

# Belzutifan (Nierenzellkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-45

Version: 1.0

Stand: 26.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2035

DOI: 10.60584/A25-45

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Belzutifan (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.03.2025

## Interne Projektnummer

A25-45

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-45>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belzutifan (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-45>.

### **Schlagwörter**

Belzutifan, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT04195750

### **Keywords**

Belzutifan, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT04195750

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

- Alina Reese
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Inga Boldt
- Anna-Lena Firle
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Katrin Nink
- Anne-Kathrin Petri
- Veronika Schneck

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

Belzutifan ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter ein Programmed Cell Death Protein-(Ligand)-1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichtete Vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor-Therapien, fortgeschritten ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belzutifan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2025 übermittelt.

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

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

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

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.20
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.40
I 4.3 Ergebnisse .....	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.58
I 6 Literatur .....	I.63
I Anhang A Suchstrategien.....	I.65
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.66
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.66
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.67
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	I.73
I Anhang B.4 Nebenwirkungen .....	I.79
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.87
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.94

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan .....	I.9
Tabelle 3: Belzutifan– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan .....	I.20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.25
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.30
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus.....	I.31
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.33
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien ( $\geq 1$ % der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus.....	I.36
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.39
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus.....	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus.....	I.43
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus.....	I.50
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.....	I.59
Tabelle 19: Belzutifan– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.62
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.88
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.90
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus .....	I.91

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus ..... I.92

# I Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie LITESPARK 005 .....	I.66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 ...	I.68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre, Studie LITESPARK 005 .....	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) bei Patientinnen und Patienten $\geq 65$ Jahre, Studie LITESPARK 005 .....	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 ...	I.70
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 ...	I.70
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 ...	I.71
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.71
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 6$ Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.72
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 15$ Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.72
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.73
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 10$ Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.73
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq 10$ Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit guter IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005 .....	I.74

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit intermediärer IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005.....	I.75
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit schlechter IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005 .....	I.76
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.76
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte), Studie LITESPARK 005.....	I.77
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.77
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte), Studie LITESPARK 005 .....	I.78
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) bei Patientinnen und Patienten > 65 Jahre, Studie LITESPARK 005 .....	I.78
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte) bei Patientinnen und Patienten $\geq$ 65 Jahre, Studie LITESPARK 005 .....	I.79
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie LITESPARK 005 .....	I.79
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie LITESPARK 005...	I.80
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie LITESPARK 005 .....	I.80
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre, Studie LITESPARK 005.....	I.81
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs bei Patientinnen und Patienten $\geq$ 65 Jahre, Studie LITESPARK 005.....	I.81
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypoxie (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.82
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.82
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (PT, UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.83
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.83
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.84
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwindel (PT, UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.84

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.85
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.85
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005 .....	I.86

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-(L)1	Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belzutifan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 Programmed Cell Death Protein-(Ligand)-1(PD-[L]1)-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete Vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Therapien, fortgeschritten ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Axitinib,</li><li>▪ Cabozantinib,</li><li>▪ Everolimus,</li><li>▪ Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li><li>▪ Sunitinib</li></ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT LITESPARK 005 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus. Die Studie war entsprechend nicht auf einen Vergleich mit einer individualisierten Therapie, wie sie vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ist, ausgelegt. Dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet (siehe weiter unten).

In die Studie LITESPARK 005 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom und einer messbaren Erkrankung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten musste eine Erkrankungsprogression nach oder während einer sequenziellen oder kombinierten Therapie mit 1 PD-(L)1-Inhibitor und 1 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]  $\geq 70$  %) befinden.

In die Studie LITESPARK 005 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 International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vortherapien (1 vs. 2 bis 3). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr Vortherapien, die mit 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichteten VEGF-Therapien behandelt wurden, relevant. Sie umfasst 188 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 182 im Vergleichsarm. Der pU legt im Dossier Ergebnisse für diese Teilpopulation vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlung mit Belzutifan im Interventionsarm und mit Everolimus im Vergleichsarm erfolgt weitgehend gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms ist nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie LITESPARK 005 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Sunitinib festgelegt. Die Therapieentscheidung soll insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen werden. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA weiterhin, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermögliche (Multi-Komparator-Studie).

In der Studie LITESPARK 005 erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Everolimus. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen standen nicht zur Verfügung, eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie war im Rahmen der Studie somit nicht möglich.

Belzutifan kann gemäß der Zulassung ab der Drittlinietherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt werden. In der Studie LITESPARK 005 befanden sich 17 % der Patientinnen und Patienten der im Dossier dargestellten Teilpopulation in der Drittlinietherapie, 81 % der Patientinnen und Patienten in Viertlinietherapie. Für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und / oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom ergibt sich aus nationalen sowie internationalen Leitlinien kein etablierter Therapiestandard für diese Therapielinien.

Ausgehend von den Leitlinienempfehlungen basiert die Auswahl der Therapie in den späten Therapielinien primär darauf, welche Arzneimittel bereits in den vorangegangenen Therapielinien zum Einsatz kamen. Gemäß Einschlusskriterien wurde bei den Patientinnen und Patienten in der Studie LITESPARK 005 weder Everolimus noch ein anderer Wirkstoff mit gleichem Wirkmechanismus in der Vortherapie eingesetzt, weshalb davon auszugehen ist, dass Everolimus für alle Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine geeignete Therapieoption darstellt. Um abschätzen zu können, für wie viele Patientinnen und Patienten eine individualisierte Therapie mit einer der anderen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Optionen Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib ebenfalls geeignet gewesen wäre, sind Angaben zu den in den vorherigen Therapielinien eingesetzten Wirkstoffen erforderlich. Diese legt der pU jedoch für die relevante Teilpopulation im Dossier nicht vor. Aus den Auswertungen zur Gesamtpopulation geht hervor, dass 51 % der Patientinnen und Patienten Cabozantinib, 41 %

Sunitinib, 28 % Axitinib und 2 % Lenvatinib im Rahmen der Vortherapie erhalten haben. Es ist anzunehmen, dass die Anteile in der Teilpopulation tendenziell höher sind, weil diese ausschließlich Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  vorherige Therapielinien umfasst. Basierend auf den Angaben zu den Vortherapien ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten neben Everolimus auch eine Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Everolimus infrage gekommen wäre. Aufgrund des Fehlens weiterer Kriterien zur Therapieentscheidung ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die Kombinationstherapie ggf. eine besser geeignete Therapieoption dargestellt hätte.

In der Gesamtschau wird die Studie LITESPARK 005 in der vorliegenden Situation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Everolimus eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung darstellt, da die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den Wirkstoff in der Vortherapie noch nicht erhalten haben und weitere Kriterien zur Therapieentscheidung fehlen. Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen für einen Teil der Patientinnen und Patienten ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Auf Basis der Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Everolimus jeweils die geeignete individualisierte Therapie darstellt.

### ***Vorliegende Datenschnitte***

Für die Studie LITESPARK 005 liegen 3 Datenschnitte vor. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (15.04.2024) herangezogen.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) sowie und visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund hierfür ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und

zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Anteile fehlender Fragebögen aus potenziell informativen Gründe vor.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial aufgrund des unverblindeten Studiendesigns bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch hoch. Bei den weiteren Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial angeführten Aspekten ist endpunktübergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 herabgesetzt. Dies ist darin begründet, dass aufgrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten nicht ausgeschlossen werden kann, dass für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasste Therapieoption besser geeignet gewesen wäre. Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Auf Basis der Studie LITESPARK 005 können somit für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik*

#### *EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)*

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skalen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

Für die Skala Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### FKSI-DRS

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)*

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal IMDC-Risikokategorie vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer schlechten IMDC-Risikokategorie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten mit einer guten oder intermediären IMDC-Risikokategorien ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für den Skala soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

##### *Hypoxie (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Hypoxie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

##### *Anämie (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### Pneumonitis (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis (PT, schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

### Weitere spezifische UEs – Verstopfung (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Schwindel (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

Für die Endpunkte Verstopfung (PT, UEs) und Schwindel (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

## **Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt**

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Merkmale Alter und IMDC-Risikokategorie stellen für verschiedene Endpunkte Effektmodifikatoren dar. Aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter sowohl für einzelne Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als auch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt abgeleitet:

### ***Patientinnen und Patienten $\geq$ 65 Jahre***

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich für mehrere Skalen der Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von teilweise beträchtlichem Ausmaß. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei mehreren spezifischen UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien jeweils mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre ergeben sich darüber hinaus jeweils Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 und beim Endpunkt Abbruch wegen UEs. Zudem zeigt sich für diese Patientengruppe bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine Skala (soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen negative Effekte zu spezifischen UEs in der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. Insgesamt wird nicht davon ausgegangen, dass die negativen Effekte die teilweise erheblichen Effekte bei Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Patientinnen und Patienten $<$ 65 Jahre***

Analog zu den Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre zeigen sich für die Patientinnen und Patienten  $<$  65 Jahre ebenfalls eine Reihe von positiven Effekten für mehrere Skalen des Endpunkts Symptomatik (EORTC QLQ-C30) sowie für einige spezifische UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien. Für Patientinnen und Patienten  $<$  65 Jahre ergeben sich jedoch keine Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Abbruch wegen UEs. Demgegenüber stehen negative Effekte zu spezifischen UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit teilweise erheblichem Ausmaß.

Insgesamt ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten  $<$  65 Jahre mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt**

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie LITESPARK 005 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Tabelle 3: Belzutifan– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axitinib,</li> <li>▪ Cabozantinib,</li> <li>▪ Everolimus,</li> <li>▪ Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>▪ Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt<sup>f</sup>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> <li>▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> </ul> </li> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>f. In die Studie LITESPARK 005 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status &lt; 70 % übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 Programmed Cell Death Protein-(Ligand)-1(PD-[L]1)-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete Vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Therapien, fortgeschritten ist.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belzutifan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axitinib,</li> <li>▪ Cabozantinib,</li> <li>▪ Everolimus,</li> <li>▪ Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>▪ Sunitinib</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
LITESPARK 005	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5-7]	ja [8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT LITESPARK 005 eingeschlossen. In der Studie wird Belzutifan mit Everolimus verglichen. Die Studie war entsprechend nicht auf einen Vergleich mit einer individualisierten Therapie, wie sie vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ist, ausgelegt. Dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet (siehe Abschnitt I 3.2).

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie LITESPARK 005 zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
LITESPARK 005	RCT, offen, parallel	<p>Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom<sup>b, c</sup></li> <li>▪ progredient nach oder während sequenzieller oder kombinierter Therapie mit PD-(L)1 Inhibitor und zielgerichteter VEGF-Therapie<sup>d, e</sup></li> <li>▪ Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 %<sup>f</sup></li> </ul>	<p>Belzutifan (N = 374) Everolimus (N = 372)</p> <p>davon relevante Teilpopulation<sup>g</sup>: Belzutifan (n = 188) Everolimus (n = 182)</p>	<p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis Krankheitsprogression<sup>h</sup>, nicht akzeptabler Toxizität oder Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes bzw. der Patientin oder des Patienten</p> <p>Beobachtung<sup>i</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende</p>	<p>147 Studienzentren in Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Norwegen, Republik Korea, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>02/2020–laufend</p> <p>Datenschnitte: 01.11.2022<sup>j</sup> 13.06.2023<sup>k</sup> 15.04.2024<sup>l</sup></p>	<p>ko-primär: PFS, Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Gemäß RECIST Version 1.1 messbar. Läsionen in einem zuvor bestrahlten Bereich gelten als messbar, sofern eine Progression in diesen Läsionen nachweisbar ist.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit Metastasen im Zentralnervensystem und / oder Meningeosis carcinomatosa waren ausgeschlossen</p> <p>d. Die Patientinnen und Patienten mussten <math>\geq 2</math> Dosen eines PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.</p> <p>e. Vorbehandelt mit <math>\leq 3</math> systemischen Therapieregimen für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom und mit radiologischer Progression der Erkrankung nach der letzten Therapie.</p> <p>f. <math>\leq 10</math> Tage vor Randomisierung</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die bereits 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien erhalten haben</p> <p>h. bestätigt durch BICR. Eine Fortsetzung der Behandlung über die BICR-bestätigte radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 hinaus erfordert die Zustimmung des Sponsors. Bei Fortsetzung der Behandlung über die bestätigte Krankheitsprogression hinaus, müssen alle im Protokoll vorgeschriebenen Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>j. Interimsanalyse 1, ab Amendment 6 des Studienprotokolls (13.07.2022) geplant nach dem Auftreten von 563 PFS-Ereignissen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 7 Monaten.</p> <p>k. Interimsanalyse 2, ab Amendment 6 des Studienprotokolls (13.07.2022) geplant nach dem Auftreten von 410 Todesfällen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 17 Monaten.</p> <p>l. Finale Analyse, ab Amendment 6 des Studienprotokolls (13.07.2022) geplant nach dem Auftreten von 483 Todesfällen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 27 Monaten.</p> <p>BICR: Blinded independent central Review; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-(L)1: Programmed Death Receptor-(Ligand) 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Intervention	Vergleich
LITESPARK 005	Belzutifan 120 mg 1-mal/Tag, oral	Everolimus 10 mg 1-mal/Tag, oral
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion<sup>a</sup> und / oder -unterbrechung bei Toxizität erlaubt<sup>b</sup></li> <li>▪ Dosisanpassungen gemäß Fachinformation erlaubt</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Belzutifan / andere HIF-2<math>\alpha</math>-Hemmer</li> <li>▪ Everolimus / andere TORC1- / PI3K- / AKT-Inhibitoren im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium</li> <li>▪ &gt; 3 systemische Therapien für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom</li> </ul>		
<p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle Behandlungen, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten notwendig sind.</li> </ul>		
<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien</li> <li>▪ Therapien mit niedermolekularen Kinase-Inhibitoren, Strahlentherapie<sup>c</sup> (<math>\leq</math> 2 Wochen vor Randomisierung), systemischen Antikörpern (<math>\leq</math> 4 Wochen vor Randomisierung)</li> <li>▪ größerer chirurgischer Eingriff (<math>\leq</math> 3 Wochen vor Randomisierung)</li> <li>▪ Therapie mit koloniestimulierenden Faktoren (<math>\leq</math> 28 Tagen vor Randomisierung)</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe (<math>\leq</math> 30 Tagen vor Randomisierung)</li> <li>▪ systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von Nebenwirkungen<sup>d</sup></li> <li>▪ starke CYP3A4-Inhibitoren<sup>e</sup></li> <li>▪ ACE-Inhibitoren<sup>f</sup></li> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> </ul>		
<p>a. Nach Therapieunterbrechung wegen Toxizität ist eine Reduktion der Startdosis auf 80 mg (Stufe –1) bzw. 40 mg (Stufe –2) 1-mal/Tag erlaubt. Spätestens bei Dosisstufe –2, muss die Behandlung bei Auftreten erneuter Toxizität abgebrochen werden. Eine Re-eskalation der Dosis auf die nächst höhere Stufe ist nach Rücksprache mit dem Sponsor bei Patientinnen und Patienten erlaubt, welche die Behandlung mit Belzutifan für <math>\geq</math> 28 Tage wieder aufgenommen haben und keine erneute Toxizität aufgetreten ist. Bei symptomatischer Hypoxie Grad <math>\geq</math> 3 ist eine Re-eskalation nicht erlaubt.</p> <p>b. Bei einer Unterbrechung &gt; 28 Tage muss der Sponsor konsultiert werden.</p> <p>c. Palliative Strahlentherapie zur Behandlung symptomatischer Läsionen oder des Gehirns ist erlaubt. Für den Einschluss in die Studie müssen sich die Patientinnen und Patienten von allen Toxizitäten aufgrund einer Strahlentherapie erholt haben und es darf kein Bedarf an eine Behandlung mit Kortikosteroiden bestehen.</p> <p>d. Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz sowie inhalative, intranasale, ophthalmologische, intraartikuläre oder intrathekale Steroidinjektionen sind erlaubt.</p> <p>e. Bei Patientinnen und Patienten im Belzutifanarm ist die Behandlung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder moderaten / starken CYP3A4-Induktoren nur nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt; bei Patientinnen und Patienten im Everolimusarm erfolgt die Behandlung gemäß Fachinformation</p> <p>f. Nur Patientinnen und Patienten im Everolimus-Arm. Patientinnen und Patienten im Belzutifan-Arm ist die Einnahme erlaubt.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AKT: Proteinkinase B; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HIF: Hypoxie-induzierbarer Faktor; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TORC1: Target of Rapamycin Complex 1</p>		

Die Studie LITESPARK 005 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Belzutifan gegenüber Everolimus. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom 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 1 PD-(L)1-Inhibitor und 1 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]  $\geq 70$  %) befinden.

In die Studie LITESPARK 005 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 International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht) und Anzahl der zielgerichteten VEGF-Vorthérapien (1 vs. 2 bis 3). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr Vorthérapien, die mit 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichteten VEGF-Thérapien behandelt wurden, relevant. Sie umfasst 188 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 182 im Vergleichsarm. Der pU legt im Dossier Ergebnisse für diese Teilpopulation vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlung mit Belzutifan im Interventionsarm und mit Everolimus im Vergleichsarm erfolgt weitgehend gemäß den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [9,10]. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Belzutifan bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgeführt werden. In der Studie kann die Behandlung jedoch bei Auftreten einer radiologischen Progression nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes mit Zustimmung des Sponsors fortgesetzt werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation die Behandlung mit Belzutifan nach einem Erkrankungsprogress fortgesetzt wurde. Die Abweichung von der Fachinformation bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms ist nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie LITESPARK 005 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus

und Sunitinib festgelegt. Die Therapieentscheidung soll insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen werden. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA weiterhin, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls die Einschränkungen der Behandlungsoptionen zu begründen.

In der Studie LITESPARK 005 erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Everolimus. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen standen nicht zur Verfügung, eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie war im Rahmen der Studie somit nicht möglich. Nach Auffassung des pU sei die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie LITESPARK 005 adäquat, da es sich bei Everolimus um einen in der Vortherapie noch nicht eingesetzten Wirkstoff mit einer zuvor noch nicht adressierten Zielstruktur handele. Dies ergebe sich aus den Einschlusskriterien der Studie, gemäß derer die Patientinnen und Patienten zuvor weder Everolimus noch einen anderen spezifischen oder selektiven Target-of-Rapamycin-Complex-1-, Phosphoinositid-3-Kinase- oder Proteinkinase-B-Inhibitor zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelliges Nierenzellkarzinoms erhalten haben durften. Die Einschränkung der Behandlungsoptionen in der Studie auf Everolimus begründet der pU nicht. Er legt auch keine weiteren Informationen dazu vor, warum Everolimus für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapie darstellt.

Belzutifan kann gemäß Zulassung [9] ab der Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzt werden. In der Studie LITESPARK 005 befanden sich 17 % der Patientinnen und Patienten der im Dossier dargestellten Teilpopulation in der Drittlinientherapie sowie 81 % der Patientinnen und Patienten bereits in der Viertlinientherapie. Für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und / oder metastasiertem klarzelliges Nierenzellkarzinom ergibt sich aus nationalen sowie internationalen Leitlinien kein etablierter Therapiestandard für diese Therapielinien [11-13]. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ sollen bei der Auswahl der Drittlinientherapie die Vortherapien berücksichtigt und Substanzen gegeben werden, die nicht Bestandteil der Vortherapie waren [11]. Die aktuelle European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guideline zum Nierenzellkarzinom empfiehlt ab der Drittlinientherapie neben Belzutifan den Einsatz einer zielgerichteten VEGF-Therapie, die zuvor noch nicht gegeben wurde. Die Therapie mit Everolimus sollte dann in Erwägung gezogen werden, wenn die zuvor genannten Optionen nicht zur Verfügung stehen [12]. Abgesehen von der Vortherapie werden in den Leitlinien keine weiteren Kriterien, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten, angeführt.

