

**Dokumentvorlage, Version gemäß
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belzutifan (WELIREG[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist

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

Stand: 26.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	89
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik des RCC bei neu aufgetretenen Symptomen.....	16
Tabelle 3-2: Ausbreitungsdiagnostik des RCC	17
Tabelle 3-3: Histologische Unterteilung des RCC	18
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des RCC	19
Tabelle 3-5: Einteilung des RCC nach UICC-Stadien (8. Auflage)	19
Tabelle 3-6: Prognose Scores bei metastasiertem RCC	21
Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland	26
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) in Deutschland in den Jahren 2012-2019/2022, alle Altersklassen.....	31
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) in Deutschland	32
Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen mit Tumoren der Niere.....	33
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der RCC an Tumoren der Niere gesamt	33
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil des klarzelligen RCC an RCC gesamt.....	33
Tabelle 3-14: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien des RCC	34
Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil an Patient:innen mit Progress nach Nephrektomie.....	37
Tabelle 3-16: Patient:innen mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor- und mindestens zwei gegen VEGF-gerichteten Therapien.....	38
Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen in der GKV	39
Tabelle 3-18: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-19: Änderungen der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026-2030).....	42
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-28: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	77
Tabelle 3-29: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	78
Tabelle 3-30: Empfehlungen zur Dosisanpassung	79
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86
Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) in Deutschland, 2019-2020	27
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) in Deutschland, 1999-2020/2021, gemäß Bevölkerungsstandard Europa-Standard (alt, 1976).....	27
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
Ca	Calcium (Kalzium)
CARAT	Clinical Research Platform On Renal Cell Carcinoma Treatment And Outcome
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
ELOC	Elongin C
EPAR	European Public Assessment Report
ESA	Erythropoiesis-Stimulating-Agent (Erythropoese-stimulierende Mittel)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIF	Hypoxie-induzierbarer-Faktor
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision, German Modification
IL-2	Interleukin-2
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
IO	Immunonkologisch
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
K	Kalium
KPS	Karnofsky Performance Status
l	Liter
LDFD	Last Date of First Dose
LDH	Laktatdehydrogenase
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
M	Metastase
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Lymphknoten
n.a.	Nicht anwendbar
Na	Natrium
NOS	Not Otherwise Specified
NSM	Negative Surgical Margin
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PD-(L)1	Programmed Cell Death–(Ligand) 1
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
pNET	Pancreatic Neuroendocrine Tumor (neuroendokriner Pankreastumor)
PPGL	Phäochromozytom/Paragangliom-Tumor
PSM	Positive Surgical Margin
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen

Abkürzung	Bedeutung
PSURs	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMARCB1	SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily B, Member 1
T	Tumor
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TFE3	Transcription Factor Binding To IGHM Enhancer 3
TFEB	Transcription Factor EB
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstzulassung von Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist [1].

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

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

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

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und legt für den Nachweis des medizinischen

Zusatznutzens von Belzutifan als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, direkt vergleichende Evidenz vor.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Am 01. Juni 2022 fand ein G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-087) zur 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 [2].

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 [3], was sich auch in der durch den G-BA bestimmten zVT widerspiegelt [2]. Die vom G-BA benannte zVT bildet somit weiterhin das in der Leitlinie vorgeschlagene Behandlungsschema für Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, ab.

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 PD-(L)1 und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/VEGF-Rezeptoren (VEGFR) ab. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit deutschen und europäischen Leitlinien [4, 5], siehe auch Abschnitt 3.2.2. Somit stellt die Single-Komparator-Studie LITESPARK 005 für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zVT dar.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch vom 01. Juli 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-087) [2] sowie der Fachinformation zu Belzutifan (WELIREG[®]) [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-087. 2022.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL - September. 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf. [Zugriff am: 27.12.2024]
4. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.01.2025]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Bösartige Neubildungen der Niere können sich aus unterschiedlichen Geweben entwickeln [1]. Mit etwa 85-95 % stellen die RCC die häufigste Art der malignen Nierentumoren dar. Weitere Formen bilden das vom Nierenbecken ausgehende Urothelkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome (Nierenlymphom), Nierensarkome (die aus den Blutgefäßen oder dem Bindegewebe der Niere entstehen), sowie im Kindesalter die Nephroblastome (Wilms-Tumor) [1-3]. Gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2022 (ICD-10-GM Version 2022) werden unter der Kodierung C64 alle bösartigen Erkrankungen der Niere mit Ausnahme der urothelialen Karzinome des Nierenbeckens erfasst. Die in diesem Dossier betrachteten klarzelligen RCC bilden mit ca. 75-80 % der Tumoren den häufigsten Subtyp des RCC [3]. Weitere häufige Subtypen sind das papilläre und das chromophobe RCC [2].

Ursache und Pathogenese

Die Entstehung des RCC ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Signaltransduktionswege gekennzeichnet. Klarzellige RCC zeigen eine große inter- als auch intratumorale Heterogenität. Bei dem Großteil der klarzelligen RCC kann eine funktionelle Inaktivierung des von Hippel-Lindau (VHL)-Gens nachgewiesen werden, welche durch die Aktivierung von HIF-1 α und 2 α zu einer gesteigerten Expression von Genen der Neoangiogenese und der Zellproliferation führt. Die alleinige Inaktivierung des VHL-Gens ist für die Tumorgenese jedoch nicht ausreichend. Weitere Mutationen können auch im PBRM1- (40 %), SETD2- (15 %) und im BAP1-Gen (15 %) detektiert werden. Auch eine Alteration des mTOR-Signalübertragungswegs kann zur Bildung eines klarzelligen RCC führen [2, 4].

Risikofaktoren

Rauchen, Übergewicht, erhöhter Blutdruck, chronische Niereninsuffizienz und die berufliche Exposition gegenüber halogenierten Kohlenwasserstoffen oder eine langjährige Röntgenbestrahlung erhöhen das Risiko, an einem RCC zu erkranken. Zusätzlich kann mangelnde körperliche Aktivität das Risiko erhöhen, an Nierenkrebs zu erkranken [1-3, 5]. Bei etwa 5 % der Patient:innen sind RCC hereditär bedingt. Die bekanntesten Syndrome, welche sich in der Keimbahn nachweisen lassen, sind das VHL-Syndrom (Online Mendelian

Inheritance in Man [OMIM], 193300, autosomal dominant), welches als Prädisposition für ein klarzelliges RCC gilt [2, 3].

Klinische Symptome

Das RCC ist eine symptomarme Erkrankung, bei vielen Patient:innen bleibt das RCC über längere Zeit asymptomatisch. Allgemeine Anzeichen für ein RCC sind Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie. Als lokal bedingte Symptome können schmerzlose Makrohämaturie (Blut im Urin), Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu entstandene Varikozele (Schwellung im Hodensack) auftreten [2, 5]. So wurden in den letzten Jahren bis zu 50 % der RCC zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation entdeckt. Tendenziell befinden sich die asymptomatischen Tumoren in einem früheren Stadium. Im metastasierten Stadium können Symptome auftreten, welche den Prädilektionsstellen entsprechen [2]. Das klarzellige RCC neigt dazu, aggressiver als die anderen Subtypen zu wachsen und frühzeitig Gefäße zu infiltrieren [6, 7], was das Risiko für Makrohämaturie erhöht. Zudem metastasiert das klarzellige RCC bevorzugt in Knochen, Lunge und Leber [7]. Entsprechend treten vermehrt metastasenbedingte Symptome wie etwa Knochenschmerzen oder Dyspnoe und Husten auf [2].

Diagnostik

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines RCC, werden zunächst bildgebende Verfahren herangezogen, um dies zu bestätigen. Die Diagnostik des RCC erfordert eine sorgfältige Anamnese und komplette körperliche Untersuchung (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnostik des RCC bei neu aufgetretenen Symptomen

Untersuchung	Empfehlung
Sonografie der Nieren und des Abdomens	Methode der ersten Wahl bei klinischer Symptomatik
Mehrphasen-CT des Abdomens mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei ausreichender Nierenfunktion
MRT des Abdomens mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl bei Niereninsuffizienz, Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel, v. a. Vena-Cava-Infiltration, und regionaler Verfügbarkeit
Blutwerte (Labor)	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), LDH, Nierenfunktion, Leberwerte einschließlich Albumin, Gerinnung
Urin (Labor)	Status
Blut und Urin (Labor)	eGFR
Quelle: [2, 3] Ca: Kalzium; CT: Computertomografie; eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate; K: Kalium; LDH: Lactatdehydrogenase; MRT: Magnetresonanztomografie; Na: Natrium; RCC: Nierenzellkarzinom; v. a.: vor allem	

Bestätigt sich die Diagnose eines RCC in der bildgebenden Diagnostik, wird die Ausbreitung des Tumors untersucht (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Ausbreitungsdiagnostik des RCC

Untersuchung	Empfehlung
CT des Thorax und Abdomens inklusive des kleinen Beckens	Mehrphasentechnik
Skelettszintigrafie	bei klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen außerhalb der in der Schnittbilddiagnostik bereits untersuchten Bereiche alternativ: Knochen-CT oder MRT
CT oder MRT des Schädels	bei klinischem Verdacht
Urin (Labor)	Status
PET-CT/MRT	kein Stellenwert in der Routine-Diagnostik bzw. -Nachsorge
PSMA-PET-CT	bedingte Indikation zur Feststellung des Metastasierungsgrades (Stellenwert noch nicht gesichert)
Quelle: [2, 3] CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie; PSMA: Prostataspezifisches Membranantigen; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RCC: Nierenzellkarzinom	

Bei asymptomatischen Patient:innen mit malignen Tumoren über 3 cm sollte eine Computertomografie (CT) des Thorax durchgeführt werden, da dann die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ansteigt. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels soll bei klinischem Verdacht durchgeführt werden, da diese besser geeignet ist, die Metastase und das Ödem im Hirn darzustellen [3]. Fernmetastasen treten am häufigsten in der Lunge, am Skelett, in der Leber und im Gehirn auf. Möglich ist eine Ausbreitung der Metastasen jedoch in fast allen Körperregionen. Vor lokal ablativen Verfahren oder einer systemischen Therapie bei primär metastasierter Erkrankung soll eine Biopsie durchgeführt werden, wenn diese die Therapiewahl beeinflussen könnte. Bei kleinen Nierentumoren (< 2 cm), sog. small renal masses, soll ebenfalls eine Biopsie zur Malignitätseinschätzung als Basis einer potenziellen aktiven Überwachungsstrategie, insbesondere bei älteren und komorbiden Patient:innen, erfolgen. Sobald der Primärtumor identifiziert wurde, erfolgt eine Klassifikation anhand der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Stadien und die Bestimmung des histologischen Typs des RCC [2, 3].

