem	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG[®] (Belzutifan). Stand: Februar 2025 [6].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus wurde der Fachinformation von Belzutifan (WELIREG[®]) entnommen [6].

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(8):860-7.
2. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *Embo j.* 2012;31(11):2448-60.
3. Shen C, Kaelin WG, Jr. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):18-25.
4. Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, Aragonés J. Hypoxia-Inducible Factor 2-Dependent Pathways Driving Von Hippel-Lindau-Deficient Renal Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:214.
5. Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, et al. Recruitment of HIF-1alpha and HIF-2alpha to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2alpha promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell.* 2006;10(5):413-23.
6. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.