Ausgehend von den Leitlinienempfehlungen basiert die Auswahl der Therapie in den späten Therapielinien primär darauf, welche Arzneimittel bereits in den vorangegangenen Therapielinien zum Einsatz kamen. Bei den in die Studie LITESPARK 005 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde weder Everolimus noch ein anderer Wirkstoff mit gleichem Wirkmechanismus in der Vortherapie eingesetzt, weshalb davon auszugehen ist, dass Everolimus für alle Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine geeignete Therapieoption darstellt. Um abschätzen zu können, für wie viele Patientinnen und Patienten eine individualisierte Therapie mit einer der anderen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Optionen Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Sunitinib ebenfalls geeignet gewesen wäre, sind Angaben zu den in den vorherigen Therapielinien eingesetzten Wirkstoffen erforderlich. Diese legt der pU jedoch für die relevante Teilpopulation im Dossier nicht vor. Aus den Auswertungen zur Gesamtpopulation geht hervor, dass 51 % der Patientinnen und Patienten Cabozantinib, 41 % Sunitinib, 28 % Axitinib und 2 % Lenvatinib im Rahmen der Vortherapie erhalten haben. Es ist anzunehmen, dass diese Anteile in der Teilpopulation höher sind, weil diese ausschließlich den Teil der Studienpopulation der stärker vorbehandelten Patientinnen und Patienten ( $\geq 2$  vorherige Therapielinien) umfasst. Basierend auf den Angaben zu den Vortherapien ist allerdings davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten neben Everolimus insbesondere auch eine Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Everolimus infrage gekommen wäre. Aufgrund des Fehlens weiterer Kriterien zur Therapieentscheidung ist unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die Kombinationstherapie ggf. eine besser geeignete Therapieoption dargestellt hätte.

In der Gesamtschau wird die Studie LITESPARK 005 in der vorliegenden Situation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Everolimus eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung darstellt, da die in die Studie eingeschlossenen und bereits umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten den Wirkstoff in der Vortherapie noch nicht erhalten haben und zudem weitere Kriterien zur Therapieentscheidung fehlen. Es ist allerdings unklar, ob andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfassten Therapieoptionen für einen Teil der Patientinnen und Patienten ebenfalls geeignet bzw. sogar besser geeignet gewesen wären. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Auf Basis der Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 können zudem nur Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan für solche Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Everolimus jeweils die geeignete individualisierte Therapie darstellt.

### **Vorliegende Datenschnitte**

Für die Studie LITESPARK 005 wurde die ursprüngliche Planung der Datenschnitte mit Amendment 6 des Studienprotokolls (13.07.2022) angepasst, u. a. da die Rekrutierung länger dauerte als angenommen. Die folgenden 3 Datenschnitte liegen vor:

- 01.11.2022 (Interimsanalyse 1; geplant nach dem Auftreten von 563 PFS-Ereignissen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 7 Monaten)
- 13.06.2023 (Interimsanalyse 2; geplant nach dem Auftreten von 410 Todesfällen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 17 Monaten)
- 15.04.2024 (finale Analyse; geplant nach dem Auftreten von 483 Todesfällen und nach einer Beobachtungszeit aller Patientinnen und Patienten von ca. 27 Monaten)

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (15.04.2024) herangezogen.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>LITESPARK 005</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKS-DRS)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs <sup>a</sup>	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Behandlung
SUEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Beginn einer neuen Behandlung
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Belzutifan</b> <b>N = 188</b>	<b>Everolimus</b> <b>N = 182</b>
<b>LITESPARK 005</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (9)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	21 / 79
Region, n (%)		
Nordamerika	46 (25)	39 (21)
Westeuropa	104 (55)	99 (54)
Rest der Welt	38 (20)	44 (24)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 / 80	71 (38)	69 (38)
90 / 100	117 (62)	113 (62)
IMDC-Risikokategorie, n (%)		
gut	42 (22)	42 (23)
intermediär	123 (65)	120 (66)
schlecht	23 (12)	20 (11)
Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)		
1	15 (8)	11 (6)
≥ 2	173 (92)	171 (94)
vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)		
ja	82 (44)	89 (49)
nein	106 (56)	93 (51)
vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	144 (77)	132 (73)
nein	44 (23)	50 (27)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
2	28 (15)	36 (20)
3	158 (84)	142 (78)
4 <sup>a</sup>	2 (1)	4 (2)
Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>	157 (84)	176 (99)
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	128 (68)	125 (69)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Belzutifan N = 188	Everolimus N = 182
a. Gemäß Einschlusskriterien durften die Patientinnen und Patienten mit nicht mehr als 3 systemischen Therapien für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom vorbehandelt sein. b. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (64 % vs. 69 %), unerwünschte Ereignisse (7 % vs. 14 %), klinische Progression (8 % vs. 8 %). Darüber hinaus haben 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. c. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten; Interventionsarm: 65 % vs. Kontrollarm: 69 %). Weitere Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren : Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. < 1 %), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes (0 % vs. < 1 %). IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 bzw. 63 Jahre alt und überwiegend männlich (79 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten gehörte der IMDC-Risikokategorie intermediär an.

Es handelt sich überwiegend um Patientinnen und Patienten, die sich bereits in der 4. Therapielinie befinden (84 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. 78 % im Vergleichsarm), während Patientinnen und Patienten in der Drittlinie nur zu einem geringen Anteil in der Studie enthalten sind (15 % vs. 20 %).

Ein Therapieabbruch trat bei 99 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf und war damit höher als im Interventionsarm, für den der Anteil 84 % betrug. Die häufigsten Gründe waren eine Krankheitsprogression oder Abbruch wegen UEs. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war in beiden Studienarmen vergleichbar (68 % im Belzutifan- bzw. 69 % im Everolimus-Arm, diese Angaben umfassen 65 % vs. 69 % verstorbene Patientinnen und Patienten).

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Angaben zu den mittleren Behandlungs- oder Beobachtungsdauern liegen nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

<b>Studie</b>	<b>Belzutifan</b>	<b>Everolimus</b>
<b>Dauer Studienphase</b>	<b>N = 188</b>	<b>N = 182</b>
<b>Endpunktkategorie / Endpunkt</b>		
<b>LITESPARK 005</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,2 [k. A.]	3,7 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	21,8 [k. A.]	18,1 [k. A.]
Morbidity		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,0 [k. A.]	3,8 [k. A.]
Symptomatik (FKSI-DRS)		
Median [Min; Max]	7,0 [k. A.]	3,7 [k. A.]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	6,9 [k. A.]	3,8 [k. A.]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,0 [k. A.]	3,8 [k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Min; Max]	8,2 [k. A.]	4,7 [k. A.]
SUEs		
Median [Min; Max]	9,6 [k. A.]	6,1 [k. A.]
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.
<p>a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

In der Studie LITESPARK 005 ist die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 7,2 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 3,7 Monaten.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt zum finalen Datenschnitt 21,8 Monate im Interventions- und 18,1 Monate im Vergleichsarm.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben deutlich verkürzt. Entsprechend der geplanten Beobachtung bis zur letzten

Dosis der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) ist auch für diese Endpunkte die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm. Für die patientenberichteten Endpunkte fällt auf, dass sich die geplante Nachbeobachtung von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht in der medianen Beobachtungsdauer widerspiegelt. Dies ist wahrscheinlich durch die schon früh im Studienverlauf sinkenden Rücklaufquoten zu erklären.

### **Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm)<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie Wirkstoffklasse <sup>b</sup> Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Intervention N = 188	Vergleich N = 182
<b>LITESPARK 005</b>		
Gesamt <sup>c</sup>	100 (53,2)	124 (68,1)
1. Folgetherapie: Radiotherapie	16 (8,5)	5 (2,7)
1. Folgetherapie: systemische Therapie	84 (44,7)	119 (65,4)
Mehrere	29 (15,4)	27 (14,8)
Everolimus	27 (14,4)	22 (12,1)
Andere antineoplastische Mittel	1 (0,5)	5 (2,7)
Belzutifan	1 (0,5)	5 (2,7)
Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	4 (2,1)	1 (0,5)
Ipilimumab	4 (2,1)	1 (0,5)
Andere Proteinkinase Inhibitoren	43 (22,9)	61 (33,5)
Lenvatinib	19 (10,1)	24 (13,2)
Cabozantinib	12 (6,4)	17 (9,3)
Sunitinib	3 (1,6)	6 (3,3)
Cabozantinib S-malat	1 (0,5)	7 (3,8)
Sorafenib	3 (1,6)	3 (1,6)
Lenvatinib mesilat	3 (1,6)	1 (0,5)
Sunitinib malat	2 (1,1)	1 (0,5)
PD-1/PDL-1 - Inhibitoren	12 (6,4)	15 (8,2)
Pembrolizumab	4 (2,1)	10 (5,5)
Nivolumab	8 (4,3)	5 (2,7)
VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitoren	16 (8,5)	29 (15,9)
Axitinib	15 (8,0)	25 (13,7)
Tivozanib	1 (0,5)	4 (2,2)
a. Gemäß Angabe des pU in Modul4A beinhaltet die 1. Folgetherapie sowohl die 1. Komponente der Folgetherapie als auch die nächste Komponente, falls diese innerhalb einer Woche verabreicht wurde. b. Bei mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapieklasse werden Patientinnen / Patienten nur einmal zu dieser gerechnet. c. eigene Berechnungen  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-1; PDL-1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor		

Gemäß Studienprotokoll war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Im Interventionsarm erhielten 53,2 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mindestens 1 Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 68,1 %. Bezogen auf die Patientinnen

und Patienten mit Therapieabbruch haben entsprechend 36 % bzw. 30 % keine Folgetherapie erhalten. Allerdings ist unklar, für wie viele der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch eine Folgetherapie tatsächlich angezeigt war (Gründe für den Therapieabbruch waren Krankheitsprogression [64 % vs. 69 %], unerwünschte Ereignisse [7 % vs. 14 %] und klinische Progression [jeweils 8 %], siehe Tabelle 9).

Der Großteil der Patientinnen und Patienten erhielt eine systemische Therapie als 1. Folgetherapie. Die Anteile der verabreichten Wirkstoffe sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Am häufigsten wurden Everolimus (14,4 % vs. 12,1 %), Lenvatinib (10,1 % vs. 13,2 %), Axitinib (8,0 % vs. 13,7 %) und Cabozantinib (6,4 % vs. 9,3 %) eingesetzt. Eine Radiotherapie erhielten 8,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und 2,7 % im Vergleichsarm.

Zum Zeitpunkt der Folgetherapien befanden sich die Patientinnen und Patienten mindestens in der 4. Therapielinie (83 % in 5. oder 6. Therapielinie), für die es keinen Therapiestandard gibt [11-13]. Im Vergleichsarm erhielten 12,1 % in der Folgetherapie erneut Everolimus und damit keinen in der Vortherapie noch nicht enthaltenen Wirkstoff. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich allerdings nicht ableiten, ob Everolimus als Monotherapie oder in Kombination mit z. B. Lenvatinib eingesetzt wurde.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Folgetherapien in relevantem Umfang von den Empfehlungen der Leitlinien abweichen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
LITESPARK 005	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LITESPARK 005 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU führt an, dass die Ergebnisse der Studie LITESPARK 005 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Belzutifan auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 4.2.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS)
  - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Hypoxie (PT, schwere UEs)
  - Anämie (PT, schwere UEs)
  - Pneumonitis (PT, schwere UEs)
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Endpunkte												
LITESPARK 005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Verstopfung (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Schwindel (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (schwere UEs).</p> <p>c. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

**Anmerkungen zu Endpunkten**

*Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Die Symptomatik wurde mittels EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS erhoben. Beim FKSI-DRS (einer Subskala des FKSI-15) handelt es sich um einen validierten Fragebogen, welcher zur Erhebung von krankheitsbezogenen Symptomen von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom verwendet wird [14]. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen zu spezifischen Symptomen mit jeweils 5 vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. Beim FKSI-DRS-Gesamtscore bedeuten hohe Werte eine niedrige Symptombelastung und niedrige Werte eine hohe Symptombelastung.

Der pU legt in Modul 4A für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EORTC QLQ-C30: jeweils Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100)
- FKSI-DRS: Verschlechterung um  $\geq 6$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 36)
- EQ-5D VAS: Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100)

Die Responsekriterien des FKSI-DRS und des EQ-5D VAS waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Da die für die Auswertungen verwendeten Responsekriterien den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen spürbare Veränderung abbilden, entsprechen, werden die Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### ***Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen***

##### *Pneumonitis (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Pneumonitis (PT, schwere UEs) liegen für die relevante Teilpopulation im Dossier keine Daten vor. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zurückzuführen (der pU legt in Modul 4A entsprechend der Modulvorlage Auswertungen zu schweren UEs nach SOC und PT dar, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftreten). So waren in der Gesamtpopulation der Studie nur wenige Patientinnen und Patienten von einer schweren Pneumonitis betroffen (1 Patientin oder Patient im Interventionsarm bzw. 14 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FKS-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Hypoxie (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )	Anämie (PT, schwere UEs) <sup>a</sup>	Pneumonitis (PT, schwere UEs) <sup>a</sup>	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) <sup>a</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>	
LITESPARK 005	N	N	H <sup>c, d, e</sup>	H <sup>c, d, e</sup>	H <sup>c, d, e</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>c, d</sup>	H <sup>d</sup>	– <sup>g</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>c, d</sup>	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.                      b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Verstopfung (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Schwindel (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (schwere UEs).                      c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs für nicht schwere UEs                      d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen                      e. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebögen                      f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch                      g. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Instrumente EORTC QLQ-C30, FKS-DRS sowie EQ-5D VAS haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund hierfür ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Anteile fehlender Fragebögen vor. Diese verkürzten Beobachtungen haben vor allem potenziell informative Gründe, hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebögen an die Studienbehandlung bzw. Krankheitsprogression (siehe Tabelle 8).

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial aufgrund des unverblindeten Studiendesigns bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch hoch. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei den weiteren Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung (siehe Tabelle 8) gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Für die Patientinnen und Patienten in der Studie LITESPARK 005 wird davon ausgegangen, dass Everolimus eine geeignete individualisierte Therapieoption darstellt und die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation hinreichend umgesetzt ist (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie LITESPARK 005 in Abschnitt I 3.2). Allerdings lässt sich nicht ausschließen, dass für einen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasste Therapieoption besser geeignet gewesen wäre. Daher bleibt für die Ergebnisse der Studie unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Auf Basis der Studie LITESPARK 005 können somit unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Belzutifan mit Everolimus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt, Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>LITESPARK 005</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	188	21,8 [17,4; 25,8] 128 (68,1)	182	18,1 [14,2; 23,9] 125 (68,7)	0,94 [0,74; 1,21]; 0,650
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>b</sup> )					
Fatigue	178	1,9 [1,1; 2,1] 126 (70,8)	164	1,9 [1,0; 2,0] 124 (75,6)	0,80 [0,62; 1,03]; 0,086
Übelkeit und Erbrechen	178	11,9 [6,4; 26,0] 80 (44,9)	164	10,0 [3,7; 15,4] 66 (40,2)	0,89 [0,64; 1,25]; 0,510
Schmerzen	178	3,8 [2,1; 5,3] 105 (59,0)	164	2,8 [1,9; 3,0] 106 (64,6)	0,73 [0,55; 0,96]; 0,023
Dyspnoe	178	8,2 [3,7; 17,5] 87 (48,9)	164	3,7 [2,8; 7,9] 84 (51,2)	0,77 [0,57; 1,05]; 0,101
Schlaflosigkeit	178	11,1 [5,5; 24,8] 81 (45,5)	164	3,7 [2,8; 5,6] 87 (53,0)	0,64 [0,47; 0,87]; 0,005
Appetitverlust	178	17,4 [9,3; 27,6] 76 (42,7)	164	3,7 [2,8; 4,7] 88 (53,7)	0,51 [0,37; 0,70]; < 0,001
Verstopfung	178	15,7 [4,8; 24,9] 78 (43,8)	164	13,0 (9,0; 16,9) 59 (36,0)	1,14 [0,81; 1,61]; 0,443
Diarrhö	178	21,6 [8,2; n. b.] 59 (33,1)	164	5,6 [3,7; 13,8] 73 (44,5)	0,53 [0,37; 0,75]; < 0,001
Symptomatik (FKSI-DRS– Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup> )	179	27,2 [17,7; n. b.] 62 (34,6)	165	10,1 [7,5; 16,7] 60 (36,4)	0,66 [0,46; 0,95]; 0,027
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>d</sup> )	179	9,3 [7,4; 20,3] 86 (48,0)	164	10,2 [5,5; 16,6] 67 (40,9)	0,90 [0,65; 1,25]; 0,528
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	178	4,6 [2,8; 5,6] 114 (64,0)	164	2,8 [1,9; 4,5] 99 (60,4)	0,77 [0,59; 1,02]; 0,071
körperliche Funktion	178	4,8 [2,8; 11,1] 100 (56,2)	164	3,1 [2,6; 4,9] 100 (61,0)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,060

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Rollenfunktion	178	2,8 [1,9; 4,6] 114 (64,0)	164	1,9 [1,7; 2,8] 110 (67,1)	0,80 [0,61; 1,04]; 0,097
emotionale Funktion	178	6,4 [3,7; 15,7] 91 (51,1)	164	4,5 [2,8; 8,3] 80 (48,8)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,330
kognitive Funktion	178	2,8 [1,9; 4,2] 121 (68,0)	164	3,7 [2,8; 5,5] 87 (53,0)	1,13 [0,86; 1,50]; 0,371
soziale Funktion	178	4,8 [2,8; 12,0] 97 (54,5)	164	2,8 [1,9; 4,6] 98 (59,8)	0,76 [0,57; 1,00]; 0,054
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	186	0,4 [0,3; 0,5] <sup>f</sup> 185 (99,5)	177	0,3 [0,3; 0,4] <sup>f</sup> 175 (98,9)	–
SUEs	186	22,7 [13,5; n. b.] <sup>f</sup> 83 (44,6)	177	15,9 [11,8; 28,2] <sup>f</sup> 69 (39,0)	0,93 [0,67; 1,29]; 0,651
schwere UEs <sup>g</sup>	186	6,4 [3,7; 8,9] <sup>f</sup> 123 (66,1)	177	4,6 [3,4; 6,7] <sup>f</sup> 105 (59,3)	0,88 [0,67; 1,15]; 0,340
Abbruch wegen UEs	186	n. e. 13 (7,0)	177	31,4 [24,0; n. b.] <sup>f</sup> 25 (14,1)	0,35 [0,17; 0,70]; 0,003
Hypoxie (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 26 (14,0)	177	n. e. 1 (0,6)	22,33 [3,02; 165,09]; 0,002
Anämie (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	27,5 [16,5; n. b.] <sup>f</sup> 58 (31,2)	177	n. e. [15,7; n. b.] <sup>f</sup> 30 (16,9)	1,41 [0,90; 2,21]; 0,133
Pneumonitis (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>			keine geeigneten Daten		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 23 (12,4)	177	27,5 [14,4; n. b.] <sup>f</sup> 37 (20,9)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001
weitere spezifische UEs					
Verstopfung (PT, UEs)	186	n. e. 32 (17,2)	177	n. e. 10 (5,6)	2,86 [1,40; 5,85]; 0,004
Stomatitis (PT, UEs)	186	n. e. 5 (2,7)	177	n. e. [13,4; n. b.] <sup>f</sup> 65 (36,7)	0,05 [0,02; 0,13]; < 0,001
Fieber (PT, UEs)	186	n. e. 12 (6,5)	177	n. e. 22 (12,4)	0,38 [0,18; 0,78]; 0,008
Schwindel (PT, UEs)	186	n. e. [34,2; n. b.] <sup>f</sup> 30 (16,1)	177	n. e. 2 (1,1)	11,41 [2,70; 48,16]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	186	n. e. [25,3; n. b.] <sup>f</sup> 48 (25,8)	177	4,6 [1,7; n. b.] <sup>f</sup> 89 (50,3)	0,36 [0,25; 0,51]; < 0,001
Erschöpfung (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 1 (0,5)	177	n. e. 10 (5,6)	0,07 [0,01; 0,53]; 0,010
Hyperglykaemie (PT, schwere UEs) <sup>g</sup>	186	n. e. 3 (1,6)	177	n. e. 11 (6,2)	0,17 [0,04; 0,64]; 0,009

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate; zweiseitiger p-Wert: Wald-Test  
 b. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
 c. Eine Abnahme des Scores FKSI-DRS um  $\geq 6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 36).  
 d. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
 e. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).  
 f. eigene Berechnung: Umrechnung von Wochen in Monate  
 g. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality Of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

*EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)*

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skalen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

Für die Skala Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *FKSI-DRS*

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem FKSI-DRS zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Das Ausmaß des Effekts für diese nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptomatik (siehe Abschnitt I 5.1) ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)*

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Skala körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal IMDC-Risikokategorie vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten mit einer schlechten IMDC-Risikokategorie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten mit einer guten oder intermediären IMDC-Risikokategorien ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für die Skala soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Everolimus. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

#### *Hypoxie (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Hypoxie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

#### *Anämie (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Pneumonitis (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Pneumonitis (PT, schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

#### *Weitere spezifische UEs – Verstopfung (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Schwindel (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (PT, schwere UEs)*

Für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Fieber (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erschöpfung (PT, schwere UEs) und Hyperglykaemie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

Für die Endpunkte Verstopfung (PT, UEs) und Schwindel (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus.