Für RCC gibt es kein Früherkennungsprogramm. Lediglich Familienangehörigen von VHL-Syndrom-Patient:innen wird eine genetische Beratung und eine individuelle Überwachungsstrategie empfohlen [2].

Histologische Einteilung

Der histologische Typ des RCC soll nach der aktuellen Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation bestimmt werden [3]. Am häufigsten tritt das klarzellige RCC mit etwa 70-80 % auf. Das klarzellige RCC ist histologisch durch Zellen mit klarem Zytoplasma gekennzeichnet [7]. Weitere häufige histologische Subtypen sind das papilläre RCC (Typ I und II), welches ca. 15 % der RCC ausmacht sowie das chromophobe RCC, das bei ca. 6 % der Patient:innen vorkommt. Des Weiteren gibt es eine Vielzahl an Subtypen, welche jeweils nur einen geringen Anteil der RCC bilden (siehe Tabelle 3-3) [2, 8].

In allen histologischen Subtypen kann eine sarkomatoide Differenzierung vorkommen, welche dokumentiert werden sollte, da diese mit einer schlechteren Prognose assoziiert wird [2, 3, 9]. Der histologische Subtyp zeigte sich in einer klinischen Studie als ein unabhängiger Prädiktor für die Entstehung von Fernmetasen und das Auftreten von krebspezifischem Tod bei Patient:innen mit RCC [8]. Zudem ließen sich anhand des histologischen Subtyps Schlüsse bezüglich des Gesamtüberlebens und krebspezifischen Überlebens ziehen [9].

Tabelle 3-3: Histologische Unterteilung des RCC

Histologische Unterteilung	Häufigkeit
Klarzelliges RCC	70-80 %
Papilläres RCC, Typ I und II	15 %
Chromophobes RCC	6 %
Onkozytom Ductus Bellini (Sammelrohr) Karzinom Klarzellig-papilläres RCC Muzinös tubuläres und Spindelzellkarzinom Tubulozystisches RCC RCC bei erworbener zystischer Erkrankung Eosinophiles und zystisches RCC RCC, unklassifizierbar, NOS TFE3-rearrangiertes RCC TFEB-alteriertes RCC ELOC-mutiertes RCC Fumaratdehydratase-defizientes RCC Hereditäre Leiomyomatose und assoziiertes RCC Succinatdehydrogenase-defizientes RCC ALK-rearrangiertes RCC Medulläres Karzinom, NOS SMARCB1-defizientes medullär ähnliches RCC SMARCB1-defizientes undifferenziertes RCC, NOS SMARCB1-defizientes dedifferenziertes RCC anderer Subtypen	je ≤ 1 %
Quelle: [2] ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ELOC: Elongin C; NOS: Not Otherwise Specified; SMARCB1: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily B, Member 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TFE3: Transcription Factor Binding To IGHM Enhancer 3; TFEB: Transcription Factor EB	

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation des RCC erfolgt anhand der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Auflage aus dem Jahr 2017), welche sich nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC)-Kriterien richtet (siehe Tabelle 3-4) [10].

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation des RCC

T: Tumorgröße und -ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor ≤ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere <ul style="list-style-type: none"> • T1a: Tumor ≤ 4,0 cm • T1b: Tumor > 4,0 cm, aber ≤ 7,0 cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm • T2b: Tumor > 10 cm
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus <ul style="list-style-type: none"> • T3a: Tumor breitet sich in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste aus, oder Tumor infiltriert das Nierenbeckenkelchsystem, oder Tumor infiltriert das perirenale und/oder peripelvine Fettgewebe, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus • T3b: Tumor breitet sich in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells aus • T3c: Tumor breitet sich in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells aus oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert Gewebe über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
N: Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: [10]	
M: Metastase; N: Lymphknoten; RCC: Nierenzellkarzinom; T: Tumor; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen	

Die UICC-Einteilung ist eine veröffentlichte Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen. Nach den Vorgaben der UICC werden Tumorerkrankungen anhand der entsprechenden TNM-Klassifikationen in vier Stadiengruppierungen (Stadien I-IV) zusammengefasst (siehe Tabelle 3-5) [2, 10].

Tabelle 3-5: Einteilung des RCC nach UICC-Stadien (8. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1 T1a T1b	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
II	T2a T2b	N0	M0
III	T3a T3b T3c T1-3	N0 N1	M0
IV	T4 Alle T	N0, N1 Alle N	M0 M1
Quelle: [2, 10]			
M: Metastase; N: Lymphknoten; RCC: Nierenzellkarzinom; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control			

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie, siehe auch Abschnitt 3.2.2.

Häufigkeit und Prognose

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 71 Jahren und für Männer bei 68 Jahren. Circa 60 % aller RCC-Tumoren werden in einem frühen Stadium (UICC I) diagnostiziert. Im Jahr 2020 traten in Deutschland ca. 14.160 Neuerkrankungen auf, dabei waren Männer fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Seit dem Jahr 2010 zeigen die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern einen leichten Rückgang [1]. Für Patient:innen, deren RCC-Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird, besteht eine günstige Prognose, so liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 98,4 % im UICC-Stadium I, bei 88,8 % im Stadium II und bei 73,0 % im Stadium III. Für Patient:innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist die Prognose deutlich schlechter: die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patient:innen mit Diagnose im Stadium IV liegt nur noch bei 18,3 % [1, 11]. Der histologische Subtyp des klarzelligen RCC hat aufgrund seines aggressiven, hoch proliferativen Verhaltens im Vergleich zum papillären oder chromophoben RCC eine ungünstigere Prognose: die 5-Jahres-Überlebensrate mit klarzelligem RCC liegt bei 68,8 %, wohingegen die Raten mit papillärem und chromophoben RCC bei 87,4 % bzw. bei 86,7 % liegen. Der Unterschied wurde auch nach Stratifizierung nach TNM-Klassifikation und UICC-Stadium (5. Auflage aus dem Jahr 1997) beobachtet [12].

Grundsätzlich beeinflussen der Performance Status, das Auftreten von Metastasen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und vom Ort, Symptome, hämatologische Parameter (Hämoglobin-Wert, Anzahl der Thrombozyten, Anzahl der Neutrophilen) und der Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert die klinische Prognose [3]. Zur Berechnung und zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren bei Patient:innen mit einem metastasierten RCC wurden unterschiedliche Modelle entwickelt: der MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) - oder Motzer-Score sind bei Chemotherapie- und Interferon-behandelten Patient:innen validiert. Der International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score wird in neueren Studien verwendet und basiert auf der Identifikation von sechs unabhängigen prognostischen Faktoren (siehe Tabelle 3-6). Je

Risikofaktor wird im IMDC-Score ein Punkt vergeben. Der IMDC-Score beeinflusst die Wahl der systemischen Therapie [2].

Tabelle 3-6: Prognose Scores bei metastasiertem RCC

MSKCC (Motzer)Score	IMDC prognostischer Score
Karnofsky Performance Status (KPS) < 80 %	Karnofsky Performance Status (KPS)
Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr	Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes	Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)	Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)
LDH > 1,5 des oberen Normwertes	Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
-	Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert
Quelle: [2] dl: Deziliter; IMDC: International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Status; l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; mmol: Millimol; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; RCC: Nierenzellkarzinom	

Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie umfasst Erwachsene 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 [13].

Gemäß Zulassungsstudie umfasst die Zielpopulation Patient:innen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen RCC, was weitestgehend dem Stadium IV der UICC-Einteilung [10] entspricht. Die Vortherapien bestehen entweder aus kombiniert verabreichten PD-(L)1- und VEGF-Therapien oder einer sequenziellen Gabe dieser Therapien plus einer weiteren VEGF-Therapie. Die Zielpopulation von Belzutifan befindet sich dementsprechend in der Dritt- und den Folgelinien der Therapie des RCC.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Aktueller Therapiestandard des RCC

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren zur Behandlung des RCC sind die Operation und die medikamentöse Therapie, dabei stellt die Operation die einzige kurative Option dar [2, 3].

Lokal begrenzte Stadien

Im nicht metastasierten Setting wird für Patient:innen im T1-Stadium eine partielle Nephrektomie empfohlen, Komorbiden oder Patient:innen mit begrenzter Lebenserwartung und kleinen Nierentumoren (≤ 3 cm) können Kryo- und Radiofrequenzablation angeboten werden. Patient:innen im Stadium $> T1$ sollten, wenn möglich, nierenerhaltend operiert werden, alternativ ist eine radikale Nephrektomie vorzunehmen [2, 3]. Für Patient:innen mit einem hohen Rezidivrisiko (T2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; T3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit „no evidence of disease“ nach Metastasenresektion) kann zudem eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab in Erwägung gezogen werden [2, 3, 14].

Lokal fortgeschrittene und metastasierte Stadien

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten RCC hat sich in den letzten Jahren durch die Zulassung zielgerichteter Wirkstoffe grundlegend verändert, wobei sich die überwiegende Mehrheit der verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse auf das klarzellige RCC konzentriert [15]. In der Vergangenheit waren immunogene Signalwege wichtige Ziele für die Behandlung des metastasierten klarzelligen RCC; die Zytokintherapie mit Interferon- α und Interleukin-2 (IL-2) war mehrere Jahre lang eine Therapieoption, deren Einsatz jedoch durch erhebliche Toxizität und schlechte Ansprechraten begrenzt war [16]. Ein wichtiges Merkmal des RCC ist seine hohe Vaskularität (Gefäßdichte), die hauptsächlich auf Veränderungen des VHL-Tumorsuppressorgens zurückzuführen ist, das zur Aktivierung von pro-angiogenen Signalwegen wie dem des VEGF führt. Die Entwicklung von niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die auf die VEGF-Rezeptoren abzielen, veränderte die Therapielandschaft des RCC, nachdem sie im Vergleich zu Zytokintherapien eine deutlich bessere Wirksamkeit gezeigt hatten [17, 18]. Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten RCC hat sich in den letzten Jahren durch die Zulassung zielgerichteter Wirkstoffe grundlegend geändert. Danach wurden Fortschritte vor allem durch die Immuntherapie in Form von Immun-Checkpoint-Inhibitoren erzielt, die vor allem als Kombinationstherapie in der Erstlinie eingesetzt werden [2, 3, 14]. Während einige Patient:innen langfristig auf die neuen Therapien ansprechen, leiden andere unter einer frühen Progression der Erkrankung und einer schlechteren Prognose [16]. Man versucht den Resistenzen strategisch über den Wechsel des Wirkungsmechanismus der Therapie zu begegnen, was jedoch nur begrenzt möglich ist, da es nach Versagen von Immun-Checkpoint- und zielgerichteter Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)-Therapien bislang kaum noch Optionen gibt.

