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 31.03.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind.

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 ^{a, b}
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Belzutifan mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie identifiziert. Der pU führt daher eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen

mit Belzutifan durch und identifiziert die 1-armige Studie LITESPARK 004, auf deren Basis die Zulassung von Belzutifan erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Zur Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU einen deskriptiven Vergleich der 1-armigen Studie LITESPARK 004 mit retrospektiven Daten aus der Von Hippel-Lindau Natural History Study heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Auf Interventionsseite schließt der pU die noch laufende, offene, 1-armige Studie LITESPARK 004 ein. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Auf Vergleichsseite zieht der pU die retrospektive, nicht interventionelle Von Hippel-Lindau Natural History Study heran. Als Datenquelle dient die National Cancer Institute Urologic Oncology Branch Von-Hippel-Lindau Hereditary Database. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Von-Hippel-Lindau-Syndrom und mindestens 1 soliden Nierentumor, die am National Institutes of Health Clinical Center in Bethesda (USA) behandelt wurden, eingeschlossen.

Der vom pU vorgelegte Vergleich der beiden Studien LITESPARK 004 und Von Hippel-Lindau Natural History Study ist rein deskriptiv (ohne Berechnung von Effektschätzungen). Da in nicht randomisierten Studien wie etwa dem Vergleich einzelner Studienarme die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Der pU sucht weder nach potenziell relevanten Confoundern noch versucht er für mögliche Gruppenunterschiede zu adjustieren. Gleichzeitig sind die beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Studienarmen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Unabhängig davon variieren die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Studien stark (ca. 5 vs. ca. 10 Jahre), sodass die Ergebnisse ungeachtet der fehlenden Adjustierung in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden auf der Vergleichsseite keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen erhoben, sodass eine Gesamtabwägung potenzieller Effekte über alle Endpunktkategorien nicht möglich wäre.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Belzutifan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belzutifan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Belzutifan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei Erwachsenen, die eine Therapie für assoziierte lokale Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems oder neuroendokrine Pankreastumoren benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.