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- IMDC-Risikokategorie (gut vs. intermediär vs. schlecht)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>LITESPARK 005</b>						
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Schmerzen – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>b</sup>)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	113	3,8 [1,9; 5,3] 69 (61,1)	89	3,7 [2,8; 7,3] 51 (57,3)	1,04 [0,72; 1,49]	0,849
≥ 65 Jahre	65	2,8 [1,9; 20,3] 36 (55,4)	75	1,9 [1,0; 1,9] 55 (73,3)	0,41 [0,26; 0,63]	< 0,001
					Interaktion:	0,001 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>d</sup>)</b>						
IMDC-Risikokategorie						
gut	41	11,1 [2,8; 20,3] 22 (53,7)	39	2,8 [1,9; 16,6] 21 (53,8)	0,71 [0,39; 1,31]	0,276
intermediär	115	2,8 [1,9; 7,4] 73 (63,5)	106	3,5 [2,1; 5,5] 66 (62,3)	0,92 [0,66; 1,30]	0,640
schlecht	22	n. e. [3,7; n. b.] 5 (22,7)	19	3,1 [1,0; 12,5] 13 (68,4)	0,22 [0,07; 0,62]	0,004
					Interaktion:	0,036 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>d</sup>)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	113	2,9 [1,9; 8,4] 62 (54,9)	89	2,8 [1,9; 12,5] 50 (56,2)	0,98 [0,67; 1,43]	0,923
≥ 65 Jahre	65	8,3 [2,8; 16,9] 35 (53,8)	75	2,7 [1,8; 3,9] 48 (64,0)	0,46 [0,29; 0,73]	0,001
					Interaktion:	0,050 <sup>c,e</sup>
<b>Abbruch wegen UEs</b>						
Alter						
< 65 Jahre	120	n. e. 9 (7,5)	97	31,4 [n. b.] <sup>f</sup> 7 (7,2)	0,66 [0,23; 1,87]	0,435
≥ 65 Jahre	66	n. e. 4 (6,1)	80	n. e. [24,0; n. b.] <sup>f</sup> 18 (22,5)	0,21 [0,07; 0,63]	0,005
					Interaktion:	0,033 <sup>c</sup>

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Studie	Belzutifan		Everolimus		Belzutifan vs. Everolimus	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
Endpunkt Merkmal Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate; zweiseitiger p-Wert: Wald-Test b. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$ f. eigene Berechnung  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FCSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

## Morbidity

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

#### Schmerzen

Für die Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

### *Körperliche Funktion*

Für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal IMDC-Risikokategorie vor.

Für Patientinnen und Patienten mit einer schlechten IMDC-Risikokategorie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten mit einer guten oder intermediären IMDC-Risikokategorien zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Soziale Funktion*

Für die Skala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus für diese Patientengruppe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

##### ***Symptomatik***

*EORTC QLQ-C30 (Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö) und FKSI-DRS*

Für die Skalen Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 sowie für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels FKSI-DRS, liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

##### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen im Dossier weder für die relevante Teilpopulation noch für die Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter Informationen zum Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse vor. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Belzutifan vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	21,8 vs. 18,1 Monate HR: 0,94 [0,74; 1,21]; p = 0,650	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	1,9 vs. 1,9 Monate HR: 0,80 [0,62; 1,03]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	11,9 vs. 10,0 Monate HR: 0,89 [0,64; 1,25]; p = 0,510	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen		
Alter < 65 Jahre	3,8 vs. 3,7 Monate HR: 1,04 [0,72; 1,49]; p = 0,849	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	2,8 vs. 1,9 Monate HR: 0,41 [0,26; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	8,2 vs. 3,7 Monate HR: 0,77 [0,57; 1,05]; p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	11,1 vs. 3,7 Monate HR: 0,64 [0,47; 0,87]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Appetitverlust	17,4 vs. 3,7 Monate HR: 0,51 [0,37; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Belzutifan vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Verstopfung	15,7 vs. 13,0 Monate HR: 1,14 [0,81; 1,61]; p = 0,443	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	21,6 vs. 5,6 Monate HR: 0,53 [0,37; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (FKSI-DRS–Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	27,2 vs. 10,1 Monate HR: 0,66 [0,46; 0,95]; p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	9,3 vs. 10,2 Monate HR: 0,90 [0,65; 1,25]; p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	4,6 vs. 2,8 Monate HR: 0,77 [0,59; 1,02]; p = 0,071	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
IMDC		
gut	11,1 vs. 2,8 Monate HR: 0,71 [0,39; 1,31]; p = 0,276	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
intermediär	2,8 vs. 3,5 Monate HR: 0,92 [0,66; 1,30]; p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schlecht	n. e. vs. 3,1 Monate HR: 0,22 [0,07; 0,62]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rollenfunktion	2,8 vs. 1,9 Monate HR: 0,80 [0,61; 1,04]; p = 0,097	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Belzutifan vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
emotionale Funktion	6,4 vs. 4,5 Monate HR: 0,86 [0,63; 1,17]; p = 0,330	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,8 vs. 3,7 Monate HR: 1,13 [0,86; 1,50]; p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	2,9 vs. 2,8 Monate HR: 0,98 [0,67; 1,43]; p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	8,3. vs. 2,7 Monate HR: 0,46 [0,29; 0,73]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	22,7 vs. 15,9 Monate HR: 0,93 [0,67; 1,29]; p = 0,651	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	6,4 vs. 4,6 Monate HR: 0,88 [0,67; 1,15]; p = 0,340	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. 31,4 Monate HR: 0,66 [0,23; 1,87]; p = 0,435	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,21 [0,07; 0,63]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Belzutifan vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Hypoxie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 22,33 [3,02; 165,09]; HR: 0,04 [0,01; 0,33] <sup>d</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs)	27,5 Monate vs. n. e. HR: 1,41 [0,90; 2,21]; p = 0,133	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis (schwere UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. 27,5 Monate HR: 0,38 [0,22; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Verstopfung (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,86 [1,40; 5,85]; HR: 0,35 [0,17; 0,71] <sup>d</sup> ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,05 [0,02; 0,13]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,18; 0,78]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwindel (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 11,41 [2,70; 48,16]; HR: 0,09 [0,02; 0,37] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belzutifan vs. Everolimus (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Belzutifan vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	n. e. vs. 4,6 Monate HR: 0,36 [0,25; 0,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erschöpfung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,07 [0,01; 0,53]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hyperglykaemie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,04; 0,64]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt                      b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)                      c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig                      d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FKS-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerzen                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▫ Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▫ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliche Funktion:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ IMDC (schlecht): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▪ soziale Funktion                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erschöpfung (schwere UEs), Hyperglykaemie (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> <li>▪ Stomatitis (UEs), Fieber (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verstopfung (UEs), Schwindel (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Es liegen keine geeigneten Daten zum Endpunkt Pneumonitis (PT, schwere UEs) vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Studie LITESPARK 005 lediglich Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie Vergleichstherapie darstellt (siehe

Abschnitt 13.2). Für Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen keine Daten vor.

### **Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt**

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Merkmale Alter und IMDC-Risikokategorie stellen für verschiedene Endpunkte Effektmodifikatoren dar. Aufgrund der Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter sowohl für einzelne Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als auch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt nach Altersgruppen abgeleitet:

#### ***Patientinnen und Patienten $\geq$ 65 Jahre***

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich für mehrere Skalen der Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von überwiegend beträchtlichem Ausmaß. Weitere positive Effekte ergeben sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei mehreren spezifischen UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien jeweils mit beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre ergeben sich darüber hinaus jeweils Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Skala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 und beim Endpunkt Abbruch wegen UEs. Zudem zeigt sich für diese Patientengruppe bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine Skala (soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen negative Effekte zu spezifischen UEs in der Kategorie Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit unterschiedlichem, teilweise erheblichem Ausmaß. Insgesamt wird nicht davon ausgegangen, dass die negativen Effekte die teilweise erheblichen Effekte bei Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### ***Patientinnen und Patienten $<$ 65 Jahre***

Analog zu den Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre zeigen sich für die Patientinnen und Patienten  $<$  65 Jahre ebenfalls eine Reihe von positiven Effekten für mehrere Skalen des

Endpunkts Symptomatik (EORTC QLQ-C30) sowie für einige spezifische UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergeben sich jedoch keine Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Abbruch wegen UEs. Demgegenüber stehen negative Effekte zu spezifischen UEs unterschiedlicher Schweregradkategorien und mit teilweise erheblichem Ausmaß.

Insgesamt ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt**

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist, und für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt, liegen aus der Studie LITESPARK 005 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Tabelle 19 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Belzutifan.

Tabelle 19: Belzutifan– Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist	individualisierte Therapie <sup>c, d, e</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axitinib,</li> <li>▪ Cabozantinib,</li> <li>▪ Everolimus,</li> <li>▪ Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und</li> <li>▪ Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt<sup>f</sup>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> <li>▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> </ul> </li> <li>▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>f. In die Studie LITESPARK 005 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status &lt; 70 % übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets ableitet, unabhängig vom Alter und der Eignung von Everolimus als individualisierte Therapie.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Merck Sharp & Dohme. 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; NCT04195750; Interim Clinical Study Report 1 [unveröffentlicht]. 2023.
3. Merck Sharp & Dohme. 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; NCT04195750; Interim Clinical Study Report 2 [unveröffentlicht]. 2023.
4. Merck Sharp & Dohme. 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; NCT04195750; Statistical Report [unveröffentlicht]. 2024.
5. Merck Sharp & Dohme. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506635-15-00>.
6. Merck Sharp & Dohme. A Study of Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-005) [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195750>.
7. Merck Sharp & Dohme. 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 [online]. [Zugriff: 29.04.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003444-72](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003444-72).
8. Choueiri TK, Powles T, Peltola K et al. Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2024; 391(8): 710-721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313906>.
9. Merck Sharp & Dohme. WELIREG [online]. 02.2025 [Zugriff: 31.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Novartis Pharma. Afinitor [online]. 06.2022 [Zugriff: 31.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL [online]. 2024. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_5/L\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/L_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf).
12. Powles T, Albiges L, Bex A et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.537>.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>.
14. Cella D, Gershon R, Lai JS et al. The future of outcomes measurement: item banking, tailored short-forms, and computerized adaptive assessment. Qual Life Res 2007; 16 (Suppl 1): 133-141. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9204-6>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