Einen wichtigen Ansatzpunkt zum Umgang mit Resistenzen bietet die Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen, dies findet sich auch in den Leitlinienempfehlungen der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten RCC wieder. Die Leitlinien unterscheiden in ihrer Empfehlung hinsichtlich des IMDC-Risikoprofils zum Gesamtüberleben

(gutes, intermediäres und ungünstiges Risikoprofil, siehe auch Abschnitt zu Häufigkeit und Prognose und Tabelle 3-6). Dabei wird in allen Risikogruppen ein Einsatz der Kombinationstherapien Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab + Axitinib, Pembrolizumab + Lenvatinib [2, 3, 14] oder Avelumab + Axitinib empfohlen, wobei die Kombination Avelumab + Axitinib nur bei Patient:innen mit hohem Risiko einen Überlebensvorteil zeigen konnte [2, 3]. Die S3-Leitlinie empfiehlt deshalb den Einsatz dieser Kombination nur, wenn die anderen Kombinationen nicht eingesetzt werden können [3]. Für Patient:innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil ist zudem die Kombination Ipilimumab + Nivolumab verfügbar [2, 3, 14]. Die S3-Leitlinie sieht die Kombinationstherapien in dieser Patientengruppe als Therapien der ersten Wahl [3]. Sofern in der Erstlinie die genannten Kombinationstherapien nicht eingesetzt werden können, sind risikobasierte alternative Therapien anzubieten. Für Patient:innen mit günstigem Risiko kommen dafür Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib infrage, bei intermediärem Risiko können Cabozantinib, Sunitinib [2, 3], Pazopanib, oder Tivozanib [3] angeboten werden und bei ungünstigem Risiko stehen Cabozantinib oder Sunitinib zur Verfügung [2, 3].

Trotz der bedeutenden Fortschritte der neuen Therapien liegen die Gesamtansprechraten in der Erstlinie auch bei den Kombinationstherapien weiterhin nur zwischen 39 % (Ipilimumab + Nivolumab) und 71 % (Pembrolizumab + Lenvatinib) [2], was im Umkehrschluss bedeutet, dass 29-61 % der Patient:innen in der Erstlinie kein Ansprechen zeigen. So ist das Progressionsrisiko hoch und die Überlebensraten im fortgeschrittenen oder metastasierten Setting entsprechend gering [11]. Nach einer Erstlinienbehandlung mit den etablierten Kombinationstherapien gibt es aufgrund fehlender Evidenz keine eindeutigen Therapieempfehlungen. Es gilt das Prinzip der Sequenztherapie; bei Versagen einer Therapie soll also prinzipiell eine Folgetherapie angeboten werden. Der weitere Therapieverlauf ist individuell abzuwägen, speziell unter dem Gesichtspunkt der Vortherapie, aber auch entsprechend dem Ansprechen, dem Krankheitsverlauf oder abgestimmt auf die Komorbiditäten. So wird auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) keine evidenzbasierte Empfehlung für die Zweitlinientherapie des metastasierten RCC gegeben, prinzipiell ist der Einsatz der Wirkstoffe Nivolumab, Cabozantinib, Lenvatinib + Everolimus, Axitinib, Sunitinib, Everolimus, Pazopanib oder Sorafenib angezeigt. Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und den nachfolgenden Linien verabreicht werden. Zudem können wirksame Erst- und Zweitlinientherapien auch nach neuen Kombinationen ihre Effektivität behalten [2]. Die S3-Leitlinie empfiehlt nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Vortherapie den Einsatz von Cabozantinib oder Nivolumab (Empfehlungsgrad A) bzw. von Lenvatinib + Everolimus (Empfehlungsgrad B). Insbesondere ab der Drittlinientherapie liegt nur ungenügende Evidenz vor. So werden ab dieser Therapielinie in der S3-Leitlinie nur Behandlungsempfehlungen mit dem Grad „Expertenkonsens“ ausgesprochen, wobei bislang noch kein Standard etabliert ist. Prinzipiell sind auch in der Drittlinie bei der Auswahl der Systemtherapie die Vortherapien zu berücksichtigen und es sollten Substanzen verabreicht werden, welche in der Vortherapie nicht enthalten waren [3]. Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt für die Drittlinientherapie Everolimus, Belzutifan oder eine noch nicht verabreichte VEGFR-Therapie [14]. Für die Zweit- und Folgelinien ist das

Ansprechen der eingesetzten Therapien nochmals deutlich geringer als in der Erstlinientherapie. So liegt die Ansprechrate für Nivolumab nach Vortherapie mit einer oder zwei antiangiogenen Therapien bei lediglich 25 % [19], für Cabozantinib nach VEGFR-gerichteter Vortherapie sogar nur bei 21 % [20].

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. Neben der Kombination verschiedener Wirkmechanismen ist die Identifikation neuer therapeutischer Targets ein wichtiger Ansatz für das Management der Resistenzen. Ein solches neuartiges Target ist HIF-2 α : beim RCC ist der VHL-Tumorsuppressor bei der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen inaktiviert. Dieser Defekt im Ubiquitin-Proteasom-System führt zu einer abnormalen Überakkumulation und Aktivierung von HIF-2 α . Die aberrante Aktivierung von HIF-2 α ist ein wichtiger onkogener Faktor bei RCC, da diese zu übermäßigem Blutgefäßwachstum, Zellproliferation und anderen unerwünschten Wirkungen führt [13, 21-23]. Die Hemmung des Transkriptionsfaktors HIF-2 α ist demzufolge ein neuartiger Ansatz, der dank der Zulassung von Belzutifan für Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC als neue Behandlungsoption zur Verfügung steht [24].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Belzutifan

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 DGHO-Leitlinie erläutert [2] und in der ESMO-Leitlinie in den Behandlungsalgorithmus integriert [14]. 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. Anhand der ersten Phase-III-Studie mit Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC nach Vorbehandlung mit Immun-Checkpoint- und antiangiogenen Therapien – der Studie LITESPARK 005 – konnte gezeigt werden, dass Belzutifan gegenüber Everolimus einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und in der Krankheitssymptomatik aufweist, ergänzt durch ein der zVT überlegenes und nach den bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil (siehe auch Modul 4).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC. Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur begrenzt zur Verfügung. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich auf Tumoren der Niere (ICD-10 C64). Zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4 eine Einschränkung der Erkrankung auf Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligem RCC in der Dritt- und Folgelinie.

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2020 wurde bei etwa 14.160 Personen ein Nierenkarzinom neu diagnostiziert (4.830 Frauen, 9.330 Männern). Im gleichen Zeitraum verstarben 5.264 Patient:innen an der Erkrankung mit einer leicht abnehmenden Tendenz im Jahr 2021 (4.860 Patient:innen). Tabelle 3-7 gibt die wichtigsten epidemiologischen Daten in Deutschland gemäß der „Krebs in Deutschland“-Analyse des Robert-Koch-Instituts (RKI) wieder [1].

Tabelle 3-7: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Niere (ICD-10 C64) für Deutschland

Inzidenz						
	2019		2020			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Neuerkrankungen	5.120	9.880	4.830	9.330		
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	12,2	24,1	11,5	22,7		
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	6,9	16,1	6,6	15,2		
Mittleres Erkrankungsalter ^c	71	68	71	68		
Mortalität						
	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	1.920	3.230	2.034	3.121	1.790	3.070
Rohe Sterberate ^a	4,6	7,9	4,8	7,6	4,2	7,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	1,8	4,5	1,9	4,2	1,7	4,1
Mittleres Sterbealter ^c	81	77	81	77	81	77
Prävalenz und Überlebensraten						
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	19.400	36.300	35.400	63.800	61.300	104.200
Absolute Überlebensrate (2019–2020) ^d	69 (66–74)	67 (62–72)	54 (49–60)	50 (45–56)		
Relative Überlebensrate (2019–2020) ^d	79 (75–84)	77 (72–83)	74 (66–81)	71 (66–77)		
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quelle: [1]						
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision						

Beim Auftreten eines Nierenkarzinoms zeigen sich ausgeprägte geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So erkranken Männer fast zweimal häufiger an Tumoren der Niere als Frauen [1]. In Deutschland ist das Nierenkarzinom der elfthäufigste Tumor bei Frauen und der achthäufigste bei Männern [1]. Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen mit Nierenkarzinom an (siehe Abbildung 3-1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 71 Jahren und bei Männern bei 68 Jahren. Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten hingegen sind bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

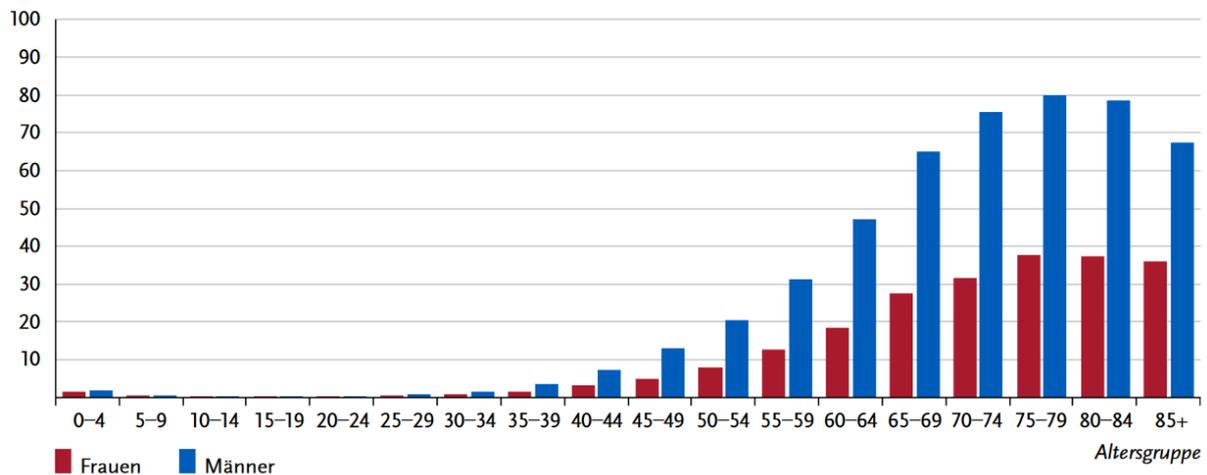


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) in Deutschland, 2019-2020

Quelle: [1]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Seit etwa 2010 ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein leichter Rückgang bei den altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten zu beobachten. Bereits seit dem Ende der 1990er Jahre ist bei beiden Geschlechtern ein abnehmender Trend bei den altersstandardisierten Sterberaten verzeichnet worden. Abbildung 3-2 verdeutlicht den Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland [1]. Das RKI verzeichnete allerdings höhere Erkrankungs- und Sterberaten in den östlichen Bundesländern Deutschlands. Im internationalen Vergleich sticht v. a. Tschechien mit vergleichsweise hohen Erkrankungs- und Sterberaten heraus [1].

