

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Belzutifan
Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach ≥ 2
Vorthérapien**

Berlin, den 22. Juli 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Belzutifan (Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach ≥ 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2035,
Nierenzellkarzinom

Auftrag: A25-45, Version 1.0, Stand: 26.06.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8602/2025-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Belzutifan_D-1174.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-04-01-D-1174

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1195/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien	5
Ergebnisse	6
OS	6
Morbidität	7
Nebenwirkungen	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Belzutifan ist ein Inhibitor des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors 2 alpha (HIF-2 α). Bei normaler Sauerstoffsättigung wird HIF-2 α zielgerichtet vom VHL(von Hippel-Lindau)-Protein abgebaut. Eine Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion führt zu einer Akkumulation von HIF-2 α . Folglich wandert HIF-2 α in den Zellkern und reguliert die Expression von Genen, die mit zellulärer Proliferation, Angiogenese und Tumorwachstum in Zusammenhang stehen. Belzutifan bindet an HIF-2 α und blockiert bei Hypoxie oder Beeinträchtigung der VHL-Proteinfunktion die HIF-2 α -HIF-1 β -Interaktion, was zu einer verringerten Transkription und Expression von HIF-2 α -Zielgenen führt (1).

Belzutifan ist zugelassen

- als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms („clear-cell renal cell carcinoma“, ccRCC) bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und
- als Monotherapie zur Behandlung des von Hippel-Lindau(VHL)-Syndroms bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

Die nachfolgende Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Belzutifan in der Indikation ccRCC.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-	individualisierte Therapie ^{c, d, e} unter Auswahl von • Axitinib, • Cabozantinib, • Everolimus, • Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und • Sunitinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen. Bei der Auswahl der Behandlungsoption ist ein Wechsel des TKI hinsichtlich der bisher verabreichten TKI vorzunehmen. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. e. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand)1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Es ist nicht durch Evidenz zu belegen, aufgrund welcher Faktoren welche Therapie vorzuziehen ist, ein Standard ist nicht definiert (2). Allerdings wird in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Überlegenheit von Lenvatinib + Everolimus gegenüber einer Everolimus-Monotherapie diskutiert (3).

Eingeschlossene Studien

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie der Phase III **LITESPARK 005** (4) zum Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus berücksichtigt. Eingeschlossen in diese Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ccRCC und einer messbaren Erkrankung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Bei den Patientinnen und Patienten musste eine Progression der Erkrankung nach oder während einer sequenziellen oder kombinierten Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer zielgerichteten VEGF-Therapie radiologisch nachgewiesen worden sein. Des Weiteren durften die Patientinnen und Patienten keine Metastasen im Zentralnervensystem aufweisen und mussten sich in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance-Status [KPS] ≥ 70 %) befinden.

Es wurden insgesamt 746 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Belzutifan (N = 374) oder Everolimus (N = 372) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (eine vs. zwei bis drei). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien, die mit einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien behandelt wurden, relevant. Sie umfasst 188 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 182 im Vergleichsarm. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten im Belzutifan-Arm (B-Arm) 62 Jahre und im Everolimus-Arm (E-Arm) 63 Jahre alt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Das offene Studiendesign geht mit einem erheblichen Verzerrungspotenzial einher (5).

Die AkdÄ kritisiert die Umsetzung der ZVT in der Studie LITESPARK 005. Bereits bei Beginn der Studie LITESPARK 005 existierten Daten bezüglich der Überlegenheit der Kombination Everolimus + Lenvatinib (6). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.12] In der LITESPARK-005-Studienpopulation waren nur 2 % der Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib vorbehandelt. Insofern ist die Wahl von Everolimus als ZVT nicht nur eine schlechte Umsetzung der vom G-BA festgelegten ZVT, da – wie auch das IQWiG moniert – keine individuelle Therapie möglich war, sondern es wurde auch eine Therapieoption gewählt (Everolimus-Monotherapie), welche einer anderen unterlegen ist (Everolimus + Lenvatinib). Die Effektivität der Kombination Everolimus + Lenvatinib wurde kürzlich durch eine weitere Studie bestätigt (7). Das IQWiG reißt dieses Thema nur kurz an, dieses hat jedoch aus klinischer Sicht eine enorme Bedeutung. Auf jeden Fall stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass jeglicher in dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung attestierter Zusatznutzen allein gegenüber Everolimus – bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Everolimus-Monotherapie die patientenindividuelle Therapie darstellte – gelten kann.