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

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

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

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang B.1 Mortalität

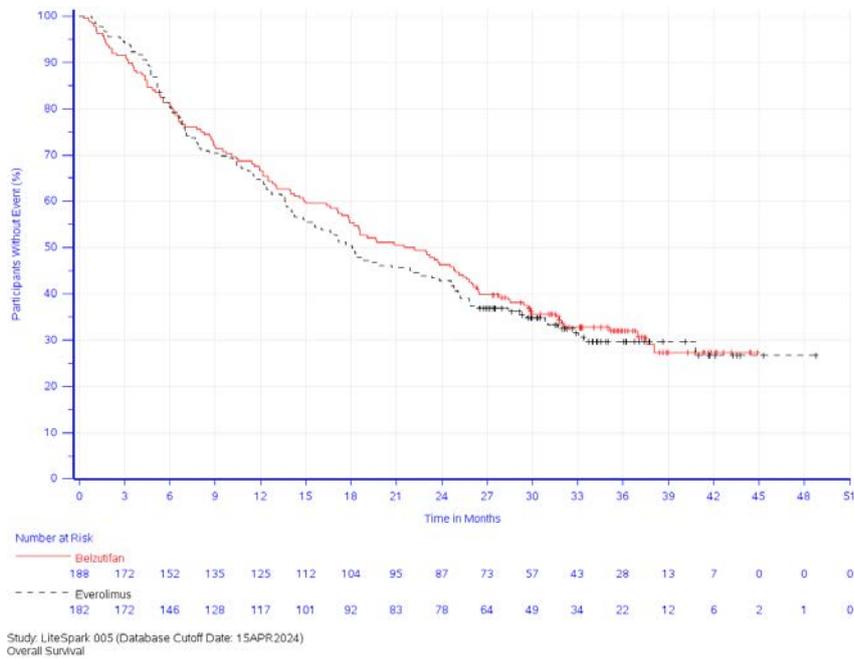


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie LITESPARK 005

## I Anhang B.2 Morbidität

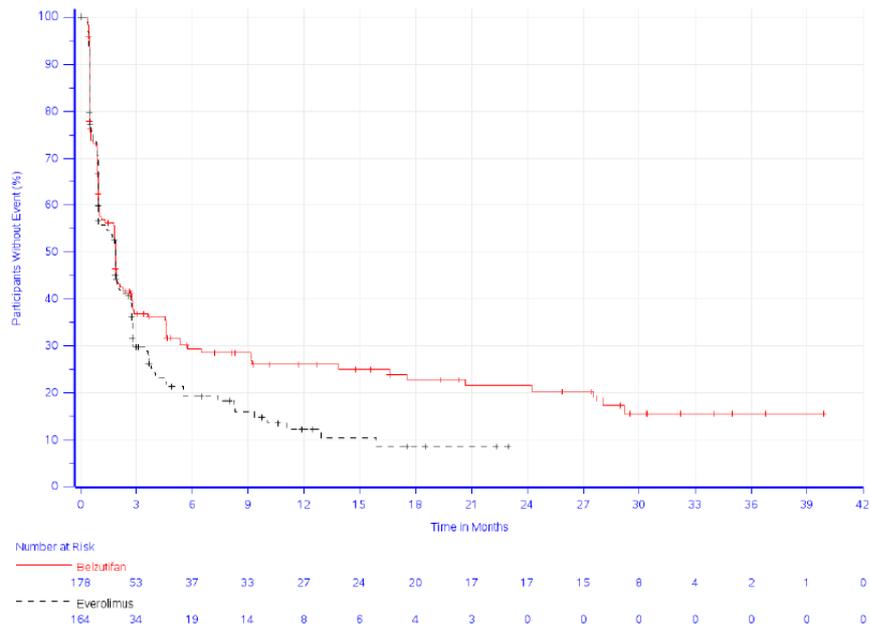


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

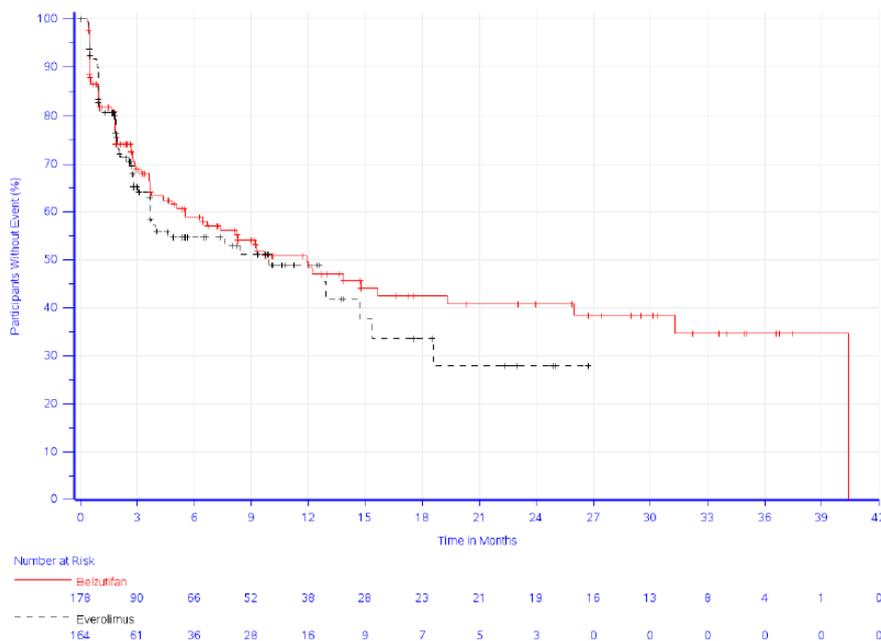


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

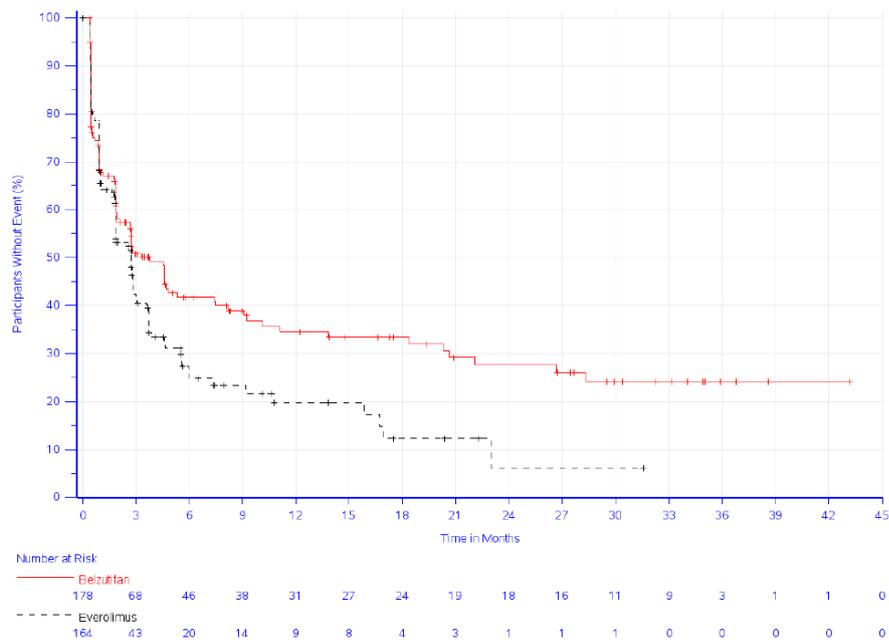


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

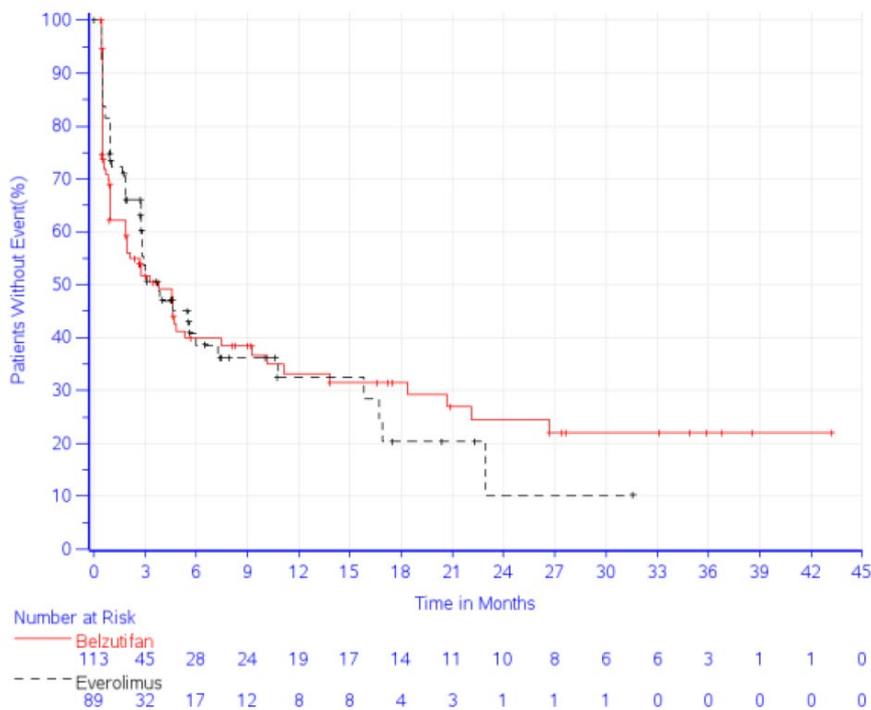


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre, Studie LITESPARK 005

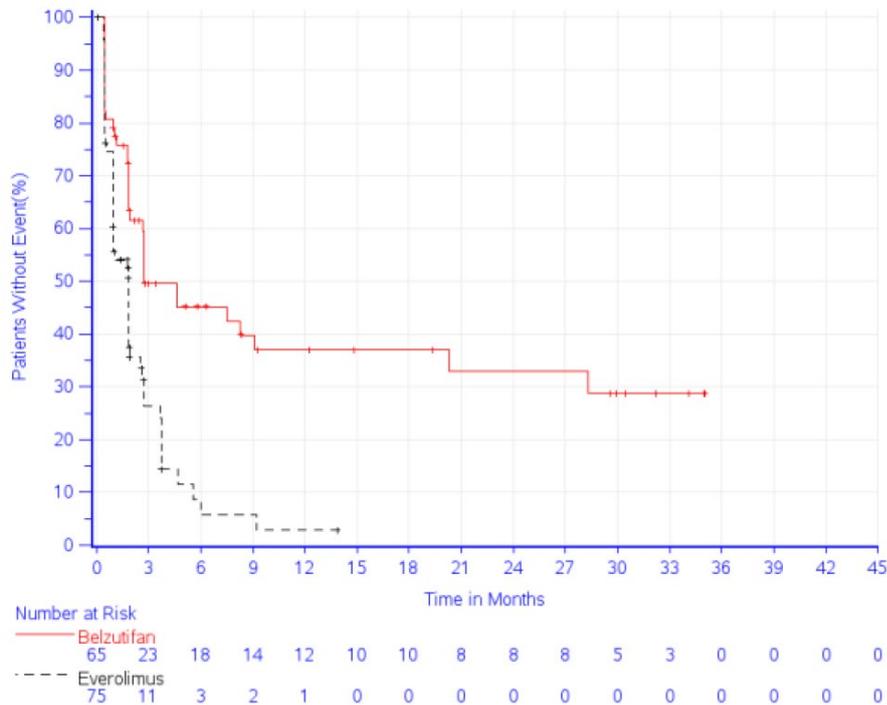


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre, Studie LITESPARK 005

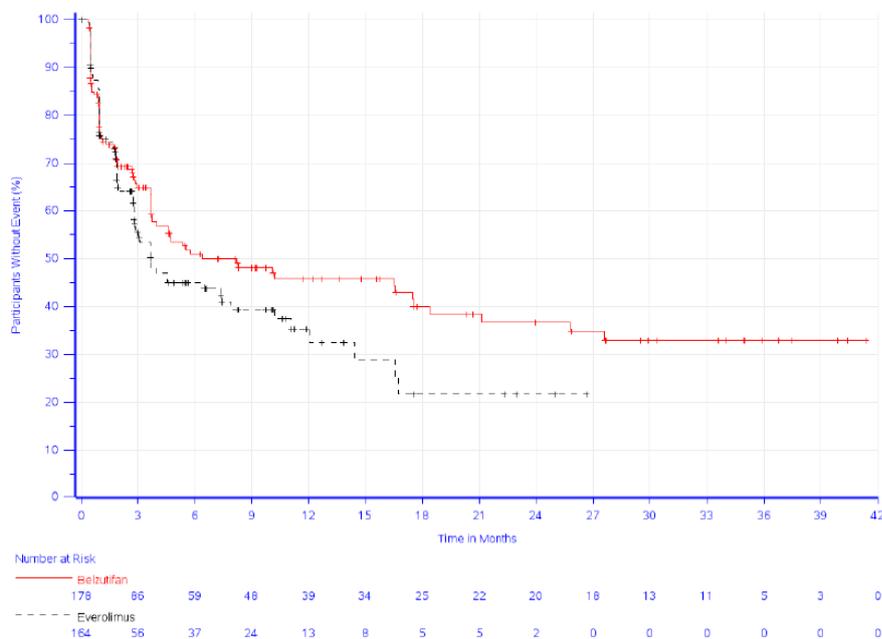


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

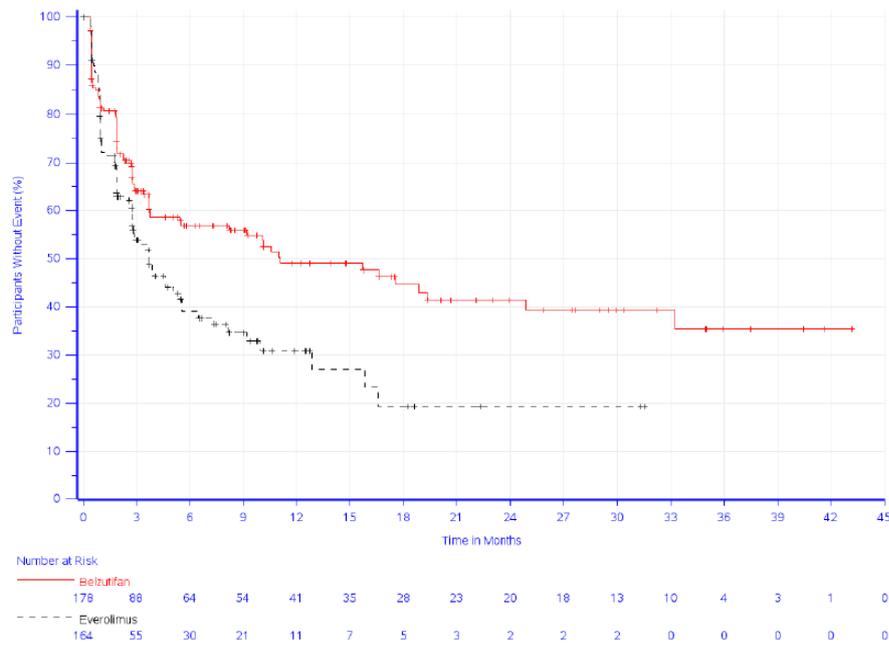


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

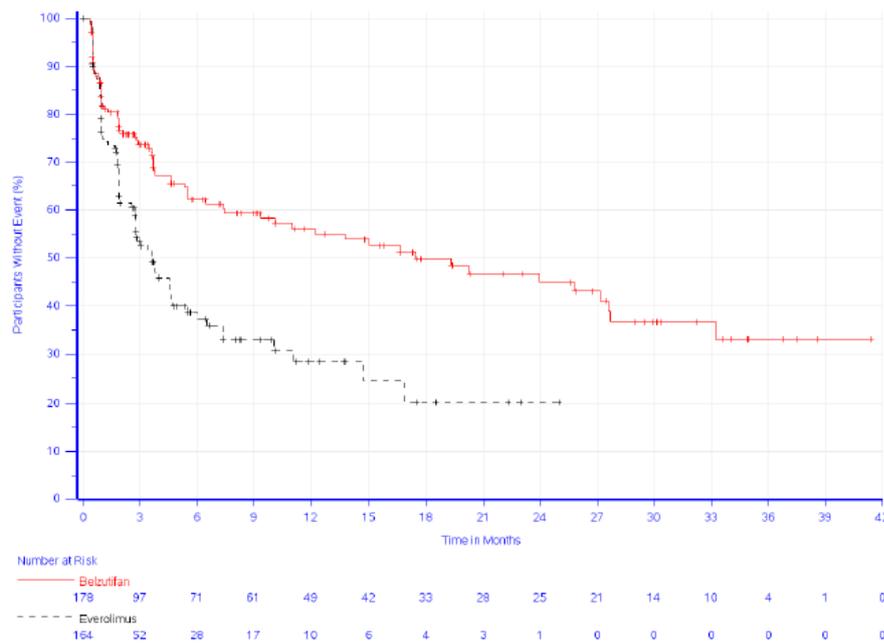


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

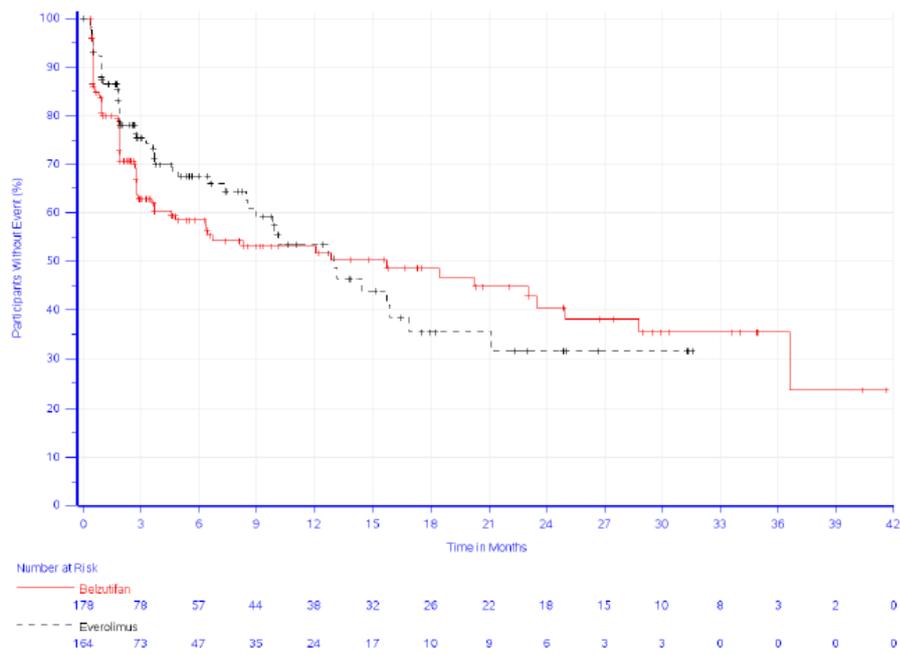


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

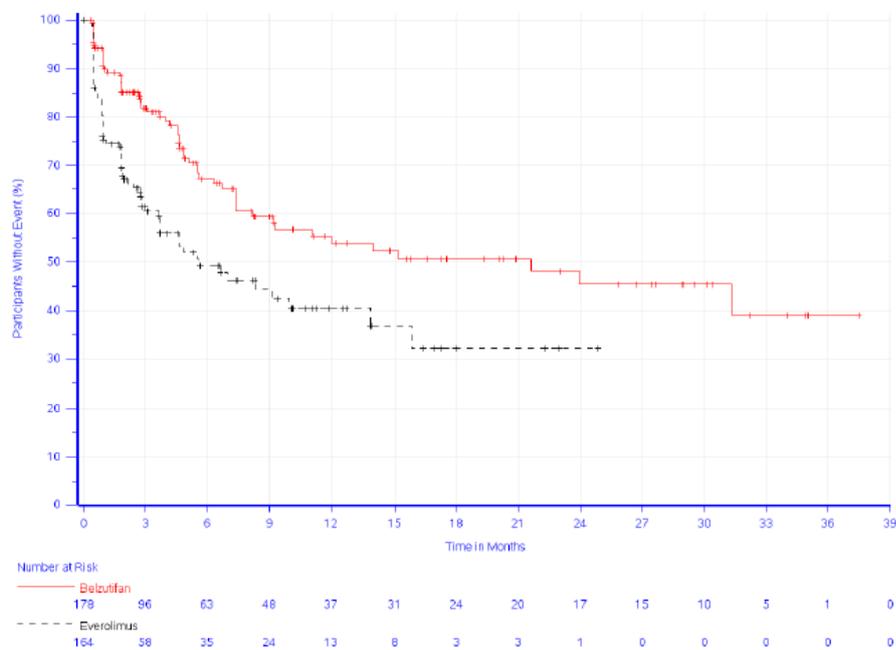


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

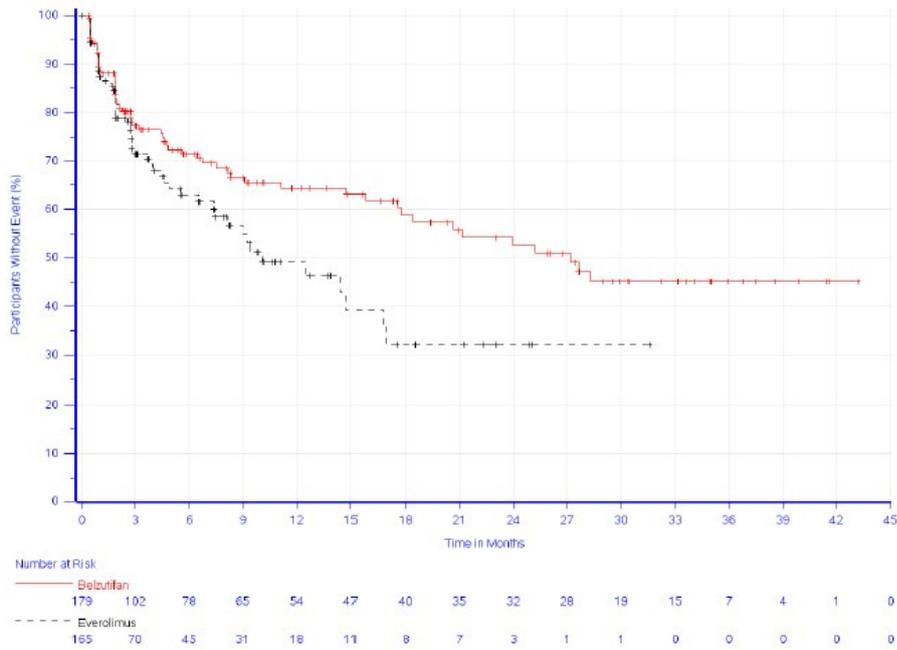


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 6$  Punkte), Studie LITESPARK 005

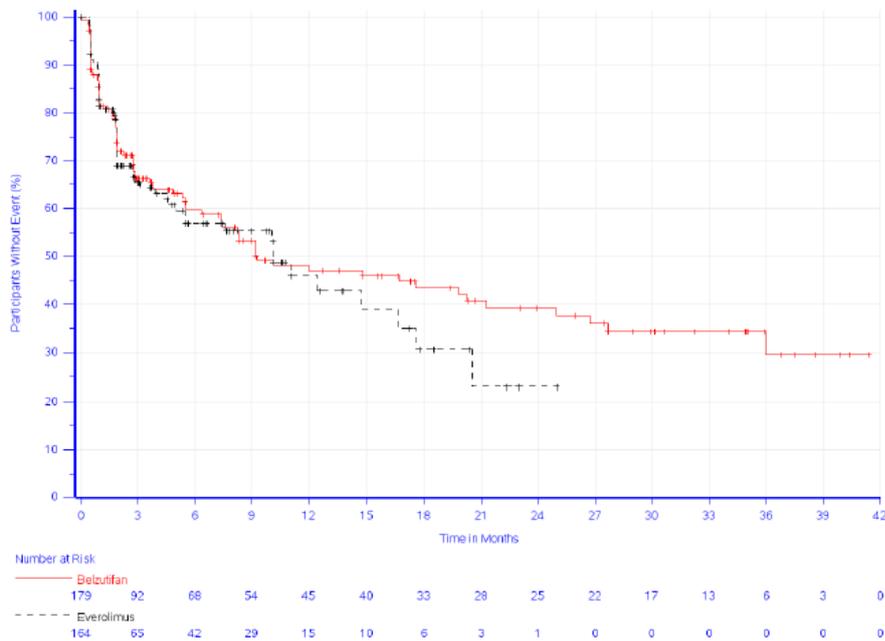


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte), Studie LITESPARK 005

### I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

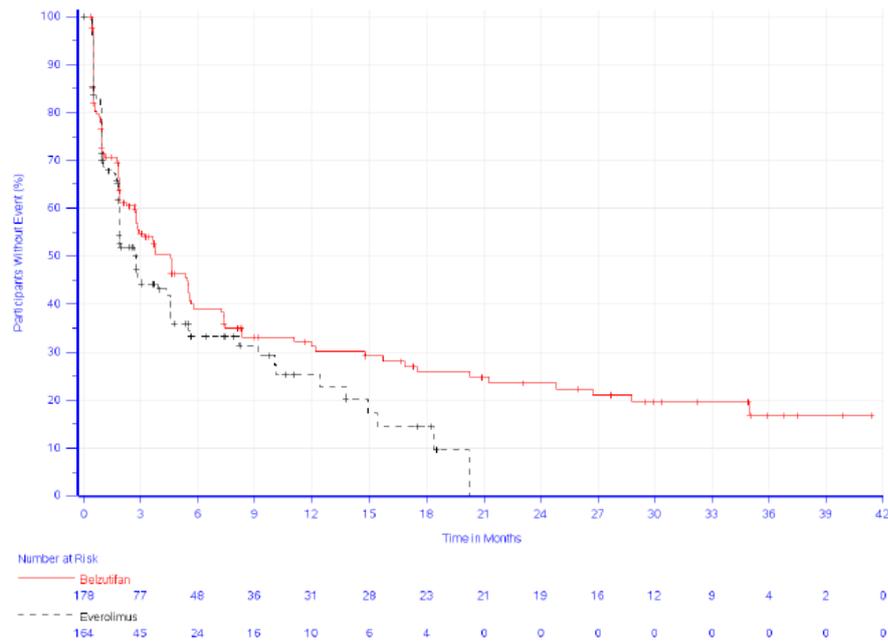


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

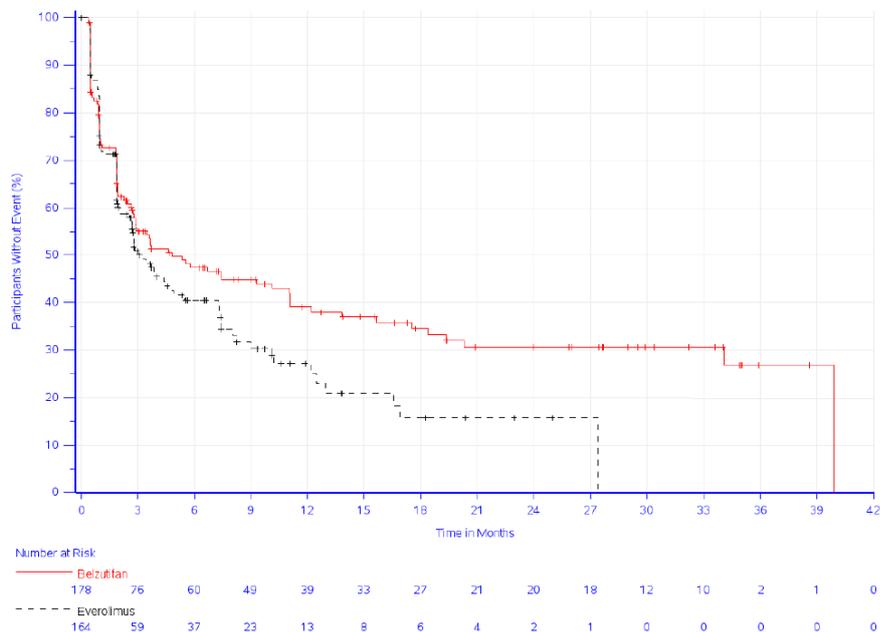


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

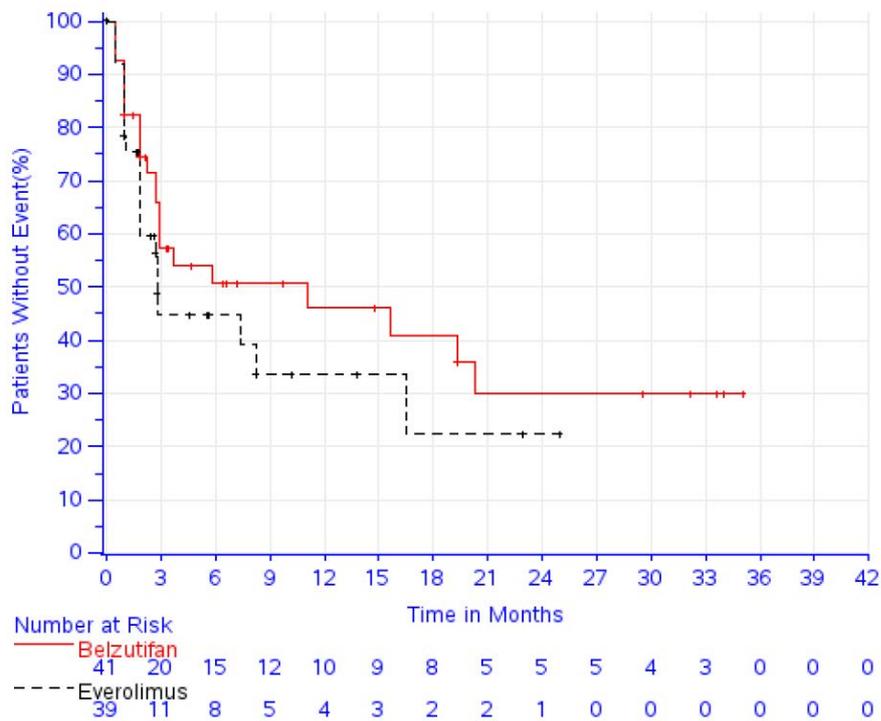


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit guter IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005