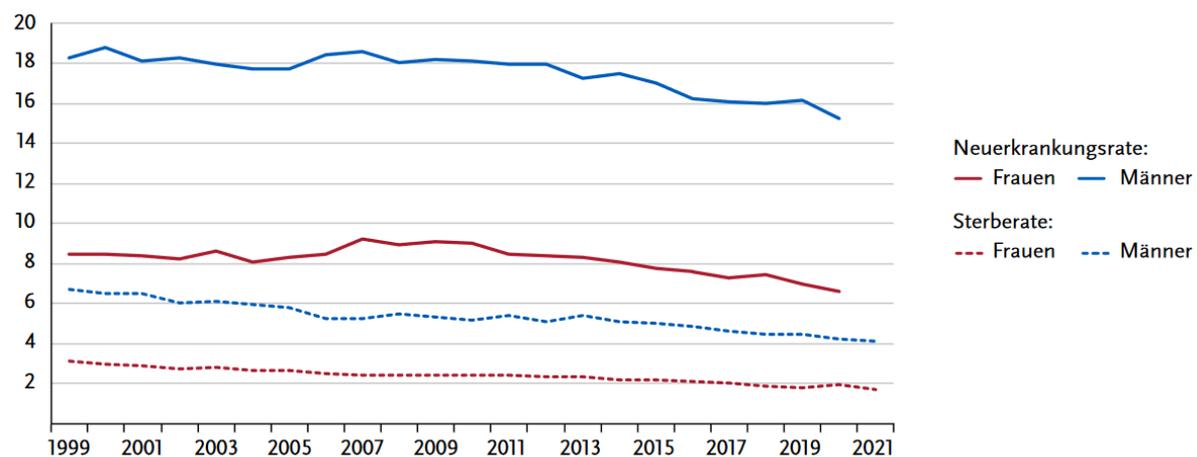


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (je 100.000) nach Geschlecht für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) in Deutschland, 1999-2020/2021, gemäß Bevölkerungsstandard Europa-Standard (alt, 1976)

Quelle: [1]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Prävalenz – Datenbasis RKI

Gemäß den detaillierteren Angaben der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI betrug im Jahr 2019 die 5-Jahres-Prävalenz für das Nierenkarzinom bei den Frauen 19.458 und bei den Männern 35.278 in Deutschland. Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 54.736. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2019) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind [25].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Belzutifan	75–1.073	66–942
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus

früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Belzutifan ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen RCC bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist [13]. Kinder machen nur einen minimalen Anteil von <1 % aller Nierenkarzinom-Fälle aus, weshalb kein gesonderter Berechnungsschritt erfolgt. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine sich daraus ergebende Unsicherheit ebenfalls minimal ist.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom ZfKD veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten deutscher Landeskrebsregister und Daten aus nationalen und internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung erfolgt analog Abbildung 3-3.



Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Schritt 1: Erwachsene Patient:innen mit bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64)

Belzutifan ist im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen beim fortgeschrittenen klarzelligem RCC mit mindestens drei Vortherapien. Diese Vortherapien bestehen entweder aus kombiniert verabreichten PD-(L)1- und VEGF-Therapien oder einer sequenziellen Gabe dieser Therapien plus einer weiteren VEGF-Therapie. Unter diesen Therapien kommt es jedoch zu einem progressionsfreien Überleben von nur wenigen Monaten (Kohorte mit ungünstiger Prognose: 5,8 Monate, mit intermediärer Prognose: 14,3 Monate, mit guter Prognose: 19,1 Monate) [26], sodass folglich eine Therapie mit Belzutifan innerhalb von zwei Jahren

infrage kommt. Daher wird für die Berechnung der Patientenzahlen von Belzutifan als Untergrenze die Inzidenz für 2025 und als Obergrenze die 2-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2025 herangezogen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz werden zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten und die 2-Jahres-Prävalenzen für das Jahr 2025 geschätzt. Danach werden anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahlen der Inzidenz und Prävalenz berechnet [27]. Als Grundlage für die Extrapolation dienen die vom ZfKD veröffentlichten Daten zur Inzidenz des Nierenkarzinoms der Jahre 2012-2022 und die Daten zur 2-Jahres-Prävalenz der Jahre 2012-2019 (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) in Deutschland in den Jahren 2012-2019/2022, alle Altersklassen

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	2-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	2-Jahres- Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2012	weiblich	5.912	14,4	9.711	23,6
	männlich	10.113	25,7	16.502	41,9
2013	weiblich	5.821	14,1	9.545	23,2
	männlich	9.844	24,9	16.705	42,2
2014	weiblich	5.714	13,8	9.654	23,3
	männlich	10.080	25,4	16.602	41,7
2015	weiblich	5.636	13,6	9.638	23,1
	männlich	10.026	25,0	16.872	41,6
2016	weiblich	5.505	13,2	9.300	22,2
	männlich	9.690	23,9	16.550	40,7
2017	weiblich	5.342	12,8	8.869	21,1
	männlich	9.680	23,7	15.603	38,2
2018	weiblich	5.396	12,8	8.531	20,3
	männlich	9.690	23,7	15.509	37,9
2019	weiblich	5.257	12,5	8.249	19,6
	männlich	10.035	24,5	15.696	38,2
2020	weiblich	5.032	11,9	n.a.	n.a.
	männlich	9.673	23,6	n.a.	n.a.
2021	weiblich	5.023	11,9	n.a.	n.a.
	männlich	9.488	23,1	n.a.	n.a.
2022	weiblich	4.787	11,3	n.a.	n.a.
	männlich	9.045	21,9	n.a.	n.a.

Quelle: [25]
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;
n.a.: Nicht anwendbar

Veränderung der Inzidenz

In den vergangenen Jahren haben sich sowohl bei den Frauen als auch den Männern die Neuerkrankungsraten stabilisiert bzw. sind leicht rückläufig [25].

Auch bis zum Jahr 2025 kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Trends fortsetzen werden. Da für die Jahre ab 2023 keine Daten zur Inzidenzrate vorliegen, basiert die

Inzidenzprognose für das Jahr 2025 auf einer linearen Extrapolation der Daten von 2012-2022 (siehe Tabelle 3-9). Dabei wurde mit folgenden Regressionsgleichungen gerechnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -0,2964x + 610,7; R^2 = 0,9853$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,2982x + 625,56; R^2 = 0,795$

Veränderung der Prävalenz

Wie auch bei der Inzidenzrate war auch die 2-Jahres-Prävalenzrate für Frauen und Männer in den letzten Jahren rückläufig [25].

Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Trends in den folgenden Jahren fortsetzen werden. Die Prognose der 2-Jahres-Prävalenzrate basiert auf den vom ZfKD veröffentlichten Daten der Jahre 2012-2019 (siehe Tabelle 3-9). Für die lineare Extrapolation der Daten für das Jahr 2025 wurde mit folgenden Regressionsgleichungen gerechnet:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = -0,5952x + 1221,8; R^2 = 0,9085$

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Männer: $y = -0,7x + 1451,1; R^2 = 0,8379$

In Tabelle 3-10 sind die für das Jahr 2025 kalkulierten Inzidenzen und 5-Jahres-Prävalenzen für Frauen und Männer dargestellt.

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) in Deutschland

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	2-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	2-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)
2025	weiblich	43.043	4.520	10,5	7.102	16,5
	männlich	41.646	9.037	21,7	13.993	33,6

Die Angaben basieren auf eigenen Berechnungen.

Quellen: [25, 27, 28]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,55 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 147.000

Die Ober- und Untergrenze für die Berechnung der Patientenzahlen von Belzutifan ergibt sich somit aus der Summe der Inzidenz Fallzahlen und der Summe der 2-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2025 (siehe Tabelle 3-11). Somit ergibt sich eine Spanne von 13.557-21.095 Patient:innen mit Tumoren der Niere.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patient:innen mit Tumoren der Niere

	Inzidenz 2025	2-Jahres-Prävalenz 2025
Frauen	4.520	7.102
Männer	9.037	13.993
Gesamt	13.557	21.095
Quellen: [25, 28]		

Schritt 2: Patient:innen mit RCC

Gemäß RKI nehmen die RCC mit einem prozentualen Anteil von 95 % den größten Teil unter allen Nierentumoren bei Erwachsenen in Deutschland ein [1]. Zudem benennen die S3-Leitlinie und die Leitlinie der DGHO einen Anteil von 85-90 % [2, 3]. Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird daher eine Spanne aus den verfügbaren Angaben von 85-95 % herangezogen, woraus sich ein Anteil von 11.523-20.040 Patient:innen mit einem RCC ergibt (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der RCC an Tumoren der Niere gesamt

	Anteil RCC
Onkopedia Leitlinie 2024	85 %
S3-Leitlinie 2023	90 %
RKI Krebs in Deutschland 2023	95 %
Gesamt	85-95 %
Quellen: [1-3]	
RCC: Nierenzellkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut	

Schritt 3: Patient:innen mit klarzelligem RCC

Unter den RCC macht die klarzellige Histologie mit Abstand den größten Anteil mit ca. 75-80 % aus [2, 3]. Gemäß S3-Leitlinie ist der Anteil unter den Patient:innen mit metastasiertem RCC sogar noch größer [3]. Unter Einbezug dieser Spanne von 75-80 % ergibt sich ein Anteil von 8.642-16.032 Patient:innen mit einem klarzelligem RCC, der für die weitere Berechnung der Zielpopulation von Belzutifan herangezogen wird.

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil des klarzelligen RCC an RCC gesamt

	Anteil klarzelliges RCC
Onkopedia Leitlinie 2024	75–80 %
S3-Leitlinie 2023	75–80 %
Gesamt	75-80 %
Quellen: [2, 3]	
RCC: Nierenzellkarzinom	

Schritt 4: Patient:innen mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC

Belzutifan ist zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen RCC zugelassen. Bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung ist keine kurative Therapie mehr angezeigt, da sich die Tumorerkrankung über die Organgrenze hinaus ausgebreitet hat. Als fortgeschritten wird daher ein RCC im Stadium IV definiert. Für die Kalkulation der Zielpopulation werden sowohl Patient:innen mit einem neu diagnostizierten Tumor im Stadium IV betrachtet, als auch die Patient:innen berücksichtigt, die zuvor in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung einen Progress zeigte und nun ebenfalls dem Stadium IV zuzuordnen ist.