Die Wahl des Vergleichsarms in der LITESPARK-005-Studie könnte durchaus auch die Patientenrekrutierung beeinflusst haben.

Insgesamt kann aus Sicht der AkdÄ wegen der methodischen Schwächen der LITESPARK-005-Studie allenfalls ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erreicht werden.

Ergebnisse

OS

Medianes Überleben in Monaten:

- B-Arm 21,4 vs. E-Arm 18,1 (Hazard Ratio [HR] 0,94; p = 0,650)

Beim OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

„Patient Reported Outcomes“ (PRO) zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQoL) wurden mittels der Instrumente FKSI-DRS, EORTC-QLQ30 und EQ-5DVAS erhoben.

Bezüglich der Symptomatik zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Belzutifan in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö, als auch Zeit bis zur ersten Verschlechterung im FKSI-DRS.

Bezüglich der HRQoL bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Nebenwirkungen

Für die Analyse der Nebenwirkungen wurden Überlebenszeitanalysen angewendet. Die Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse (UE) ist jedoch aus klinischer Sicht nachrangig. Wichtig für die Beurteilung der Sicherheit sind die kumulative Inzidenz und der Schweregrad von UE, wie es auch die internationalen Standards fordern. Aus diesem Grund werden hier nur die numerischen Ereignisraten berücksichtigt, da die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gelieferten Analysen nicht wegweisend sind.

Tabelle 2: Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen (UE) in Prozent

	B-Arm	E-Arm
schwerwiegende UE	44,6 %	39,0 %
schwere ^a UE	66,1 %	59,3 %
Abbruch wegen UE	7,0 %	14,1 %
schwere Hypoxie	14,0 %	0,6 %
schwere Anämie	31,2 %	16,9 %
schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12,4 %	20,9 %
Verstopfung	17,2 %	5,6 %
Stomatitis	2,7 %	36,7 %
Fieber	6,5 %	12,4 %
Schwindel	16,1 %	1,1 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	25,8 %	50,3 %
schwere Erschöpfung	0,5 %	5,6 %
schwere Hyperglykämie	1,6 %	6,2 %
a: Grad ≥ 3 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)		
B-Arm: Belzutifan-Arm		
E-Arm: Everolimus-Arm		

Aus den UE-Häufigkeiten wird ersichtlich, dass die beiden Wirkstoffe unterschiedliche Sicherheitsprofile haben. Im B-Arm waren zwar weniger Abbrüche wegen UE, dafür aber mehr schwere und schwerwiegende UE.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vorhandenen Daten zeigen keinen Vorteil für Belzutifan bezüglich OS. Es findet sich ein Vorteil bezüglich mancher Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit. Allerdings ergaben die Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für Alter > 65 Jahre, so dass für diese Patientensubgruppe ein Vorteil für die Symptomatik und HRQoL vorhanden war.

In Summe scheint sich der Vorteil von Belzutifan gegenüber Everolimus in einer besseren Verträglichkeit niederzuschlagen, wobei das Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign berücksichtigt werden muss.

Somit besteht in dieser Indikation für Belzutifan gegenüber Everolimus ein geringer Zusatznutzen.

Ein Zusatznutzen kann jedoch, wie erläutert, ausschließlich nur bei Patientinnen und Patienten attestiert werden, für die Everolimus als die geeignete Therapie festgelegt werden würde.

Fazit

Ausschließlich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist und für die Everolimus als ideale patientenindividuelle Therapie in Frage käme, ist aus Sicht der AkdÄ ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Belzutifan vorhanden.

Für Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Welireg® 40 mg Filmtabletten. Stand: Februar; 2025.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-0170Ll_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2024-10.pdf (letzter Zugriff: 11. Juli 2025). Langversion 5.0, Stand: September; 2024.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Kidney Cancer: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440> (letzter Zugriff: 11. Juli 2025). Fort Washington, Version 3.2025, Stand: 9. Januar; 2025.
4. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, Velasco G de, Burotto M, Suarez C et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2024; 391(8):710–21. doi: 10.1056/NEJMoa2313906.
5. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304(7):793–4.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015; 16(15):1473–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
7. Gavira J, Auclin E, Rey-Cardenas M, Roy P, Tapia JC, Nay P et al. Activity of lenvatinib-based therapy in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma: A European multicenter study (LENVA-LAT). Eur J Cancer 2025; 220:115389. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115389.