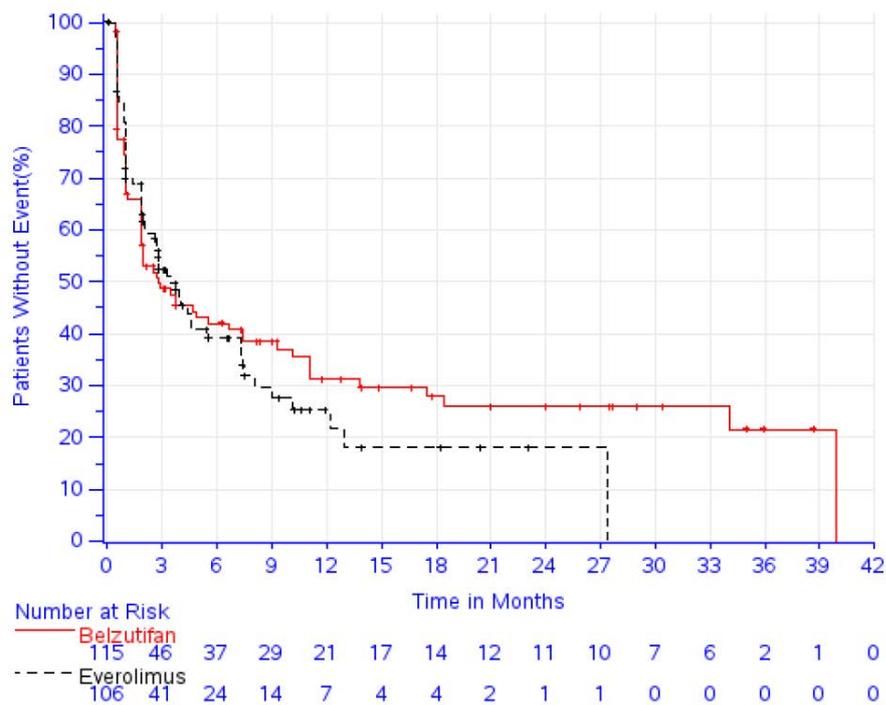


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit intermediärer IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005

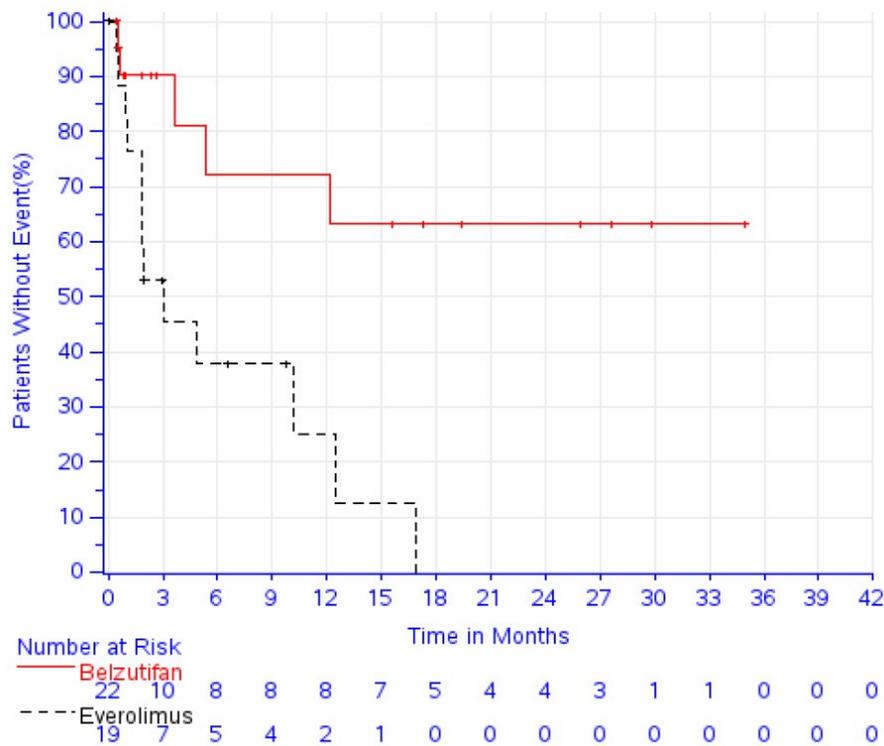


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten mit schlechter IMDC-Risikokategorie, Studie LITESPARK 005

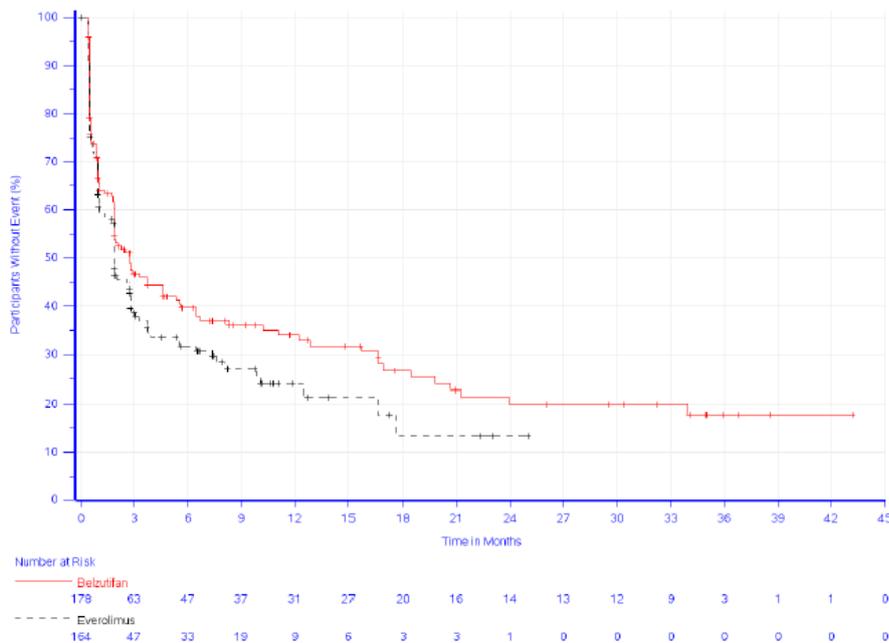


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

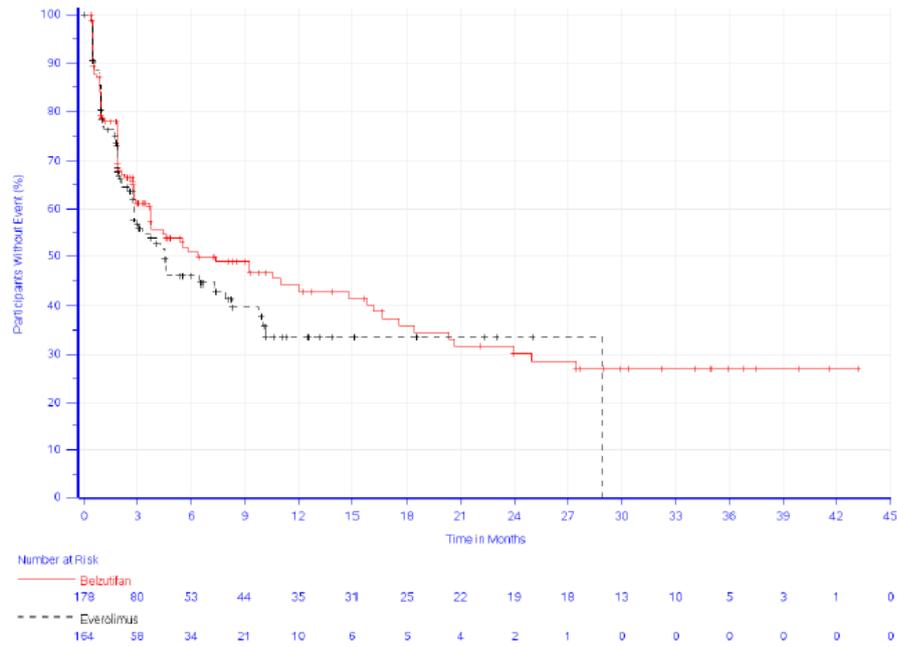


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

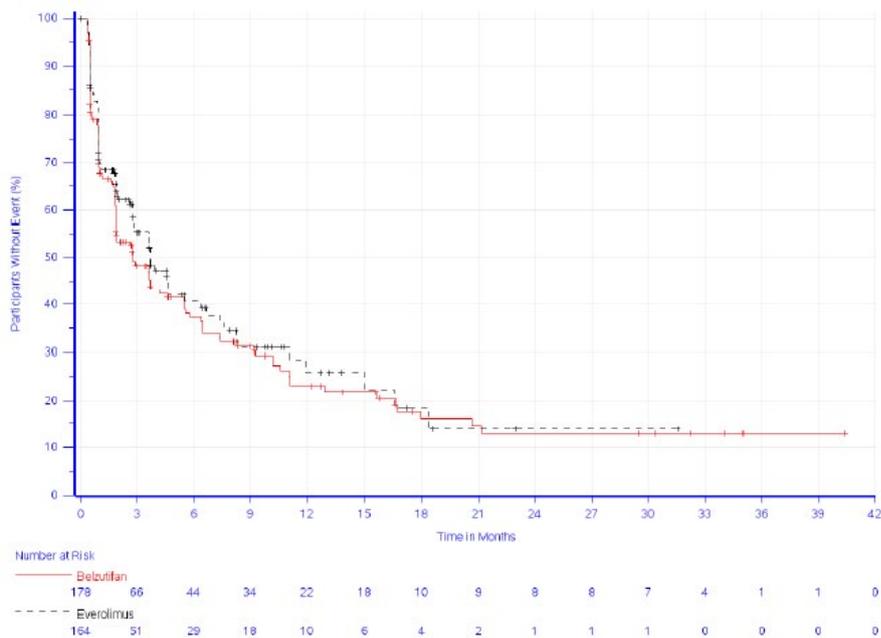


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

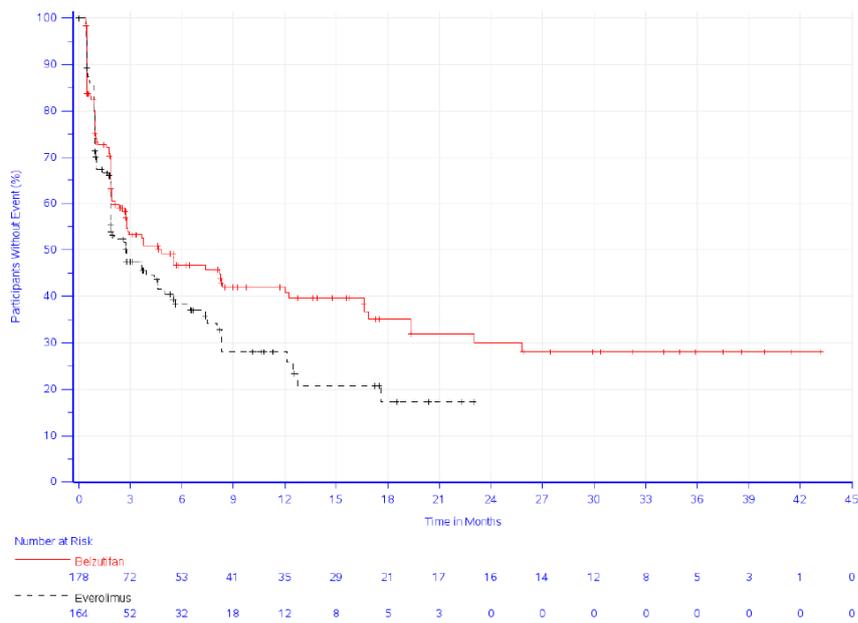


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte), Studie LITESPARK 005

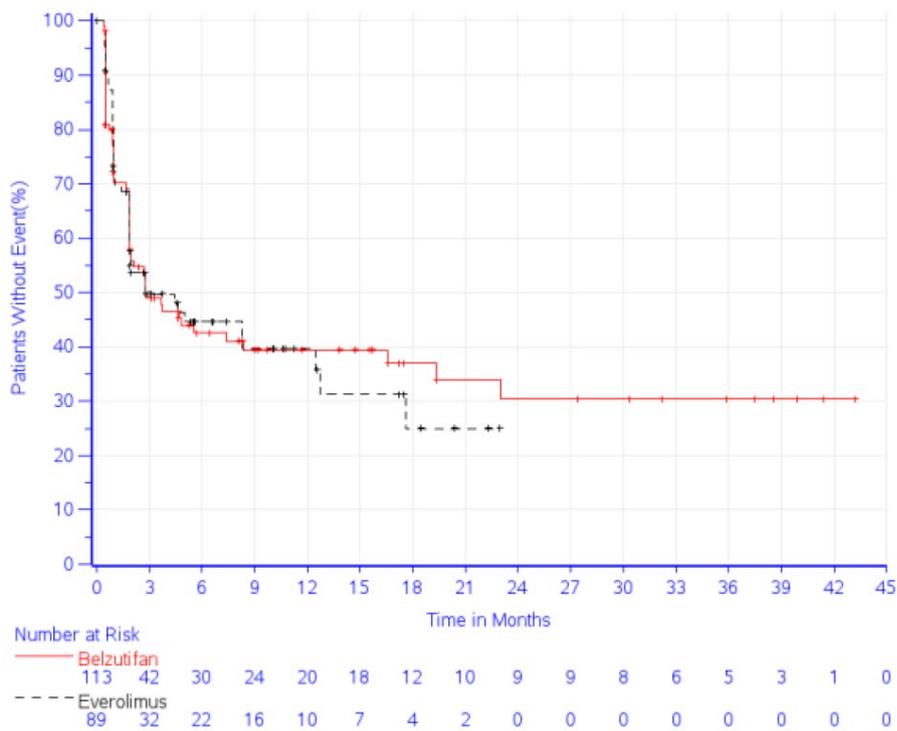


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten  $> 65$  Jahre, Studie LITESPARK 005

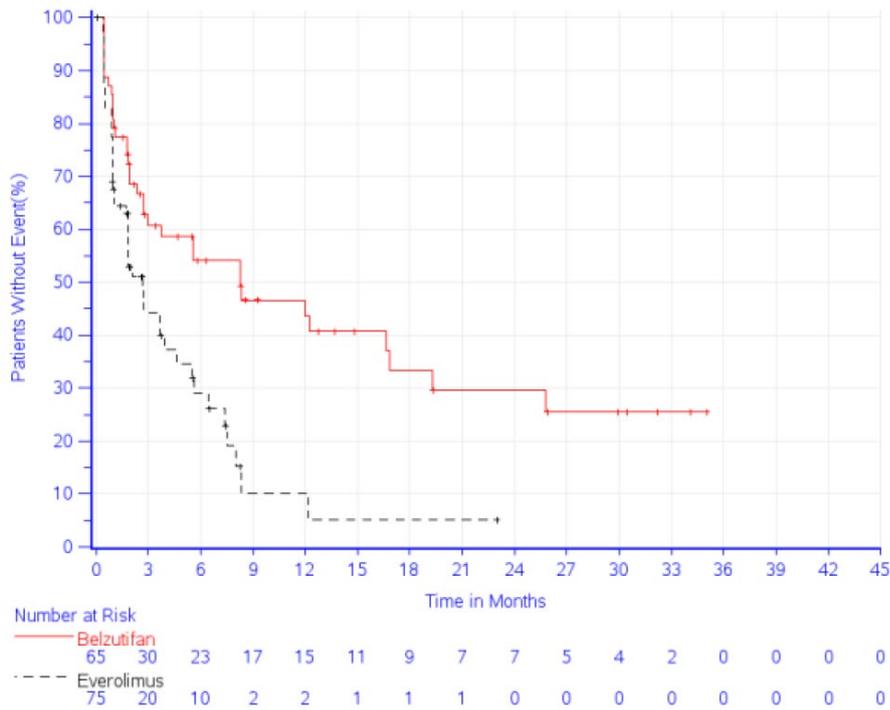


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte) bei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre, Studie LITESPARK 005