Schritt 4a): Patient:innen im Stadium IV nach Erstdiagnose

Der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einem RCC im Stadium IV wird mittels der Auswertungen verschiedener Landeskrebsregister verschiedener Bundesländer sowie den Angaben des RKI berechnet (siehe Tabelle 3-14). Da nicht implizit davon ausgegangen werden kann, dass Patient:innen ohne Angabe des UICC-Stadiums dieselbe Aufteilung in die verschiedenen Stadien aufweisen wie diejenigen mit bekannten Stadien, werden die Anteilswerte inklusive unbekannter Fälle verwendet. Zudem basieren die ermittelten Tumorstadien auf Daten von neuerkrankten Patient:innen, deren prozentuale Verteilung nicht mit Sicherheit auf die in den vorangegangenen Ableitungsschritten verwendeten prävalenten Zahlen übertragen werden kann. Obwohl sich die angegebene Verteilung der Stadien auf Patient:innen mit Nierenkarzinomen gesamt bezieht, wird die dadurch entstehende Unsicherheit als gering eingeschätzt, da die klarzelligen RCC den größten Teil dieser Gruppe ausmachen. Es wird die Spanne der angegebenen Anteile von 10,0-18,0 % für die weitere Berechnung der Zielpopulation herangezogen, woraus sich ein Anteil von 864-2.886 Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC ergeben, die initial im Stadium IV diagnostiziert werden.

Tabelle 3-14: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien des RCC

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium [Gesamt bzw. Frauen/Männer]
RKI Krebs in Deutschland 2023 [1]	2019-2020	Stadium I: 36 %/38 % Stadium II: 4 %/4 % Stadium III: 9 %/10 % Stadium IV: 10 %/10 % Ohne Angabe: 30 %/31 %
Bayerisches Krebsregister 2023 [29]	2019	Stadium I: 38 %/36 % Stadium II: 3 %/4 % Stadium III: 11 %/13 % Stadium IV: 12 %/11 % Ohne Angabe: 37 %/36 %

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patient:innen im jeweiligen Stadium [Gesamt bzw. Frauen/Männer]
Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern 2023 [30]	2021	Stadium I: 53,0 % Stadium II: 5,7 % Stadium III: 13,4 % Stadium IV: 14,7 % Ohne Angabe: 13,1 %
Krebsregister Berlin 2019 [31]	2017 ^a	Stadium I: 53,5 % Stadium II: 7,6 % Stadium III: 15,4 % Stadium IV: 11,5 % Ohne Angabe: 12,0 %
Krebsregister Brandenburg 2019 [31]	2018	Stadium I: 48,7 % Stadium II: 6,7 % Stadium III: 15,2 % Stadium IV: 16,1 % Ohne Angabe: 13,4 %
Krebsregister Sachsen 2024 [32]	2022	Stadium I: 57,8 % Stadium II: 5,5 % Stadium III: 11,9 % Stadium IV: 12,2 % Ohne Angabe: 12,6 %
Krebsregister Sachsen-Anhalt 2023 [33]	2020-2021	Stadium I: 49,0 % Stadium II: 6,0 % Stadium III: 14,0 % Stadium IV: 18,0 % Ohne Angabe: 13,0 %
Tumorregister München 2022 [11]	1998-2020	Stadium I: 59,5 % Stadium II: 8,2 % Stadium III: 18,6 % Stadium IV: 13,7 % Ohne Angabe: 3,3 %
<p>a: Da für das jüngst verfügbare Auswertungsjahr 2018 ein großer Anteil unbekannter Fälle (36,1 %) verzeichnet war, wurde das Jahr 2017 in die Berechnung einbezogen</p> <p>UICC: Union for International Cancer Control; RCC: Nierenzellkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut</p>		

Schritt 4b): Patient:innen mit Erstdiagnose in den Stadien I-III und Rezidiv ins Stadium IV

Ein weiteres Patientenkollektiv, welches in der Betrachtung der Zielpopulation Berücksichtigung findet, sind die Patient:innen, die nach einer Erstdiagnose in den Stadien I-III ein Rezidiv entwickelten und sich somit im Betrachtungsjahr im Stadium IV befinden. Entsprechend der Darstellung im Ableitungsschritt 4a) ergibt sich eine Anteilsspanne der Patient:innen, die eine Erstdiagnose in den Stadien I-III erhielten von 51,0-86,3 % (siehe

Tabelle 3-14). Entsprechend den Leitlinienempfehlungen sollen alle Patient:innen in den Stadien I-III eine Nephrektomie erhalten [3].

In einem weiteren Schritt wird nun der Anteil der Patient:innen berechnet, welcher nach erfolgter Nephrektomie rezidiert. Die aktuellsten Daten, die derzeit zu Rezidivraten nach Nephrektomie bei Patient:innen in den Stadien I-III vorliegen, stammen aus den Jahren 2016-2019 [34, 35]. Die Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA)-Datenbank liefert eine Auswertung von 8.873 Patient:innen mit nicht-metastasiertem RCC, bei denen eine Nephrektomie durchgeführt wurde und die innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 53 Monaten keine adjuvante Therapie erhielten. Von diesen 8.873 Patient:innen trat bei 1.351 Patient:innen (15,2 %) ein Rezidiv auf [35]. Als Rezidiv wurde dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung, nicht aber das isolierte lokale Wiederauftreten des Tumors eingestuft. Somit stellt der Anteil von 15,2 % der nephrektomierten Patient:innen diejenigen dar, die aufgrund eines Rezidivs einen Bedarf für eine systemische Therapie entwickeln. Da in die CORONA-Datenbank multizentrische Daten aus sieben verschiedenen Placebo-kontrollierten doppelblinden Studien einfließen, zeigt sich eine gute Annäherung an die tatsächliche Versorgungsrealität.

In einer Registerauswertung der jüngsten Zeit der amerikanischen Renal Oncology Database (IRB# 00009163) wurden alle Daten für den Zeitraum Januar 2008 bis Juni 2017 einer Kohorte herangezogen, die sich einer Roboter-unterstützten partiellen Nephrektomie unterzogen haben [34]. Der Status der Resektionsränder (Tumor-positiv [Positive Surgical Margins, PSM] oder Tumor-negativ [Negative Surgical Margins, NSM]) wurde im Rahmen der Operation erhoben. Aus den 432 Patient:innen, wurden 403 Patient:innen mit NSM (93,3 %) und 29 Patient:innen mit PSM (6,7 %) identifiziert. Als Rezidiv wurden dabei das systemische oder lokale Fortschreiten der Erkrankung und die Neuentwicklung eines Tumors an einer vom Resektionsbett getrennten Stelle der ipsilateralen Niere gewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte betrug 45,1 Monate. Ein Rezidiv wiesen 14 NSM-Patient:innen (7 mit lokalem Progress, 7 mit Metastasen) und 3 PSM-Patient:innen (2 mit lokalem Progress, 1 mit Metastasen) auf. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 3,9 % aller Patient:innen.

Auf den zuvor ermittelten Anteil an Patient:innen mit Erstdiagnose in den Stadien I-III von 51,0-86,3 % bzw. 4.407-13.836 Patient:innen werden diese Anteilswerte von 3,9-15,2 % der Patient:innen, die nach einer Nephrektomie ein Rezidiv entwickeln, angewendet. Daraus ergeben sich 172-2.103 Patient:innen mit Progress aus früheren Krankheitsstadien in das Stadium IV, die zum Anteil in Schritt 4a) hinzugezählt werden. Damit weisen insgesamt 1.036-4.989 Patient:innen ein fortgeschrittenes RCC auf, die für die weitere Ableitung der Zielpopulation herangezogen werden.

Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil an Patient:innen mit Progress nach Nephrektomie

	Anteil Progress nach Nephrektomie
Rothberg et al. 2020 [34]	3,9 %
Wolff et al. 2016 [35]	15,2 %
Gesamt	3,9-15,2%

Schritt 5: 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

Die Zielpopulation von Belzutifan umfasst innerhalb der fortgeschrittenen klarzelligen RCC ausschließlich diejenigen Patient:innen, die nach einer PD-(L)1-Inhibitor- und mindestens zwei gegen VEGF-gerichteten Therapien progredient sind. Daten zu diesem Patientenkollektiv können dem Clinical Research Platform On Renal Cell Carcinoma Treatment And Outcome (CARAT)-Register entnommen werden. Das deutsche Register „Clinical Research Platform On Renal Cell Carcinoma Treatment And Outcome (CARAT)“ ist eine klinische Forschungsplattform zu Behandlungstherapien und -ergebnissen beim Nierenzellkarzinom. Das Register untersucht dabei erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem RCC, die zum Beginn ihrer systemischen Erstlinienbehandlung in die prospektive, nicht-interventionelle, offene Registerstudie eingeschlossen werden (NCT03374267) [36].