### I Anhang B.4 Nebenwirkungen

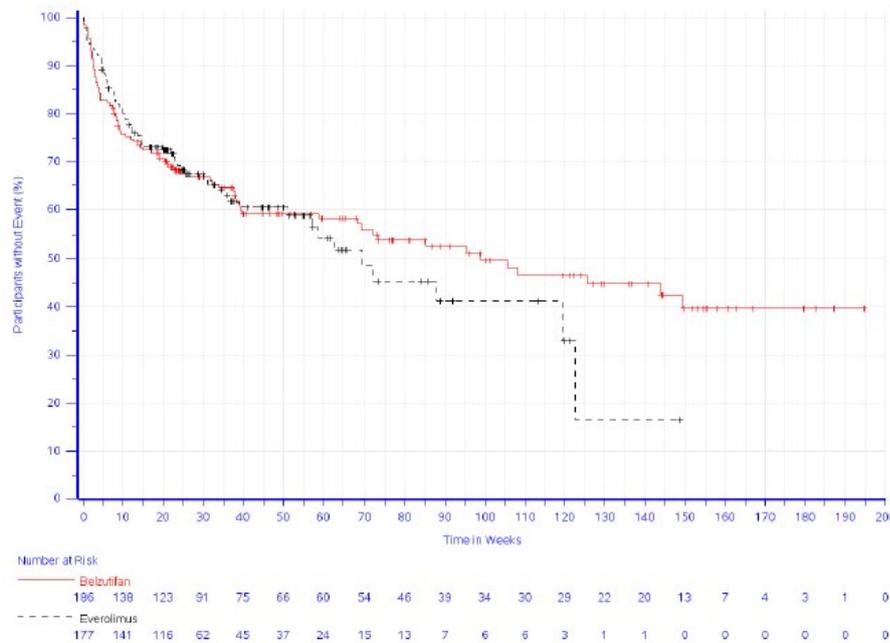


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie LITESPARK 005

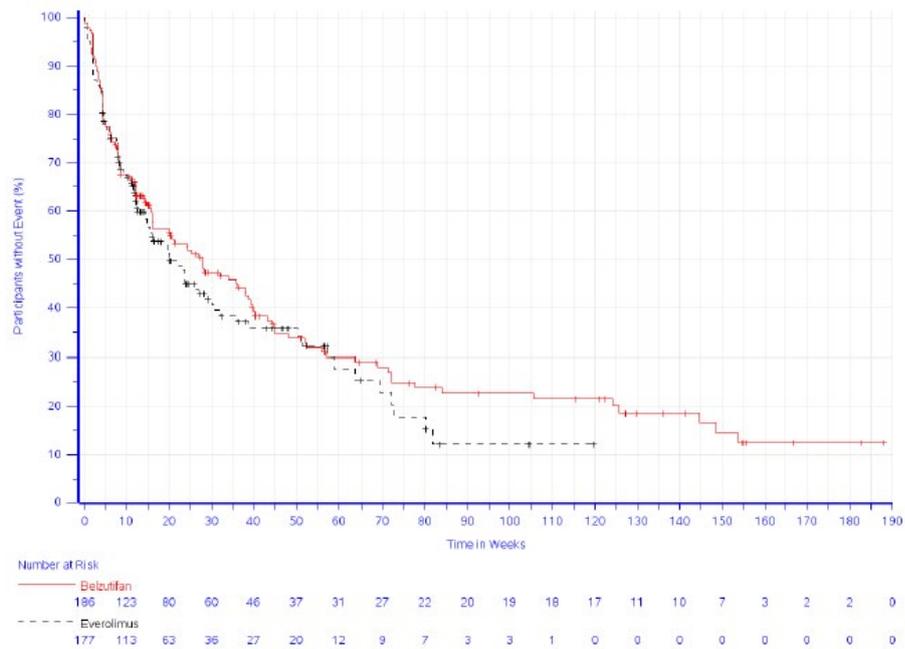


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie LITESPARK 005

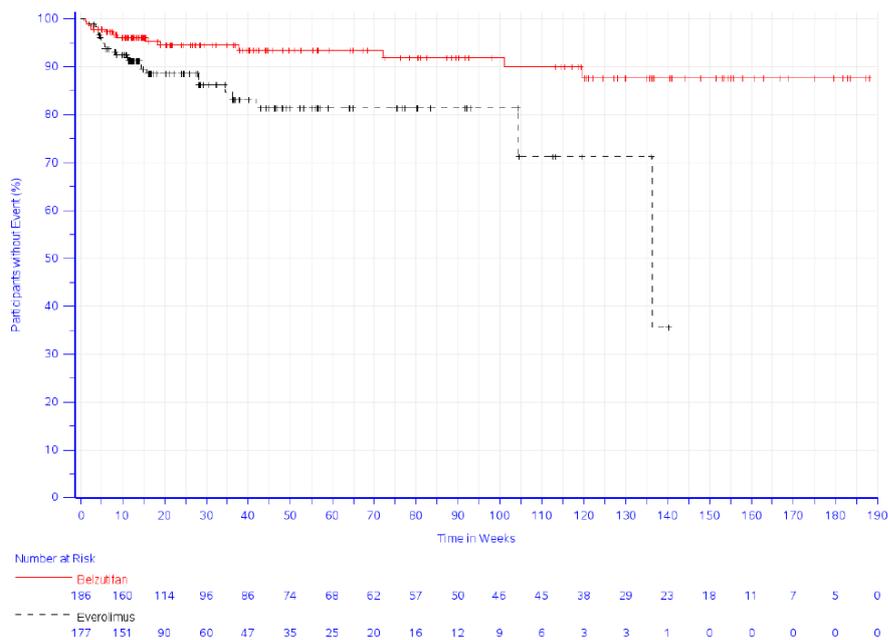


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie LITESPARK 005

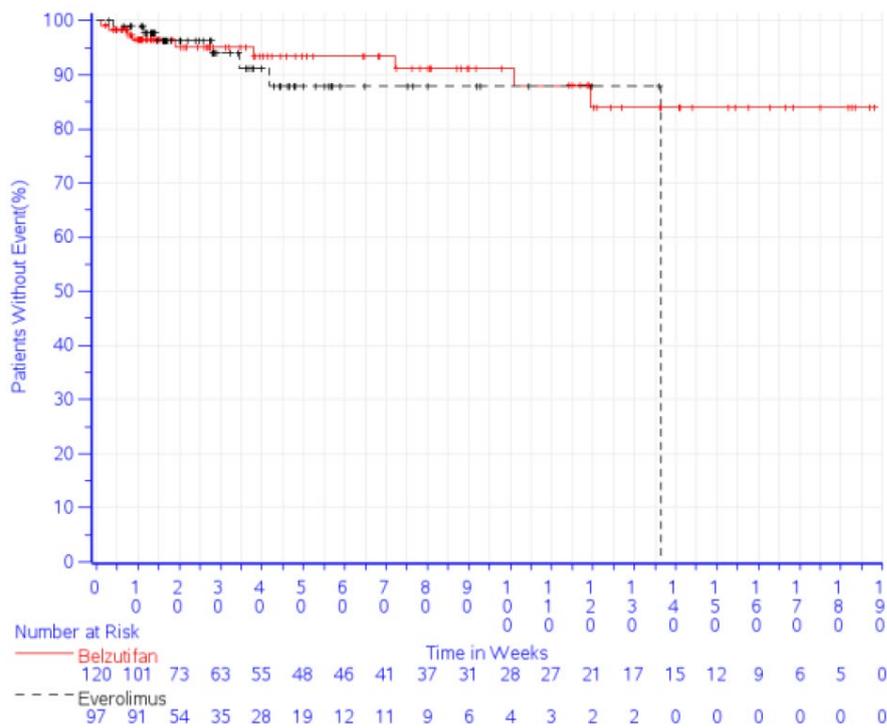


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre, Studie LITESPARK 005

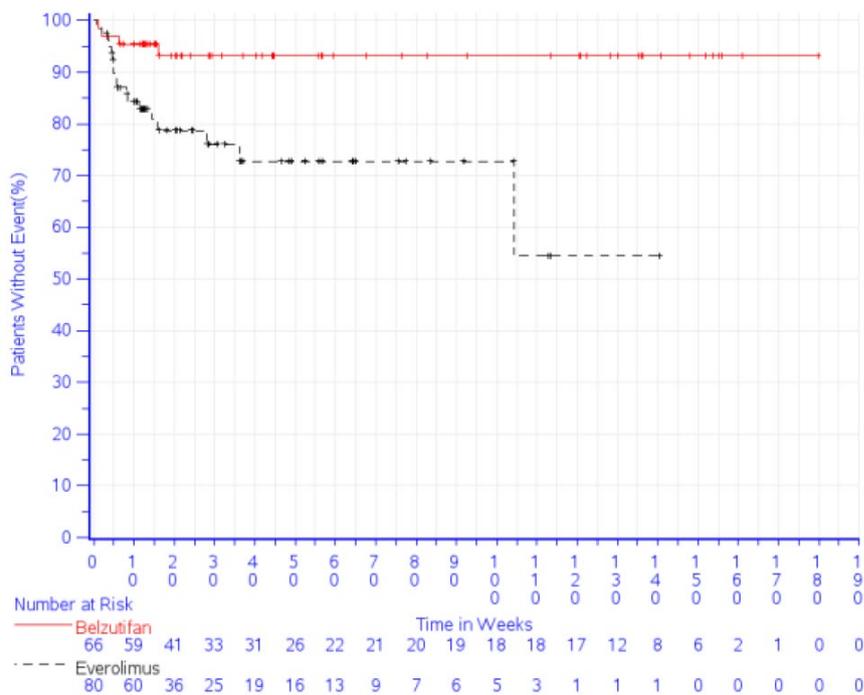


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre, Studie LITESPARK 005

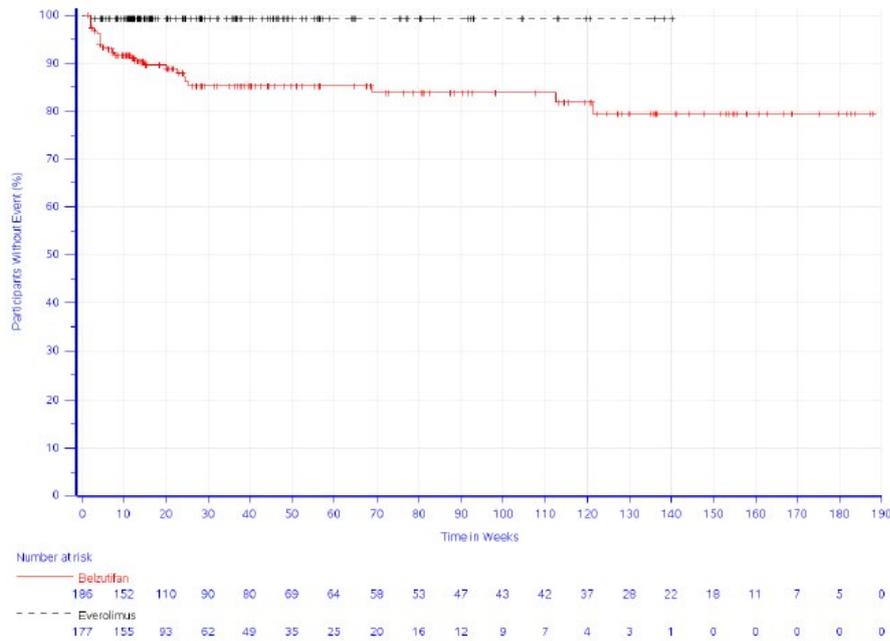


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypoxie (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005

Für den Endpunkt Anämie (PT, schweres UE) liegen in Modul 4A des pU keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

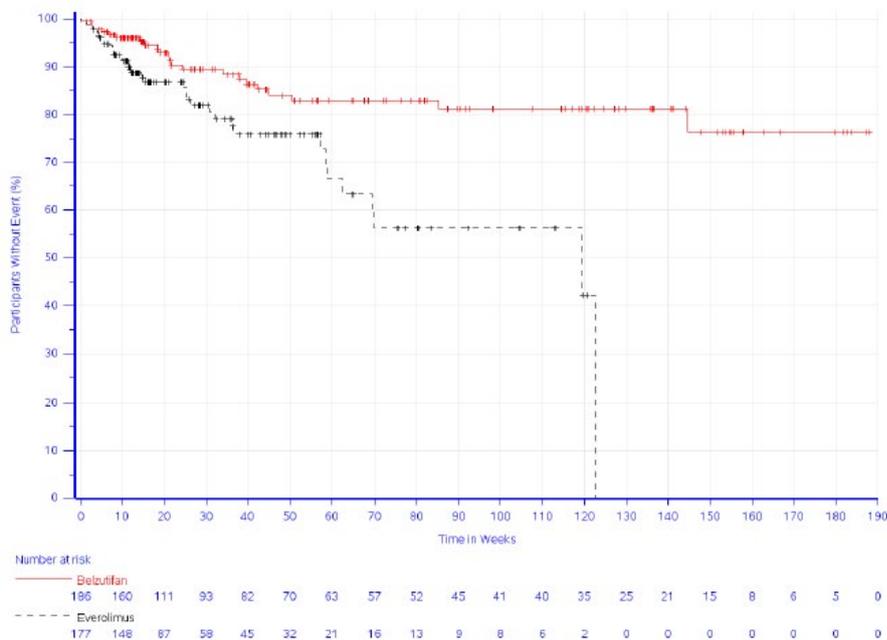


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie LITESPARK 005

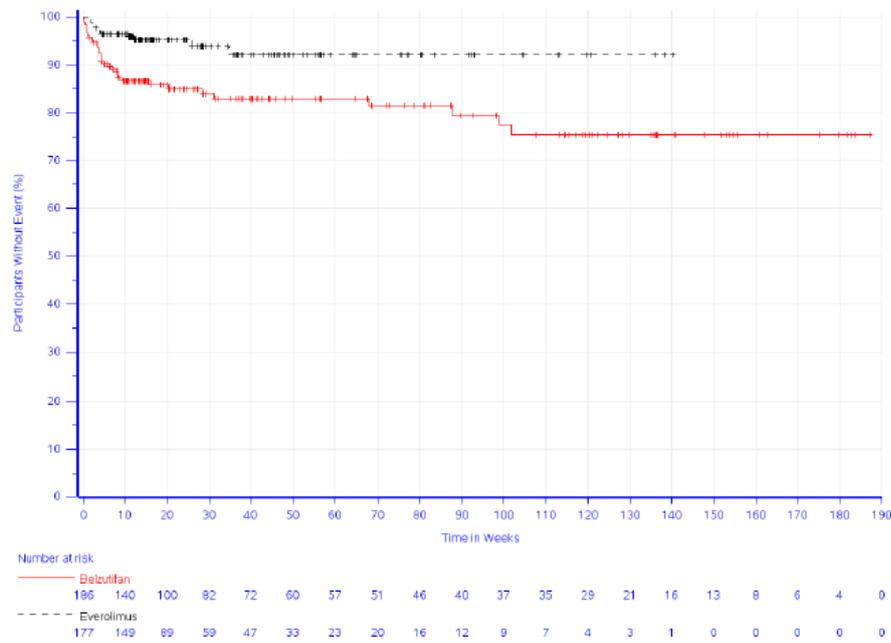


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (PT, UEs), Studie LITESPARK 005

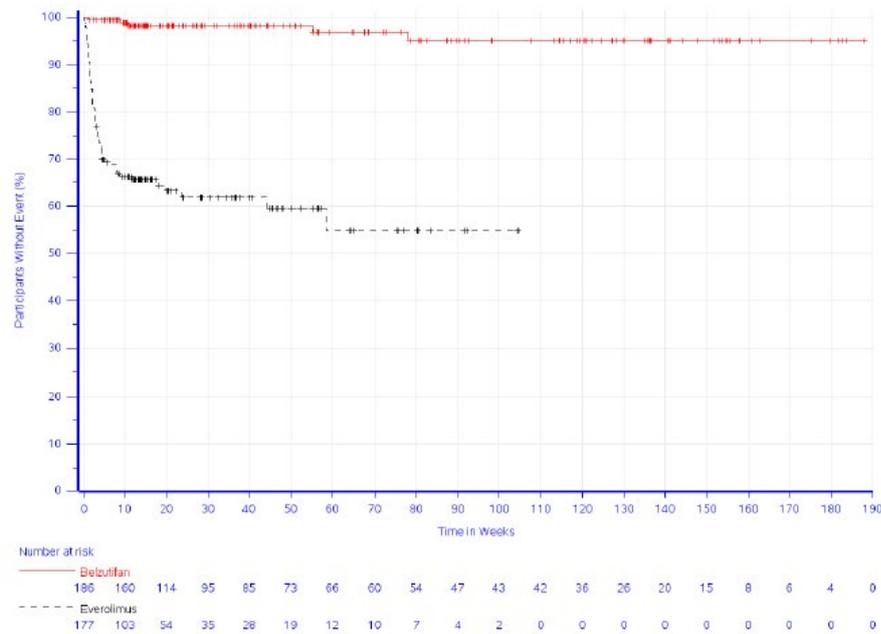


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie LITESPARK 005

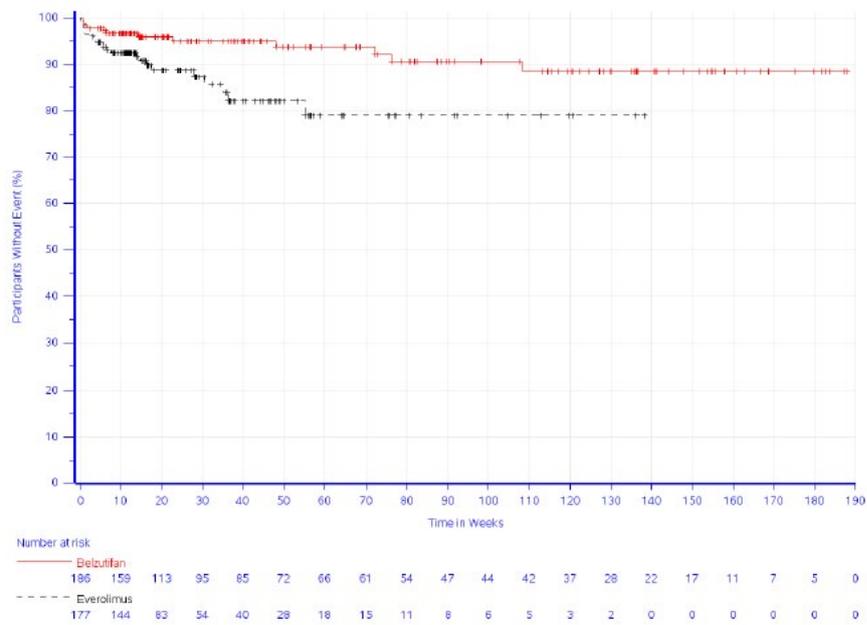


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UEs), Studie LITESPARK 005

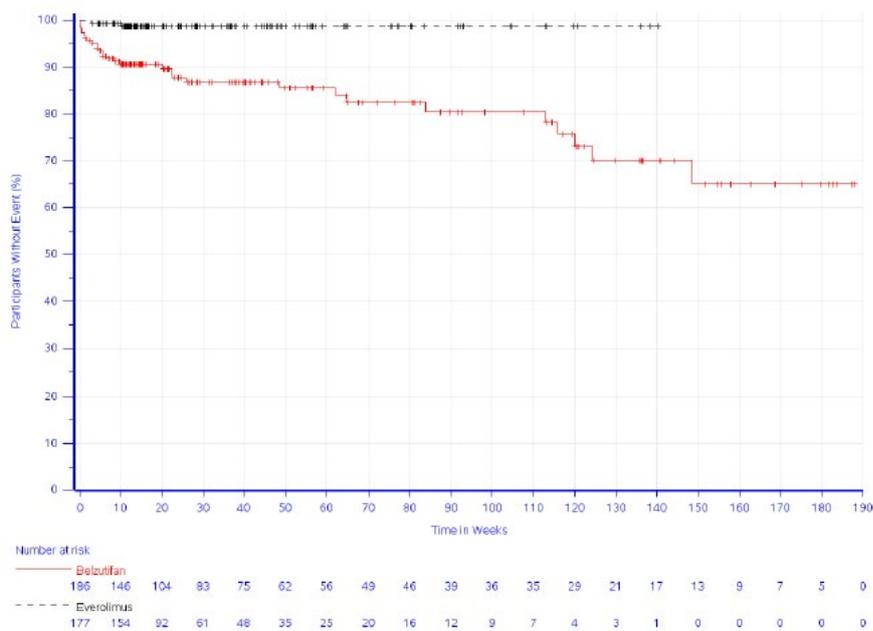


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwindel (PT, UEs), Studie LITESPARK 005

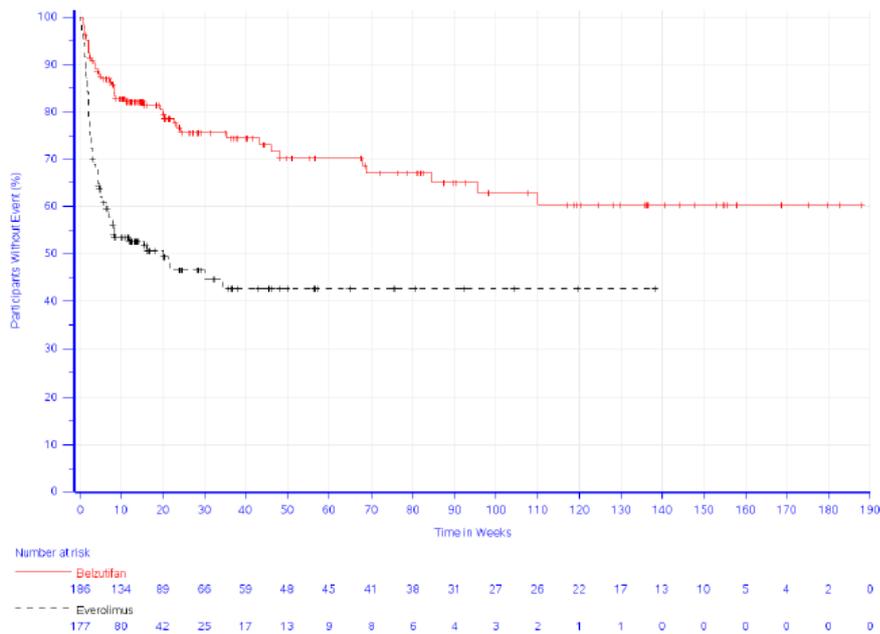


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie LITESPARK 005



Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005

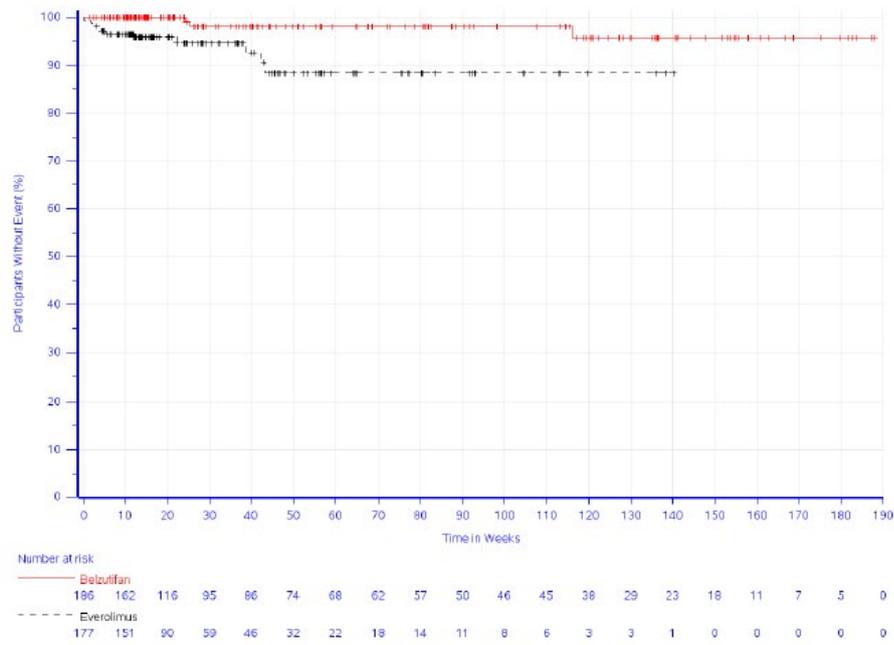


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs), Studie LITESPARK 005

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
<b>LITESPARK 005</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	185 (99,5)	175 (98,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	152 (81,7)	107 (60,5)
Anämie	150 (80,6)	99 (55,9)
Thrombozytopenie	6 (3,2)	11 (6,2)
Herzerkrankungen	22 (11,8)	10 (5,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (5,9)	6 (3,4)
Augenerkrankungen	24 (12,9)	13 (7,3)
Sehen verschwommen	10 (5,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97 (52,2)	114 (64,4)
Abdominalschmerz	20 (10,8)	10 (5,6)
Verstopfung	32 (17,2)	10 (5,6)
Diarrhoe	29 (15,6)	36 (20,3)
Übelkeit	34 (18,3)	21 (11,9)
Stomatitis	5 (2,7)	65 (36,7)
Erbrechen	29 (15,6)	15 (8,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (66,7)	107 (60,5)
Asthenie	28 (15,1)	23 (13,0)
Brustkorbschmerz	12 (6,5)	6 (3,4)
Erschöpfung	60 (32,3)	41 (23,2)
Peripheres Ödem	32 (17,2)	32 (18,1)
Fieber	12 (6,5)	22 (12,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70 (37,6)	68 (38,4)
COVID-19	22 (11,8)	14 (7,9)
Pneumonie	14 (7,5)	16 (9,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (8,6)	14 (7,9)
Untersuchungen	77 (41,4)	75 (42,4)
Alaninaminotransferase erhöht	26 (14,0)	14 (7,9)
Aspartataminotransferase erhöht	20 (10,8)	13 (7,3)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (7,5)	19 (10,7)
Triglyzeride im Blut erhöht	7 (3,8)	10 (5,6)
Gewicht erniedrigt	10 (5,4)	16 (9,0)
Gewicht erhöht	14 (7,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (39,2)	89 (50,3)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
Appetit vermindert	31 (16,7)	24 (13,6)
Hyperglykaemie	7 (3,8)	24 (13,6)
Hypertriglyzeridaemie	6 (3,2)	26 (14,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	82 (44,1)	62 (35,0)
Arthralgie	33 (17,7)	13 (7,3)
Rueckenschmerzen	30 (16,1)	16 (9,0)
Myalgie	13 (7,0)	3 (1,7)
Schmerz in einer Extremitaet	17 (9,1)	12 (6,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (5,9)	8 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	72 (38,7)	34 (19,2)
Schwindel	30 (16,1)	2 (1,1)
Kopfschmerzen	25 (13,4)	12 (6,8)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (11,3)	14 (7,9)
Schlaflosigkeit	11 (5,9)	6 (3,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (15,6)	32 (18,1)
Proteinurie	4 (2,2)	12 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88 (47,3)	93 (52,5)
Husten	20 (10,8)	30 (16,9)
Dyspnoe	35 (18,8)	27 (15,3)
Nasenbluten	4 (2,2)	15 (8,5)
Hypoxie	34 (18,3)	1 (0,6)
Pneumonitis	1 (0,5)	25 (14,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (25,8)	89 (50,3)
Juckreiz	18 (9,7)	32 (18,1)
Ausschlag	9 (4,8)	36 (20,3)
Gefäßerkrankungen	22 (11,8)	12 (6,8)
Hypertonie	14 (7,5)	7 (4,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
 b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
<b>LITESPARK 005</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	83 (44,6)	69 (39,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (5,4)	4 (2,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (11,8)	35 (19,8)
Pneumonie	8 (4,3)	11 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (15,6)	19 (10,7)
Hypoxie	19 (10,2)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
<b>LITESPARK 005</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	123 (66,1)	105 (59,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (32,8)	33 (18,6)
Anämie	58 (31,2)	30 (16,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (5,9)	13 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (7,5)	15 (8,5)
Erschöpfung	1 (0,5)	10 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (12,4)	37 (20,9)
Pneumonie	9 (4,8)	10 (5,6)
Untersuchungen	16 (8,6)	13 (7,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (7,5)	27 (15,3)
Hyperglykaemie	3 (1,6)	11 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (5,9)	2 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (19,4)	19 (10,7)
Hypoxie	26 (14,0)	1 (0,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus  
 (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
<b>LITESPARK 005</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	13 (7,0)	25 (14,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (0,6)
Anämie	0 (0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,6)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,6)
Myokardinfarkt	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,1)	1 (0,6)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,6)
Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,1)	3 (1,7)
Erschöpfung	1 (0,5)	3 (1,7)
Multiorganversagen	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	1 (0,6)
Sepsis	1 (0,5)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0)
Verkehrsunfall	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,6)
Hyperglykaemie	0 (0)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,6)
Blasenkrebs	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	1 (0,6)
Ischaemischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,6)
Krampfanfall	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,1)	1 (0,6)
Nephrolithiasis	1 (0,5)	0 (0)
Oligurie	1 (0,5)	0 (0)
Proteinurie	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	4 (2,2)	11 (6,2)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belzutifan vs. Everolimus  
 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belzutifan N = 186	Everolimus N = 177
Akute interstitielle Pneumonitis	0 (0)	1 (0,6)
Dyspnoe	1 (0,5)	0 (0)
Hypoxie	2 (1,1)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	2 (1,1)
Pleuraerguss	1 (0,5)	0 (0)
Pneumonitis	0 (0)	7 (4,0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (1,1)
Angiooedem	0 (0)	1 (0,6)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,6)

a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4A übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

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

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

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

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

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

### Langsame duale UGT2B17 und CYP2C19-Metabolisierer

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

### Anämie

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

### Hypoxie

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

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

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

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

### ***Nierenzellkarzinom***

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

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

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

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

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

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem WELIREG® in den Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patientinnen im gebärfähigen Alter, die WELIREG® voraussichtlich verschreiben bzw. verwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben/dieses erhalten:*

- *Leitfaden für medizinisches Fachpersonal*
- *Patientenkarte*

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

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

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.17
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.18</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.24</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.20

## II Abbildungsverzeichnis

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

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CARAT	Clinical Research Platform on Renal Cell Carcinoma Treatment and Outcome
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CPI	Checkpoint-Inhibitor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
LTFU	Lost to Follow-up
PD-(L)1	Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

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

Die Erkrankung des Nierenzellkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Belzutifan [1]. Demnach ist Belzutifan unter anderem zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1 (PD-[L]1)-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor(VEGF)-Therapien, fortgeschritten ist [1].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 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.

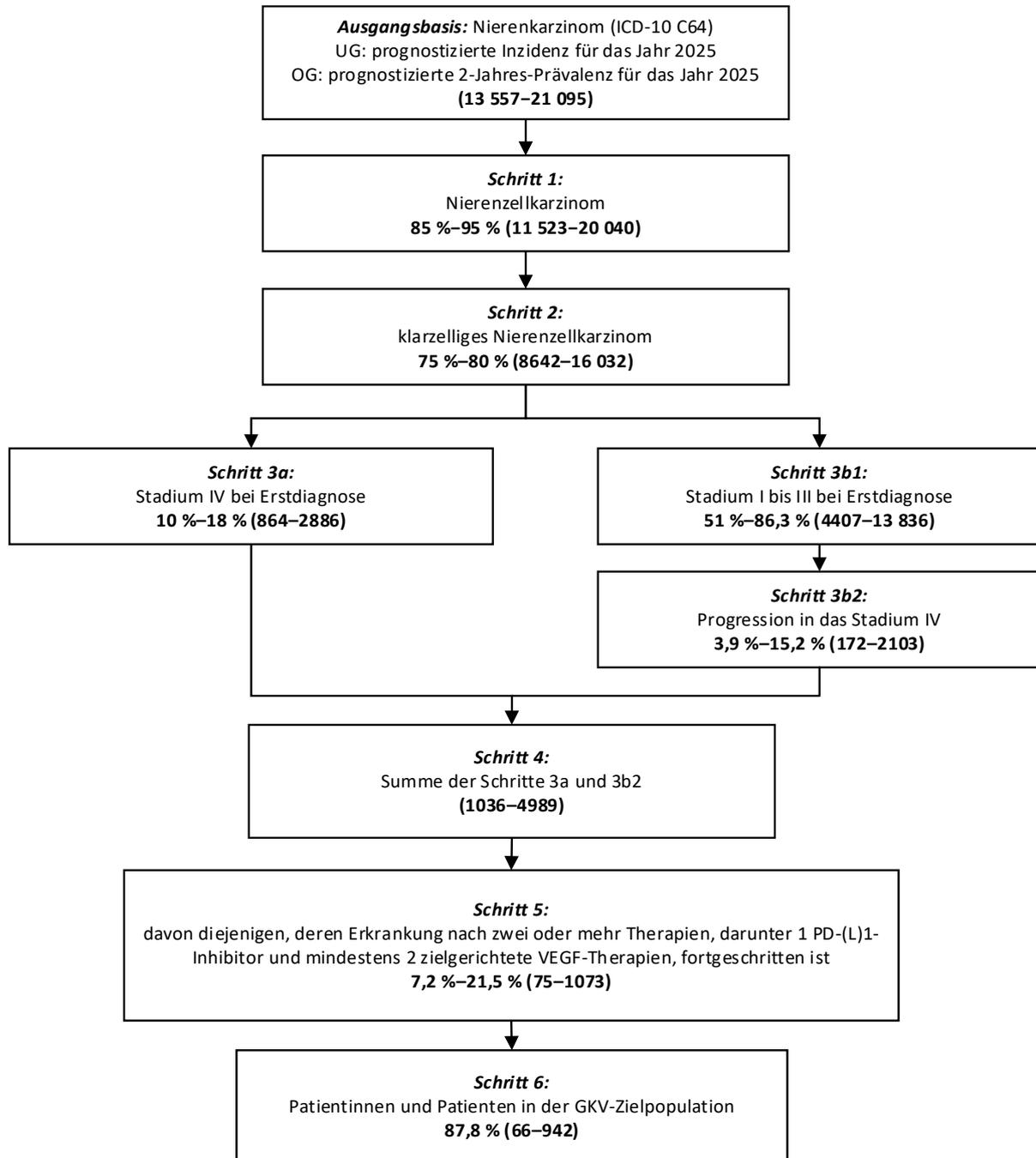
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Möglichkeiten, den Resistenzen gegenüber den bereits eingesetzten Vortherapien zu begegnen und dadurch die schlechte Prognose der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom nach 2 oder mehreren Therapien zu verbessern.

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

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

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



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,  
10. Revision; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; PD-(L)1: Programmed Cell Death-  
Protein-(Ligand) 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UG: Untergrenze; VEGF: vaskulärer endothelialer  
Wachstumsfaktor

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

## **Ausgangsbasis**

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom über den Diagnosecode C64 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) abgeleitet. Grundlagen bilden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [2] sowie die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [3]. Die vom pU berechnete Ausgangsbasis ergibt sich dabei für die untere Grenze auf Grundlage der Inzidenz und für die obere Grenze auf Grundlage der 2-Jahres-Prävalenz.

Für die untere Grenze entnimmt der pU den ZfKD-Daten [2] die rohen geschlechtsspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2012 bis 2022. Mittels linearer Regression schätzt er jeweils eine rohe Inzidenzrate von 10,5 Fällen je 100 000 Frauen und 21,7 Fällen je 100 000 Männer für das Jahr 2025. Anschließend prognostiziert er unter Berücksichtigung der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L2-W2: Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos [3]) eine geschlechtsübergreifende Anzahl von 13 557 neu an einem Nierenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025.

Für die obere Grenze entnimmt der pU den ZfKD-Daten [2] die rohen geschlechtsspezifischen 2-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2012 bis 2019 und prognostiziert analog zum obigen Vorgehen eine 2-Jahres-Prävalenzrate von 16,5 Fällen je 100 000 Frauen und von 33,6 Fällen je 100 000 Männern. Hieraus berechnet er auf Basis der 2-Jahres-Prävalenz eine geschlechtsübergreifende Anzahl von insgesamt 21 095 erkrankten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2025.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom (Ausgangsbasis), legt der pU eine Anteilsspanne in Höhe von 85 % bis 95 % zugrunde. Die untere Grenze entnimmt er hierbei den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) [4] und die obere Grenze dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [5]. Auf Basis dieser Spanne ermittelt der pU eine Anzahl von 11 523 bis 20 040 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem klarzelligem Nierenzellkarzinom greift der pU erneut auf die DGHO-Empfehlungen [4] zurück und legt zusätzlich die S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom aus dem Jahr 2024 [6] zugrunde. Beiden Quellen entnimmt er eine Spanne

von 75 % bis 80 % [4,6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 8642 bis 16 032 Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Der pU gibt an, dass gemäß Zulassungsstudie die Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom umfasst, und geht davon aus, dass dies im Wesentlichen dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entspricht. Als fortgeschrittene Erkrankung definiert der pU damit ausschließlich Patientinnen und Patienten im Stadium IV. Diese ermittelt er über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befindet (Schritt 3a) und
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert (Schritt 3b).

Zur Ermittlung der Anteilswerte für die jeweiligen Stadien greift der pU sowohl auf den RKI-Bericht [5] aus Schritt 1 als auch auf Angaben von 8 Landeskrebsregistern zurück [5,7-12] und bestimmt hieraus den niedrigsten und höchsten Anteil innerhalb des Stadium IV bzw. für die Summe der Stadien I bis III.

#### ***Schritt 3a: Patientinnen und Patienten in Stadium IV bei Erstdiagnose***

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden, zieht der pU für die untere Grenze den RKI-Bericht heran. Aus diesem entnimmt er einer Auswertung zur ICD-10-Codierung C64 für die Jahre 2019 bis 2020 einen geschlechtsübergreifenden Anteilswert von 10 % [5].

Für die obere Grenze zieht er Angaben aus dem Klinischen Krebsregister Sachsen-Anhalt aus den Diagnosejahren 2020 und 2021 heran [10] und entnimmt einen geschlechtsübergreifenden Anteilswert von 18 % für Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose dem Stadium IV zuzuordnen sind. Der pU überträgt die Spanne von 10 % bis 18 % auf das Ergebnis aus Schritt 2 und berechnet eine Anzahl von 864 bis 2886 Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in Stadium IV befinden.

#### ***Schritt 3b1: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose***

Auch für die untere Grenze der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I bis III befinden, zieht der pU den RKI-Bericht heran [5]. Laut seinen Berechnungen ergibt sich ein mit dem jeweiligen Anteil für Männer bzw. Frauen gewichteter Mittelwert in Höhe von 51 % für das Stadium I bis III bei Erstdiagnose.

Für die obere Grenze legt der pU eine Publikation des Tumorregisters München aus dem Jahr 2022 zugrunde [12]. Hierbei greift er auf eine Auswertung des konditionalen relativen 5-Jahres-Überlebens von 9109 Patientinnen und Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 zurück, für die eine UICC-Klassifikation des Nierenkarzinoms vorliegt [12]. Der pU ermittelt auf Basis dieser Angaben einen geschlechtsübergreifenden Anteil von 86,3 % an Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden.

Wird die Anteilsspanne von 51 % bis 86,3 % auf das Ergebnis aus Schritt 2 übertragen, ergibt sich eine Anzahl von 4407 bis 13 836 Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in den Stadien I bis III befinden.

### ***Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose mit Progression in das Stadium IV***

Ausgehend von den Patientinnen und Patienten im Stadium I bis III (siehe vorigen Schritt) sind laut pU diejenigen zu berücksichtigen, die ein Rezidiv entwickeln und sich im Betrachtungsjahr im Stadium IV befinden. In diesem Zusammenhang greift er auf die S3-Leitlinie zurück und gibt an, dass Patientinnen und Patienten im Stadium I bis III eine Nephrektomie erhalten sollen [6]. Daher berechnet er im Anschluss auf Grundlage von 2 Studien eine Anteilsspanne von 3,9 % bis 15,2 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms.

Für die untere Grenze zieht der pU die Ergebnisse einer Auswertung der amerikanischen Renal Oncology Database von Rothberg et al. heran [13]. In dieser wurden 432 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 eine Roboter-gestützte partielle Nephrektomie erhalten haben, hinsichtlich des postoperativen Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit des Status der Resektionsränder analysiert. Ein Rezidiv wurde im Rahmen der Analyse als Lokalrezidiv (am oder um das Resektionsbett oder als Neuentwicklung an einer vom Resektionsbett getrennten Stelle der ipsilateralen Niere) sowie als das Fortschreiten der Erkrankung durch Fern- und Lymphknotenmetastasen definiert. Insgesamt trat über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 45,1 Monaten ein Rezidiv bei 17 Patientinnen und Patienten auf [13]. Daraus leitet der pU einen Anteil von 3,9 % ab.

Für die obere Grenze zieht der pU die Ergebnisse einer Analyse auf Basis der internationalen Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA)-Datenbank von Wolff et al. heran [14]. Im Laufe des Zeitraums von 1992 bis 2010 wurden 8873 Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom nach dem Erhalt einer nierenerhaltenden Operation oder radikalen Nephrektomie mit kurativer Absicht in der Analyse berücksichtigt und im Median von ca. 53 Monaten hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs nachbeobachtet. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales

Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastase oder regionale Lymphknotenmetastasen). Ein Rezidiv trat bei 15,2 % der Patientinnen und Patienten mit Operation auf [14].