In einer aktuellen Analyse wurden 1.043 Patient:innen eingeschlossen, deren Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC mindestens ein Jahr vor dem Datenbankschnitt begonnen hat und für die Daten aus mindestens einem Jahr Beobachtungszeitraum vorlagen [37]. Von diesen wiesen 75 Patient:innen, die in der Erst- oder Zweitlinientherapie eine kombinierte oder sequenziell verabreichte immunonkologische und antiangiogene Therapie erhielten, einen Progress auf und begannen anschließend eine Drittlinientherapie. Dies entspricht somit einem Anteil von 7,2 % an Patient:innen, die nach Immun-Checkpoint- (Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]/Programmed Cell Death 1 [PD-1]) und antiangiogener (VEGF)-Therapie progredient sind und der Zielpopulation von Belzutifan entsprechen (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Patient:innen mit Progress nach PD-(L)1-Inhibitor- und mindestens zwei gegen VEGF-gerichteten Therapien

Mindestanzahl von Patient:innen, die die folgenden Kriterien erfüllen	Erstlinien-therapie ^a		Zweitlinien-therapie ^a		Drittlinien-therapie ^a		Viertlinien-therapie ^a	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patient:innen mit der jeweiligen Behandlungslinie (N) ^b	1.043	100 %	389	37,3 %	141	13,5 %	43	4,1 %
(davon) Patient:innen mit Fortschreiten der Krankheit in einer früheren Behandlung ^c	0	–	335	32,1 %	138	13,2 %	43	4,1 %
(davon) Patient:innen, die IO+TKI in einer der vorherigen Behandlungslinien (in Kombination oder nacheinander) erhalten haben ^d	0	–	119	11,4 %	75	7,2 %	5	0,5 %

Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patient:innen mit Erstlinienbehandlung (N=1.043)

a: Alle Patient:innen der jeweiligen Therapielinie sind in der vorherigen Linie enthalten

b: Alle Patienten, die die jeweilige Behandlungslinie erhalten haben und deren Erstbehandlung mindestens ein Jahr vor dem Datenbank-Cut begonnen hat (mindestens 1 Jahr Follow-up)

c: Patient:innen, die mit der jeweiligen Linie begonnen haben und in einer früheren Linie eine Progression hatten

d: Patient:innen, die IO+TKI in einer der vorherigen Therapielinien (in Kombination oder nacheinander) erhalten haben. Die Patient:innen werden einmal gezählt, und zwar nur in der Erstlinie, in der sie das Kriterium „vorherige Progression und IO+TKI-Therapie“ erfüllen

Quelle: [37]

IO: Immunonkologisch; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Zur Schätzung der maximalen Anzahl von Patienten, die diese Kriterien erfüllen, werden Patient:innen einbezogen, die potenziell für eine nächste Behandlungslinie infrage kommen. Von den eingeschlossenen 1.043 Patient:innen, waren 363 der Patient:innen in der Zweitlinientherapie potenziell geeignet für eine nachfolgende Therapielinie. Dies betraf zum größten Teil Patient:innen, deren Therapie noch lief (70,0 %), zudem Patient:innen, bei denen eine Therapiepause eingelegt wurde (12,9 %), deren Dokumentation nach 3 Jahren Beobachtung beendet wurde (10,2 %) oder deren Behandlung von einem anderen Therapiezentrum fortgeführt wurde (6,9 %). Bei weiteren 52 Patient:innen waren keine nachfolgenden Informationen verfügbar. Diese 415 Lost-to-follow-up- und potenziellen Patient:innen befanden sich dementsprechend noch in der Zweitlinientherapie mit laufender Nachbeobachtung innerhalb des Registers oder standen für die weitere Beobachtung nicht mehr zur Verfügung.

Da allerdings davon ausgegangen werden kann, dass ein Teil der Patient:innen versterben werden, bevor sie die nächste Therapielinie erhalten oder die Kriterien der Vortherapie oder des vorangegangenen Progresses nicht erfüllen, stellt diese Anzahl an potenziell für die Drittlinientherapie infrage kommenden Patient:innen die Maximalanzahl dar. Von den 389 Patient:innen, die insgesamt eine Zweitlinientherapie erhalten haben, waren in der Analyse vor dem Erreichen der Drittlinientherapie bereits 107 Patient:innen verstorben (346 Patient:innen, die bis zur Drittlinie verstorben waren abzüglich der 239 Patient:innen, die bis zur Zweitlinie verstorben waren). Dies entspricht einem Anteil von 27,5 % an der Gesamtheit der Patient:innen in der Zweitlinie. Zudem ist ersichtlich, dass unter denjenigen mit

Lost-to-follow-up-Status bis zur Zweitlinie 24 Patient:innen in einem Hospiz weiterbehandelt wurden, bis zur Drittlinie 44 Patient:innen. Dies entspricht einem Anteil von 5,1 % an zusätzlichen Lost-to-follow-up-Patient:innen, die voraussichtlich vor dem Erreichen der Drittlinientherapie versterben werden und daher keine weitere Therapie erhalten. Abzüglich dieser Anteile von 27,5 und 5,1 % von der maximalen Anzahl an potenziell für eine Drittlinie infrage kommenden Patient:innen ergibt sich somit eine Anzahl von 280 Patient:innen.

Es wird angenommen, dass auch diese Patient:innen – sollten sie eine Drittlinientherapie erhalten – denselben Anteil an progredienten Patient:innen nach Immun-Checkpoint- und antiangiogener Therapien ausmachen. Die 75 Patient:innen mit erfasstem Progress nach diesem Therapieschema entsprechen 53,2 % aller Patient:innen, die eine Drittlinientherapie begonnen haben (N = 141). Von den 280 potenziell für eine Drittlinientherapie infrage kommenden Patient:innen würde dieser Anteil von 53,2 % zusätzlichen 149 Patient:innen entsprechen. Als Obergrenze würden demnach insgesamt 21,5 % (149 + 75 von 1.043 Patient:innen gesamt) einen Progress nach Immun-Checkpoint-Inhibitoren- und antiangiogenen Therapien aufweisen. Dieser Anteil ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die Annahme derselben Verteilung innerhalb der Drittlinientherapie kann eine Unter- oder Überschätzung darstellen.

Mangels weiterer Daten wird die Spanne 7,2 %-21,5 % in die weitere Kalkulation der Patient:innen eingeschlossen, was mit einem Anteil von 75-1.073 Patient:innen der Zielpopulation von Belzutifan entspricht.

Schritt 6: GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation

Der Anteil der Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im September 2024 auf 74.412.613 Personen [38]. Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. September 2024 84.746.132 Menschen in Deutschland [39]. Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,8 %, woraus sich eine Anzahl von 66–92 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl der Patient:innen in der GKV

Gesamtbevölkerung in Deutschland (September 2024)	84.746.132
GKV-Versicherte (September 2024)	74.412.613
Anteil GKV-Versicherte	87,8 %
Quellen: [38, 39]	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-18 werden, ausgehend von der Inzidenz und 2-Jahresprävalenz des Nierenkarzinoms und der unter Schritt 2 bis Schritt 6 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-8

erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Belzutifan zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen RCC bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, wird ein Anteil von 66-942 GKV-Patient:innen geschätzt.

Belzutifan ist die erste Therapie im betrachteten Anwendungsgebiet zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Aktualität des Verfahrens ist die Nutzenbewertung von Lenvatinib (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620) in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen den VEGF gerichteten Behandlung am ehesten geeignet, um die Herleitung der Patientenzahlen gegenüber früheren Beschlüssen einzuordnen. Das prinzipielle Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet deckt sich weitestgehend mit dem Vorgehen im Lenvatinib-Verfahren. So wurde die Abschätzung der Anzahl der Patient:innen mit Nierenkarzinom die Inzidenz als Untergrenze herangezogen sowie die Prävalenz bei der Obergrenze berücksichtigt. Auch bei der Berechnung der Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC wurden sowohl Patient:innen im Stadium IV bei Erstdiagnose als auch Patient:innen mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, welche im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren, aufsummiert und größtenteils dieselben Quellen wie im Lenvatinib-Verfahren herangezogen. Hinsichtlich der Eingrenzung auf das klarzellige RCC sowie bezüglich der Vortherapien unterscheiden sich die Herleitungen der Patientenzahlen, was jedoch auf die Unterschiede der Anwendungsgebiete zurückzuführen ist. Der G-BA ist dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt und legt dem Beschluss die im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde [40].

Tabelle 3-18: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen/Tabellen
1. Erwachsene Patient:innen mit bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64)		13.557–21.095	Tabelle 3-10, Tabelle 3-11 [25 (S. 1-8), 28 (S. 2-3)]
2. Patient:innen mit RCC	85,0 %–95 %	11.523–20.040	Tabelle 3-12 [1 (S. 108), 2 (S. 5), 3 (S. 27)]
3. Patient:innen mit klarzelligem RCC	75,0 %–80,0 %	8.642–16.032	Tabelle 3-13 [2 (S. 7), 3 (S. 82)]
4. Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC			
4a) Patient:innen mit Erstdiagnose in UICC-Stadium IV	10,0 %–18,0 %	864–2.886	Tabelle 3-14 [1 (S. 108), 11 (S. 8), 29 (S. 225), 30 (S. 170), 31 (S. 160), 32 (S. 160), 33 (S. 132)]
4b) Patient:innen mit Erstdiagnose in den Stadien I-III und Rezidiv ins Stadium IV		172–2.103	Tabelle 3-14, Tabelle 3-15 [1 (S. 108), 11 (S. 8), 29 (S. 225), 30 (S. 170), 31 (S. 160), 32 (S. 160), 33 (S. 132), 34 (S. 3), 35 (S. 4)]
Summe 4a) und 4b)		1.036–4.989	
5. 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 (= Zielpopulation)	7,2 %–21,5 %	75–1.073	Tabelle 3-16 [37 (S. 6 und S. 8)]
6. GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation	87,8 %	66–942	Tabelle 3-17 [38 (S. 62), 39 (S. 1)]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

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

Die in Abschnitt 3.2.4 Schritt 1 ermittelten Regressionsgleichungen wurden für die Kalkulation der Inzidenz und Prävalenz an Patient:innen mit bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64) in den folgenden fünf Jahren 2026-2030 genutzt. Dabei wurden die in Tabelle 3-19 angegebenen Werte ermittelt, die sich aus der Inzidenz des jeweiligen Jahres als Minimum und der 2-Jahres-Prävalenz des entsprechenden Jahres als Maximum ergaben. Unter Beibehaltung

der zuvor in Tabelle 3-18 genutzten Quellen und Anteilswerte wurden in Tabelle 3-19 die GKV-Patient:innen in der Zielpopulation für die Jahre 2026-2030 ermittelt.

Tabelle 3-19: Änderungen der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026-2030)

	2026	2027	2028	2029	2030
Erwachsene Patient:innen mit bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10 C64)	13.315-20.566	13.071-20.029	12.821-19.486	12.567-18.937	12.310-18.383
GKV-Versicherte innerhalb der Zielpopulation	64-918	63-894	62-870	61-846	60-821
Die Ableitungsschritte 2-5 wurden entsprechend Tabelle 3-18 vorgenommen Quelle: [27] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belzutifan	Erwachsene mit 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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene 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, konnte im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden, neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [3], der Leitlinie der DGHO [2] und der ESMO [14], Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen. Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des RCC wurden aktuelle Auswertungen des RKI [1] und des Tumorregisters München [11] herangezogen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 aufgeführt.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des RKI [1], des ZfKD [25] sowie Daten der CARAT-Register (NCT03374267) herangezogen [36]. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellsten Kennzahlen zu GKV-Versicherten [38] herangezogen, sowie die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland [39].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. [Zugriff am: 25.01.2025]
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Stand Februar 2024. Verfügbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.01.2025]
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL - September. 2024. Verfügbar unter:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf. [Zugriff am: 27.12.2024]
4. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *Bmj*. 2014;349:g4797.
5. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2477-90.
6. Bickel HS. Nichtinvasive Phänotypisierung von Nierentumoren – aktueller Stand. *Der Radiologe*. 2018;58(10):900-5.
7. Schiavoni V, Campagna R, Pozzi V, Cecati M, Milanese G, Sartini D, et al. Recent Advances in the Management of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Novel Biomarkers and Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12).
8. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
9. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012;188(2):391-7.
10. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Kidney. In: Armin MB, (Hrsg.). *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.

11. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom – Survival. Stand: 03. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.01.2025]
12. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-24.
13. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG® (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
14. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024.
15. Cardenas LM, Deluce JE, Khan S, Gulam O, Maleki Vareki S, Fernandes R, et al. Next Wave of Targets in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5426-41.
16. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):112-25.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
19. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1803-13.
20. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1814-23.
21. Albadari N, Deng S, W. L. The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy. *Expert Opin Drug Discovery.* 2019;14(7):667–82.
22. Keith B, Johnson RS, Simon MS. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumor growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9–22.
23. Courtney KD, Infante JR, Lam ET, Figlin RA, Rini BI, Brugarolas J, et al. Phase I Dose-Escalation Trial of PT2385, a First-in-Class Hypoxia-Inducible Factor-2a Antagonist in Patients With Previously Treated Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(9).
24. ClinicalTrials.gov. NCT04195750 - Titel: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>. [Zugriff am: 03.02.2025]
25. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage zu ICD-10 C64 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Überleben. Stand: 05. September 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 14.01.2025]
26. Willen C. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Erste Registerdaten zum Überleben mit Immuntherapien. *Deutsches Ärzteblatt [Internet].* 2024. 121(3). Verfügbar unter:

- <https://www.aerzteblatt.de/archiv/237399/Metastasiertes-Nierenzellkarzinom-Erste-Registerdaten-zum-Ueberleben-mit-Immuntherapien>. [Zugriff am: 31.07.2024]
27. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
 28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbank GENESIS-Online Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvariante 6. 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/details>. [Zugriff am: 21.01.2025]
 29. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters. Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. 2023. Verfügbar unter: https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/auswertung_forschung/jahresbericht/index.htm. [Zugriff am: 21.01.2025]
 30. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>. [Zugriff am: 21.01.2025]
 31. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin gGmbH (KKRBB). Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018. 2020. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>. [Zugriff am: 21.01.2025]
 32. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht des Krebsregisters Sachsen 2013–2022. Stand: Dezember 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/berichte.html>. [Zugriff am: 21.01.2025]
 33. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. Krebs in Sachsen-Anhalt. Diagnosejahre 2020–2021. Datenstand: 27.12.2023. 2024. Verfügbar unter: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/qualitaetsberichte>. [Zugriff am: 21.01.2025]
 34. Rothberg MB, Peak TC, Reynolds CR, Hemal AK. Long-term oncologic outcomes of positive surgical margins following robot-assisted partial nephrectomy. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):879-86.
 35. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):744-50.
 36. ClinicalTrials.gov. Registry Platform Urologic Cancer (CARAT). NCT03374267. 2024 [20.01.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03374267?term=NCT03374267&rank=1>.
 37. iOMEDICO AG. CARAT-RCC - Clinical Research Platform On Renal Cell Carcinoma Treatment And Outcome: Treatment patterns in mRCC patients. Special Analysis for Merck Sharp & Dohme Corp. Stand: 30. Juni 2024.
 38. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf. [Zugriff am: 21.01.2025]
 39. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 20. Dezember 2024. Verfügbar

unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. [Zugriff am: 21.01.2025]

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Kombination mit Everolimus). Stand: 1. Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4908/2021-07-01_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-620_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.02.2025]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belzutifan	Erwachsene 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	120 mg einmal am Tag (drei 40 mg Filmtabletten), oral, kontinuierlich ^a	365	1 Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Axitinib	Erwachsene 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	5-10 mg zweimal am Tag, oral, kontinuierlich ^b	365	1 Tag	365
Cabozantinib	Erwachsene 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	60 mg einmal am Tag, oral, kontinuierlich ^c	365	1 Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Everolimus	Erwachsene 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	10 mg einmal am Tag, oral, kontinuierlich ^d	365	1 Tag	365
Lenvatinib + Everolimus	Erwachsene 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> 18 mg einmal am Tag (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln), oral, kontinuierlich ^e <u>Everolimus:</u> 5 mg einmal am Tag, oral, kontinuierlich ^e	365	1 Tag	365
Sunitinib	Erwachsene 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	6-Wochen-Zyklus ^f , 50 mg einmal am Tag, für vier aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause	8,7 Zyklen	28 Tage	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Die Behandlung mit Belzutifan sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine unzumutbare Toxizität auftritt [1]</p> <p>b: Die Behandlung mit Axitinib sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist [2]</p> <p>c: Die Behandlung mit Cabozantinib soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient in klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt [3]</p> <p>d: Die Behandlung mit Everolimus sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten [4]</p> <p>e: Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [5]</p> <p>f: In der Fachinformation von Sunitinib wird keine maximale Therapiedauer angegeben [6]</p> <p>PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Belzutifan

Gemäß der Fachinformation ist Belzutifan (WELIREG®) als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen RCC bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Belzutifan (WELIREG®) wird in einer Dosierung von 120 mg (drei 40 mg Filmtabletten) einmal täglich, jeden Tag zur gleichen Zeit, oral verabreicht. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich [1]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT

Axitinib

Axitinib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patient:innen nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Die empfohlene Dosis von Axitinib ist zweimal täglich 5 mg, als Filmtablette oral verabreicht. Bei Patient:innen, welche die Axitinib-Startdosis ohne Nebenwirkungen vertragen, kann die Dosis bis zu einem Maximum von zweimal täglich 10 mg erhöht werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen kann eine zeitweise oder permanente Dosisreduktion erforderlich sein. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist [2]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird

rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Cabozantinib

Cabozantinib ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF. Die empfohlene Dosis von Cabozantinib ist einmal täglich 60 mg, als Filmtablette oral verabreicht. Dabei soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis der:die Patient:in klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt [3]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Everolimus

Everolimus ist angezeigt zur Behandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenem RCC, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. Die empfohlene Dosis von Everolimus ist einmal täglich 10 mg, als Tablette oral verabreicht. Dabei sollte die Behandlung fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten [4]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Lenvatinib + Everolimus

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC nach einer gegen VEGF gerichteten vorangegangenen Therapie. Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg, aufgeteilt auf eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln, oral einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib + Everolimus ist dabei dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [4, 5]. Für die theoretische Dauer der Behandlung wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich während eines Jahres 365 Behandlungstage.

Sunitinib

Sunitinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem/metastasiertem RCC. Die empfohlene Dosis von Sunitinib beträgt 50 mg einmal täglich, als Hartkapsel oral für vier aufeinander folgende Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4/2-Schema) und umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von sechs Wochen (42 Tage). In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben [6], weshalb eine theoretische Dauer der Behandlung mit Sunitinib von einem Jahr (365 Tage) angenommen wird. Dabei ergeben sich 8,7 Behandlungszyklen à 42 Tage. Bei 28 Behandlungstagen pro Zyklus entspricht dies insgesamt 243,6 Behandlungstagen pro Jahr.

Da für keine der genannten Therapie eine maximale Behandlungsdauer angegeben wird, beziehen sich die Berechnungen aller Therapien auf einen Betrachtungszeitraum von einem Jahr (365 Tage).

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

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

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belzutifan	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-	365	120 mg, entspricht 3 Filmtabletten à 40 mg	365 x 3 Filmtabletten à 40 mg, Gesamtverbrauch = 1.095 Filmtabletten à 40 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 43.800 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Therapien, fortgeschritten ist			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Axitinib	Erwachsene 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	365	5-10 mg, entspricht 1-2 Filmtabletten à 5 mg (zweimal täglich)	365 x 2-4 Filmtabletten à 5 mg Gesamtverbrauch = 730-1.460 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 3.650-7.300 mg
Cabozantinib	Erwachsene 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	365	60 mg, entspricht 1 Filmtablette à 60 mg	365 x 1 Filmtablette à 60 mg Gesamtverbrauch = 365 Filmtabletten à 60 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 21.900 mg
Everolimus	Erwachsene mit fortgeschrittenem klarzelligen RCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und	365	10 mg, entspricht 1 Tablette à 10 mg	365 x 1 Filmtablette à 10 mg Gesamtverbrauch = 365 Filmtabletten à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 3.650 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist			
Lenvatinib + Everolimus	Erwachsene 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	365	Lenvatinib: 18 mg, entspricht eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln <u>Everolimus:</u> 5 mg, entspricht 1 Tablette à 5 mg	<u>Lenvatinib:</u> 365 x 1 Kapsel à 10 mg und 2 Kapseln à 4 mg Gesamtverbrauch = 365 Kapseln à 10 mg und 730 Kapseln à 4 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 6.570 mg <u>Everolimus:</u> 365 x 1 Tablette à 5 mg Gesamtverbrauch = 365 Tabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 1.825 mg
Sunitinib	Erwachsene 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	243,6	50 mg, entspricht 1 Hartkapsel à 50 mg	243,6 x 1 Hartkapsel à 50 mg Gesamtverbrauch = 243,6 Hartkapseln à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch = 12.180 mg
PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren auf den in den Fachinformationen empfohlenen Angaben zur Dosierung [1-6] und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr. Es handelt sich dabei um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie (365 Tage).

Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Belzutifan

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

Angaben zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Axitinib

Entsprechend der Fachinformation von Axitinib wird eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg empfohlen. Wenn die Verträglichkeit es erlaubt, kann die Dosis auf bis zu zweimal täglich 10 mg erhöht werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen kann eine zeitweise oder permanente Dosisreduktion erforderlich sein [2]. Zur Berechnung des Verbrauchs wird eine Gabe von zweimal täglich 5-10 mg angenommen [7]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient:in 3.650-7.300 mg. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 730-1.460 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

Cabozantinib

Entsprechend der Fachinformation von Cabozantinib wird eine Dosierung von 60 mg empfohlen, zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein [3]. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient:in 21.900 mg. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 365 Filmtabletten à 60 mg benötigt.

Everolimus

Entsprechend der Fachinformation von Everolimus wird eine Dosierung von 10 mg empfohlen. Zur Therapie von schwerwiegenden und/oder inakzeptablen vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder zeitweilige Unterbrechung der Therapie erforderlich werden [4]. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient:in 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 365 Tabletten à 10 mg benötigt.