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3b1 ergeben sich 172 bis 2103 Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium I bis III befinden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

#### **Schritt 4: Summe aus Schritt 3a und 3b2**

Aus den Schritten 3a und 3b2 ergibt sich somit insgesamt eine Anzahl von 1036 bis 4989 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach 2 oder mehr Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist**

Der pU legt eine von ihm beauftragte Analyse von Daten des Clinical Research Platform on Renal Cell Carcinoma Treatment and Outcome (CARAT)-Registers [15], einer deutschen multizentrischen Kohortenstudie, aus dem Jahr 2024 zugrunde. Das Register erfasst dabei unter anderem erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, die zum Beginn ihrer systemischen Erstlinienbehandlung in die Registerstudie eingeschlossen werden. Das Ziel der vom pU beauftragten Analyse ist, die Behandlungsmuster bzw. Folgebehandlungen der oben genannten Patientinnen und Patienten zu untersuchen, deren Erkrankung nach Erhalt einer kombinierten oder sequenziell verabreichten Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor (bzw. hier mit einem Checkpoint-Inhibitor [CPI]) und einer VEGF-gerichteten Therapie (bzw. hier mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor [TKI]) fortgeschritten ist. Die vom pU herangezogene Analyse untersucht 1043 erwachsene Patientinnen und Patienten, die ihre Erstlinienbehandlung vor dem 31. Dezember 2023 begonnen haben und bis zum 30. Juni 2024 nachbeobachtet wurden [15]. Insgesamt wurden die Daten der Patientinnen und Patienten bis zu ihrem Tod oder bis maximal zum Ende des 3-jährigen Beobachtungszeitraums dokumentiert.

#### ***Untere Grenze: Patientinnen und Patienten mit erhaltener Drittlinie***

Für die untere Grenze zieht der pU die Auswertung der Patientinnen und Patienten heran, die tatsächlich in den nachfolgenden Therapielinien eine entsprechende Behandlung erhalten haben. Von den 1043 Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung, erhielten 141 Patientinnen und Patienten eine Drittlinientherapie. Von diesen Patientinnen und Patienten in der Drittlinie erhielten wiederum n = 75 Patientinnen und Patienten in den vorangegangenen Behandlungslinien eine kombinierte oder sequenzielle Therapie mit CPI und TKI. Diese 75 dividiert der pU durch die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie (N = 1043) und bestimmt einen Anteil von 7,2 % [15].

**Obere Grenze: Patientinnen und Patienten, für die potenziell eine Drittlinie infrage kommt**

Für die obere Grenze zieht der pU Patientinnen und Patienten heran, für die potenziell eine Drittlinientherapie infrage kommt. Potenzielle Patientinnen und Patienten werden im Rahmen der Analyse definiert als solche, deren vorherige Therapielinie noch läuft, die sich in einer Therapiepause befinden oder deren 3-jähriger Beobachtungszeitraum endete. Von den 1043 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinie erhielten, entnimmt der pU 363 Patientinnen und Patienten, für die gemäß der oben genannten Kriterien potenziell eine Zweitlinie geeignet wäre. Zu diesen potenziell infrage kommenden Patientengruppe addiert er 52 Patientinnen und Patienten, bei denen in der Zweitlinie der Status Lost to Follow-up (LTFU) dokumentiert wurde. Insgesamt ergibt sich hierdurch eine Anzahl von 415 Patientinnen und Patienten, die der pU so interpretiert, dass für diese maximal eine Drittlinie infrage kommt.

Der pU gibt an, dass die obige Anzahl eine Maximalangabe darstellt, da davon ausgegangen werden kann, dass beispielsweise ein Teil dieser Patientinnen und Patienten verstirbt, bevor sie die nächste Therapielinie erhalten. Deshalb berechnet der pU in einem weiteren Schritt eine Anzahl von 107 Patientinnen und Patienten, die zwischen der Zweitlinie (verstorben bis zur 2. Linie  $n = 239$ ) und Drittlinie (verstorben bis zur 3. Linie  $n = 346$ ) versterben und setzt diese ins Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben ( $n = 389$ ). Hieraus ergibt sich ein Anteil in Höhe von 27,5 %. Analog zu diesem Vorgehen berechnet er einen Anteil von 5,1 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die zwischen der Zweitlinie ( $n = 24$ ) und Drittlinie ( $n = 44$ ) im Hospiz behandelt werden, gemessen an allen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinie erhalten haben ( $n = 389$ ). Diese Anteile (27,5 % + 5,1 %) zieht er von der von ihm angenommenen Maximalanzahl ( $n = 415$ ) ab und berechnet 280 Patientinnen und Patienten, für die laut seiner Aussage potenziell eine Drittlinie infrage kommt.

Der pU nimmt an, dass die oben genannte Anzahl an potenziellen Patientinnen und Patienten – sofern sie eine Drittlinientherapie erhalten – denselben Anteil mit einer Vortherapie (mit CPI und TKI) aufweisen, wie die Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Drittlinientherapie erhalten haben (siehe Angaben zur Untergrenze:  $n = 141$  mit Drittlinienbehandlung und  $n = 75$  mit entsprechender Vortherapie). Dies entspricht einem Anteil von 53,2 % im tatsächlich behandelten Kollektiv. Auf dieser Basis berechnet er eine Anzahl von 149 ( $280 \times 53,2 \%$ ) Patientinnen und Patienten, die er zu den 75 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Drittlinie und entsprechender Vortherapie addiert. Daraus leitet er für die obere Grenze einen Anteil von 21,5 % ( $(149 + 75) / 1043$ ) gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie ab.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 ergeben sich 75 bis 1073 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung laut pU nach 2 oder mehr Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 66 bis 942 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

#### **Zur Ausgangsbasis**

Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung der prognostizierten Inzidenz (Untergrenze) Angaben des ZfKD für das Jahr 2022 einschließt. Diese sind für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen [18].

Für die weiteren Schritte der Herleitung gilt folgendes: zum einen ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten – deren Grundlage die Inzidenz ist – auf die Obergrenze der 2-Jahres-Prävalenz fraglich. Zum anderen ist das Heranziehen von Anteilswerten (ab Schritt 3), die sich nicht ausschließlich auf klarzellige Nierenzellkarzinome beziehen mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (3a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress in das Stadium IV nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (3b) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Zum einen können auch Patientinnen und Patienten, bei denen ein nicht resezierbarer Tumor in einem früheren Stadium als Stadium IV diagnostiziert wurde, als fortgeschritten angesehen werden. Zum anderem umfasst das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine Operation mit kurativer Intention noch möglich ist [4] und die auf Grundlage der Vorgaben des G-BA aus der Zielpopulation auszuschließen wären.

### ***Zu Schritt 3a und 3b1: Patientinnen und Patienten in Stadium IV bzw. Stadium I bis III bei Erstdiagnose***

Der pU greift im Rahmen seiner Berechnung zur Stadienverteilung auf Angaben des RKI [5] und auf 2 Landeskrebsregister [10,12] zurück. Hierzu schließt er bei der Stadienverteilung auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit der Anteilsbestimmung mit ein, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Dies führt insbesondere aufgrund des hohen Anteils an unbekanntem Fällen von bis zu 40 % [5] in der unteren Grenze zu einer Unterschätzung.

Der pU wendet jeweils zur Berechnung der oberen Grenzen in Schritt 3a und 3b1, welche auf der 2-Jahres-Prävalenz beruhen, Anteilswerte an, deren Basis Inzidenzangaben darstellen. Allerdings kann sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen und Patienten, die in der 2-Jahres-Prävalenz erfasst werden, von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen unterscheiden. Ein Grund hierfür sind unterschiedliche Prognosen in Abhängigkeit vom Stadium. Zudem sind in der 2-Jahres-Prävalenz bereits Patientinnen und Patienten mit einer progredienten Erkrankung enthalten. Somit kann eine Addition der Patientinnen und Patienten mit Progression im Krankheitsverlauf zu einer Überschätzung führen (Schritt 3b2).

Abschließend überträgt der pU die Anteilsspannen zu Schritt 3a und 3b1 so auf Schritt 2, dass sich die entsprechenden Anteilswerte in der Untergrenze zu einem Wert deutlich unter 100 % und die Obergrenzen zu einem Wert von etwas über 100 % addieren lassen. Aus diesem Grund liegt die Summe der Spannen zu Schritt 3a und 3b1 in der Untergrenze deutlich niedriger und in der Obergrenze höher als die Angabe zu Schritt 2. Hieraus ergibt sich eine Unterschätzung in der Untergrenze, da davon ausgegangen werden kann, dass alle Patientinnen und Patienten eines der Stadien I bis IV nach UICC aufweisen.

### ***Zu Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten in Stadium I bis III bei Erstdiagnose mit Progression in das Stadium IV***

Für die Bestimmung der Anteilswerte derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren, legt der pU Angaben zu Auswertungen von Rothberg et al. und Wolff et al. zugrunde [13,14]. Beide Auswertungen basieren auf Erhebungszeiträumen, die recht lange zurück liegen (2008 bis 2017 in [13] für die untere Grenze; 1992 bis 2010 in [14] für die obere Grenze) und es ist fraglich ob sie auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind. Ein Grund hierfür ist, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studien keine adjuvante Therapiemöglichkeit erhalten haben. Gemäß der S3-Leitlinie sollte eine adjuvante Immuntherapie bei Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit intermediär-hohem und hohem Risiko zur Unterstützung des Behandlungserfolgs nach der Operation durchgeführt werden [6]. Dies geht mit Unsicherheit einher.

Für die untere Grenze ist noch auf folgende Aspekte hinzuweisen: In der Auswertung von Rothberg et al. [13] wurde die Rezidivrate ausschließlich aus einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit einer partiellen Nephrektomie gewonnen. Des Weiteren ist die mediane Nachbeobachtungsdauer von 45,1 Monaten [13] kürzer im Vergleich zu 53 Monaten in der bislang verwendeten Quelle von Wolff et al. [14]. Die genannten Aspekte führen für die untere Grenze tendenziell zu einer Unterschätzung.

**Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach 2 oder mehr Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist**

Zur Identifizierung des Patientenanteils derjenigen, für die eine Behandlung mit Belzutifan infrage kommt, legt der pU eine Auswertung von Daten des CARAT-Registers zugrunde [15]. Für die untere Grenze berücksichtigt er den Anteil derer, die innerhalb des 3-jährigen Beobachtungszeitraums eine Drittlinientherapie erhalten haben und in den vorangegangenen Behandlungslinien eine kombinierte oder sequenzielle Therapie mit CPI und TKI erhalten haben. Hierbei ist anzumerken, dass der vorgelegten Analyse nicht eindeutig zu entnehmen ist, ob der angesetzte Anteil die durch die Zulassung vorausgesetzte Vortherapie von 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichteten VEGF-Therapien tatsächlich erfasst [15]. Es bleibt beispielsweise unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinie neben einem PD-(L)1-Inhibitor tatsächlich 2 zielgerichtete VEGF-Therapien erhalten haben mussten oder jeweils nur eine Behandlung mit 1 PD-(L)1-Inhibitor und 1 zielgerichtete VEGF-Therapie ausgereicht haben, um in der Analyse gezählt zu werden.

Die Herleitung der oberen Grenze (entspricht der Untergrenze zuzüglich derjenigen, für die eine Drittlinientherapie potenziell infrage kommt) ist methodisch an mehreren Stellen, neben der bereits im obigen Abschnitt thematisierten Unsicherheit, die auch für die Obergrenze zutrifft, nicht vollständig nachvollziehbar. Bei der Ermittlung der Maximalanzahl gibt der pU beispielsweise an, zusätzlich die Anzahl der Patientinnen und Patienten heranzuziehen, für die potenziell eine Drittlinie infrage kommt. Hier geht der pU von denjenigen Patientinnen und Patienten aus, für die potenziell eine Zweitlinientherapie infrage kommt, weil sie sich beispielsweise noch in einer laufenden Erstlinienbehandlung befinden [15] und berücksichtigt Anteile für diejenigen Patientinnen und Patienten, die bis zum Erreichen einer Drittlinientherapie versterben oder in einem Hospiz behandelt werden. Bei diesem Vorgehen, dem eine kumulative Zeitrumbetrachtung zugrunde liegt, ist insbesondere die Übertragbarkeit auf die 2-Jahres-Prävalenz fraglich. Darüber hinaus liegt die vom pU als Maximalzahl angesehene Anzahl der Patientinnen und Patienten (363 mit Potenzial für eine Zweitlinientherapie) niedriger als die Anzahl derjenigen, die als potenziell für eine Drittlinie infrage kommend in der von ihm beauftragten Analyse ausgewiesen wurden (473 Patientinnen und Patienten). Auch ist – wie vom pU bereits thematisiert – die Annahme derselben Verteilung einer bereits erhaltenen Vortherapie, die aus der Patientengruppe mit bereits erhaltener

Drittlinientherapie gewonnen wurde, für diejenigen die potenziell für eine Drittlinientherapie infrage kommen, mit Unsicherheit behaftet.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet fallen können, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien infrage kommen. Dies bleibt vom pU bei der Herleitung unberücksichtigt.

Des Weiteren ist unklar, ob ein 3-jähriger Beobachtungszeitraum trotz der Berücksichtigung derjenigen mit potenzieller Drittlinientherapie ausreichend lang ist, um den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Dritt- oder ggf. weitere Folgetherapie infrage kommt, im Rahmen einer kumulativen Betrachtung zu bestimmen.

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

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden Patientengruppen aufgeteilt:

- Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt und
- Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt.

Zusätzlich wird für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, eine Unterscheidung in Abhängigkeit des Alters vorgenommen:

- Patientinnen und Patienten in einem Alter von < 65 Jahren und
- Patientinnen und Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren.

Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

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

Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort ab Ausgangsbasis) prognostiziert der pU für das Jahr 2030 eine Anzahl von 12 310 bis 18 383 Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom (ICD-10 C64).

Auf die prognostizierten Fallzahlen wendet der pU die im Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitungsschritte an. Für das Jahr 2030 prognostiziert er auf diese Weise eine GKV-Zielpopulation in Höhe von 60 bis 821 Patientinnen und Patienten.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Belzutifan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist <sup>a</sup> , davon:	66–942 <sup>b</sup>	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze unsicher.
	Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt, davon:	keine Angabe	–
	im Alter von < 65 Jahren	keine Angabe	
	im Alter von ≥ 65 Jahren	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt	keine Angabe	
<p>a. Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA 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.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

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

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

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

eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Belzutifan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [19-23].

Da in den Fachinformationen [1,19-23] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Belzutifan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,19-23].

Für Axitinib legt der pU für seine Berechnungen einen Verbrauch von 5 mg bzw. 10 mg 2-mal täglich zugrunde. Letztere Angabe kann gemäß Fachinformation in Abhängigkeit von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit (u. a. wenn keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten) als Maximaldosis erfolgen [23].

Für Sunitinib legt der pU die laut Fachinformation empfohlene Dosis von 50 mg pro Behandlungstag zugrunde [21]. Dies ist nachvollziehbar. Gemäß Fachinformation kann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit die Dosierung angepasst werden [21].

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

Der pU gibt sowohl für Belzutifan als auch für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 an. Belzutifan wird in der Lauer-Taxe erstmalig zum 01.04.2025 gelistet. Unter Berücksichtigung abzugsfähiger Rabatte ergeben sich bei Abfrage von Belzutifan zum 01.04.2025 mit 16 813,54 € höhere Arzneimittelkosten pro Packung (Angabe des pU: 13 966,68 €).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Axitinib, Cabozantinib, Everolimus und Lenvatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder. Für Sunitinib ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

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

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist für Belzutifan und Axitinib nachvollziehbar. Für Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib und Sunitinib fallen gemäß den Fachinformationen [19-22] Kosten für Kontrolluntersuchungen an, wie beispielsweise die Überwachung der Schilddrüsenfunktion oder Kontrolle des Blutbildes, die der pU nicht veranschlagt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

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

Der pU ermittelt für Belzutifan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 927,94 €, die ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen. Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten ist unterschätzt. Legt man den Stand der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 zugrunde, ergeben sich nach eigenen Berechnungen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 204 564,74 €.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind für Axitinib, Cabozantinib, Everolimus und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus plausibel. Die Arzneimittelkosten von Sunitinib sind hingegen überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt. Außerdem fallen für Cabozantinib, Everolimus, Lenvatinib und Sunitinib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

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

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Belzutifan	fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist <sup>b</sup>	169 927,94	0	0	169 927,94	Die Angabe ist unterschätzt. Legt man in der Lauer-Taxe den Stand der erstmaligen Listung vom 01.04.2025 zugrunde, ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 204 564,74 €.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine individualisierte Therapie<sup>c</sup> unter Auswahl von</b>						
Axitinib	fortgeschrittenes klarzelliges	35 109,22– 70 218,44	0	0	35 109,22– 70 218,44	Die Angaben sind plausibel.
Cabozantinib	Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen, deren Erkrankung nach 2 oder mehreren Therapien, darunter 1 PD-(L)1-Inhibitor und mindestens 2 zielgerichtete VEGF-Therapien, fortgeschritten ist <sup>b</sup>	56 591,06	0	0	56 591,06	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Everolimus		4878,23	0	0	4878,23	
Lenvatinib in Kombination mit Everolimus		48 626,77	0	0	48 626,77	
Sunitinib		3195,22	0	0	3195,22	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Mit Bezug auf die Fachinformation von Belzutifan [1] gibt er an, dass Belzutifan nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der dort genannten sonstigen Bestandteil kontraindiziert ist. Zudem sei laut pU eine Differenzierung nach ambulantem oder stationärem Versorgungsbereich nicht möglich.

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

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

Der pU gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit weniger als 5 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

## II 4 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation WELIREG (Belzutifan) 40 mg Filmtabletten. 02.2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage zu ICD-10 C64 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Überleben. Stand: 05. September [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Datenbank GENESIS-Online Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvariante 6 [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/details>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 25.01.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0, AWMF-Registernummer: 043-017OL - September [online]. 2024 [Zugriff: 27.12.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_5/L\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/L_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf).
7. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters; Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/auswertung\\_forschung/jahresberichte/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/krebsregister/auswertung_forschung/jahresberichte/index.htm).
8. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht des Krebsregisters Sachsen 2013–2022. Stand: Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/berichte.html>.

9. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018 [online]. 2020. URL: <https://kkrbb.de/landesbezogene-auswertungen-zum-krebsgeschehen-und-zur-onkologischen-versorgung/>.
10. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. Krebs in Sachsen-Anhalt. Diagnosejahre 2020–2021. Datenstand: 27.12.2023 [online]. 2024. URL: <https://www.kkr-lsa.de/datenauswertung/qualitaetsberichte>.
11. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021 [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
12. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom – Survival. Stand: 03. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf).
13. Rothberg MB, Peak TC, Reynolds CR et al. Long-term oncologic outcomes of positive surgical margins following robot-assisted partial nephrectomy. *Transl Androl Urol* 2020; 9(2): 879-886. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.11.21>.
14. Wolff I, May M, Hoschke B 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): 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.009>.
15. iOmedico. 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.
16. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf).
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 20. Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.

18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Inzidenz zu C64: Fallzahlen für das Jahr 2022 in Deutschland nach Geschlecht; letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 26.05.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
19. Accord Healthcare. Fachinformation Everolimus Accord 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg Tabletten. 07.2024.
20. Eisai. Fachinformation Kisplyx 4 mg/ 10 mg Hartkapseln. 03.2024.
21. Heumann Pharma. Fachinformation Sunitinib Heumann 12,5 mg/ 25 mg/ 37,5 mg/ 50 mg Hartkapseln. 05.2025.
22. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. 10.2023.
23. Pfizer Europe. Fachinformation Inlyta 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten. 07.2021.