Lenvatinib + Everolimus

Entsprechend der Fachinformation von Lenvatinib wird bei der Kombinationstherapie Lenvatinib + Everolimus für Lenvatinib eine Dosierung von 18 mg empfohlen, aufgeteilt auf eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln, für Everolimus wird eine Dosierung von 5 mg empfohlen. Das Management von Nebenwirkungen der Behandlung kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen [5]. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 Behandlungstagen pro Jahr beträgt für Lenvatinib 6.570 mg pro Patient:in, für Everolimus 1.825 mg pro Patient:in. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 365 Lenvatinib-Kapseln à 10 mg, 730 Lenvatinib-Kapseln à 4 mg und 365 Everolimus-Tabletten à 5 mg benötigt.

Sunitinib

Entsprechend der Fachinformation von Sunitinib wird eine Dosierung von 50 mg empfohlen. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosierung in 12,5 mg-Schritten angepasst werden, die Tagesdosis darf dabei weder 75 mg überschreiten noch 25 mg unterschreiten [6]. Eine regelhafte Dosisanpassung während des Therapieverlaufs ist nicht vorgesehen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 243,6 Behandlungstagen pro Jahr beträgt pro Patient:in 12.180 mg. Für die Jahrestherapie eines:einer Patienten:Patientin werden somit 243,6 Hartkapseln à 50 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Belzutifan	WELIREG 40 mg Filmtabletten 90 Stück: Taxe-VK = 14.983,45 €	13.966,68 € ^a (1,77 € ^b ; 1.015,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Axitinib	INLYTA 5 mg Filmtabletten 56 Stück: Taxe-VK = 2.854,83 €	2.693,31 € ^a (1,77 € ^b ; 159,75 € ^c)
Cabozantinib	CABOMETYX 60 mg Filmtabletten 30 Stück: Taxe-VK = 4.931,43 €	4.651,32 € ^a (1,77 € ^b ; 278,34 € ^c)
Everolimus	EVEROLIMUS Accord 10 mg Tabletten 30 Stück: Taxe-VK = 422,22 €	400,95 € ^a (1,77 € ^b ; 19,50 € ^c)
Lenvatinib + Everolimus	KISPLYX Eisai 4 mg Hartkapseln 30 Stück: Taxe-VK = 1.329,12 €	1.254,39 € ^a (1,77 € ^b ; 72,96 € ^c)
	KISPLYX Eisai 10 mg Hartkapseln 30 Stück: Taxe-VK = 1.329,12 €	1.254,39 € ^a (1,77 € ^b ; 72,96 € ^c)
	EVEROLIMUS Accord 5 mg Tabletten 30 Stück: Taxe-VK = 246,48 €	233,55 € ^a (1,77 € ^b ; 11,16 € ^c)
Sunitinib	SUNITINIB Heumann 50 mg Hartkapseln 30 Stück: Taxe-VK = 395,27 €	393,50 € ^a (1,77 € ^b ; 0,00 € ^d)
<p>a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (fällt entsprechend den Angaben in der Lauer-Taxe bei keinem der auf dem deutschen Markt verfügbaren Sunitinib-Packungen an [Stand: 01. Februar 2025]) Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. Februar 2025 Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patient:innen- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt. Sofern ein Festbetrag existierte, wurde der gültige

Festbetrag für die Berechnung der Kosten herangezogen. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 01. Februar 2025. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Packung
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V¹
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V¹.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

¹ Fällt entsprechend den Angaben in der Lauer-Taxe bei keinem der im Dossier dargestellten Packungen an (Stand: 01. Februar 2025).

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belzutifan	Erwachsene 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	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Axitinib	Erwachsene 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	Keine	Keine	Keine
Cabozantinib	Erwachsene 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	Keine	Keine	Keine

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Everolimus	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	Keine	Keine	Keine
Lenvatinib + Everolimus	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	Keine	Keine	Keine
Sunitinib	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	Keine	Keine	Keine

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: Programmed Cell Death-(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-24 basieren auf den aktuellen Fachinformationen [1-6]. Es werden keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und den zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen

Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt. Damit wird der Praxis des G-BA in den Beschlüssen zu Axitinib, Cabozantinib und Lenvatinib gefolgt [7-9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Belzutifan	Erwachsene 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	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Axitinib	Erwachsene 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	Keine	Keine
Cabozantinib	Erwachsene 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	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Everolimus	Erwachsene 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	Keine	Keine
Lenvatinib + Everolimus	Erwachsene 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	Keine	Keine
Sunitinib	Erwachsene 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	Keine	Keine

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen

Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belzutifan	Erwachsene 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	169.927,94 €	Keine	Keine	169.927,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Axitinib	Erwachsene 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 €	Keine	Keine	35.109,22-70.218,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cabozantinib	Erwachsene 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 €	Keine	Keine	56.591,06 €
Everolimus	Erwachsene 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 €	Keine	Keine	4.878,23 €
Lenvatinib + Everolimus	Erwachsene 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>	Keine	Keine	<u>Lenvatinib:</u> 45.785,24 € <u>Everolimus:</u> 2.841,53 € <u>Gesamt:</u> <u>48.626,77 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Sunitinib	Erwachsene 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 €	Keine	Keine	3.195,22 €
Quelle: [10] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: Programmed Cell Death–(Ligand) 1; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Belzutifan (WELIREG®) ist in Europa als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen RCC bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

Mit den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 66–942 Patient:innen geschätzt, die mit Belzutifan behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienen die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation WELIREG[®] (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta[®] 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten, Stand: Juli. 2021.
3. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX[®] 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: Oktober. 2023.
4. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Everolimus Accord 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg Tabletten, Stand: Juli 2024.
5. Eisai GmbH. Fachinformation Kisplyx 4 mg/ 10 mg Hartkapseln, Stand: März 2024.
6. HEUMANN PHARMA. Fachinformation Sunitinib Heumann 12,5 mg/ 25 mg/ 37,5 mg/ 50 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung). 2017.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.03.2024]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4917/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.03.2024]
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pembrolizumab). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8640/2022-07-07_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-749_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.03.2024]
 10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Jahrestherapiekosten RCC. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC)

WELIREG® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligem 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 [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Langsame duale UGT2B17 und CYP2C19-Metabolisierer

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

Anämie

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

Hypoxie

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Belzutifan kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen.

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten - Zulassungsstudie LITESPARK-005

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Hypoxie, aktiven ZNS-Metastasen und klinisch signifikanten Herzerkrankungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

Wirkung von Belzutifan auf andere Arzneimittel

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

anzuweisen während der Behandlung mit Belzutifan eine alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden oder ihr männlicher Partner muss ein Kondom anwenden.

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

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Belzutifan

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

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

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107^c Absatz⁷ der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul^o1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WELIREG[®] 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.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-28: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-29 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-29: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

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

Versäumte Dosis

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

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

Dosisanpassung

Die Anpassung der Dosis von WELIREG[®] bei Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-30 zusammengefasst.

Tabelle 3-30: Empfehlungen zur Dosisanpassung

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

Nebenwirkungen	Schweregrad*	Dosisanpassung
	Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen oder dringendes Eingreifen erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung bis Besserung auf \leq Grad 2 unterbrechen. • Dann Behandlung mit reduzierter Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder bei erneutem Auftreten von Grad 4 dauerhaft absetzen.
Hypoxie	Grad 3 Asymptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter $< 88\%$ oder $\text{Pa O}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$])	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht die Option die Behandlung fortzusetzen oder bis Besserung auf \leq Grad 2 zu unterbrechen. • Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.
	Grad 3 Symptomatisch (verminderte Sauerstoffsättigung im Ruhezustand [z. B. Pulsoximeter $< 88\%$ oder $\text{Pa O}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$])	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung bis Besserung auf \leq Grad 2 unterbrechen. • Je nach Schwere und Andauern der Hypoxie die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) fortsetzen oder absetzen.
	Grad 4 (lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atemwege; dringliche Intervention [z. B. Tracheotomie oder Intubation] erforderlich)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung bis Besserung auf \leq Grad 2 unterbrechen. • Je nach Schwere und Andauern der Nebenwirkungen kann ein Fortsetzen der Behandlung mit einer reduzierten Dosis (Reduzierung um 40 mg) in Betracht gezogen werden. • Behandlung bei erneutem Auftreten von Grad 3 dauerhaft absetzen.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft absetzen.

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

Art der Anwendung

WELIREG[®] ist zum Einnehmen bestimmt.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anämie

Bei Patienten, die in klinischen Studien Belzutifan erhielten, wurde über Anämie berichtet

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

Hypoxie

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

Embryofetale Toxizität: Frauen im gebärfähigen Alter

Belzutifan kann beim Menschen embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen.

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

Aufgrund des potenziellen Risikos für den Fötus müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Belzutifan und mindesten 1 Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

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

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

Informationen zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels - Natrium

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Belzutifan kann bei Gabe an eine schwangere Frau embryofetale Schäden sowie eine Fehlgeburt verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

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

Schwangerschaft

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

Nierenzellkarzinom

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

Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) assoziierte Tumoren

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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

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

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

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

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

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen

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

Tabelle 3-32: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	LITE-SPARK 001	NCT-02974738 [1]	Laufend	LDFD: 09. Mai 2018	Nein	[2]	120	0
2	LITE-SPARK 004	NCT-03401788 [3]	Laufend	LDFD: 29. März 2019	Nein	[4]	61	0
3	LITE-SPARK 005	NCT-04195750 [5]	Laufend	LPI: 19. Januar 2022	Ja	[6]	746	28
4	LITE-SPARK 013	NCT-04489771 [7]	Laufend	LPI: 19. November 2021	Nein	[8]	154	0
Gesamt							1.081	28
In Prozent (%)								2,6 %
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
LDFD: Last Date of First Dose; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; SAS: Statistical Analysis Software								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. ClinicalTrials.gov. NCT02974738 - Titel: A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) Tablets In Patients With Advanced Solid Tumors (MK-6482-001). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974738>. [Zugriff am: 04.03.2025]

2. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark001: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
3. ClinicalTrials.gov. NCT03401788 - Titel: An Open-Label Phase 2 Study to Evaluate PT2977 for the Treatment of Von Hippel Lindau Disease-Associated Renal Cell Carcinoma. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401788>. [Zugriff am: 03.02.2025]
4. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark004: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
5. ClinicalTrials.gov. NCT04195750 - Titel: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>. [Zugriff am: 03.02.2025]
6. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark005: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.
7. ClinicalTrials.gov. NCT04489771 - Titel: A Study of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-013). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04489771>. [Zugriff am: 03.02.2025]
8. Merck & Co. Inc. K, NJ, USA. LiteSpark013: Number of Participants Recruited in Germany. 2025.