

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

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] ≥ 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-Vorthapien (1 vs. 2 bis 3). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr Vorthapien, 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 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, 81 % der Patientinnen und Patienten in Viertlinientherapie. 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 65 Jahre gänzlich infrage stellen.

Zusammenfassend 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 beträchtlichen Zusatznutzen von Belzutifan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten < 65 Jahre

Analog zu den Patientinnen und Patienten ≥ 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 ^{a, b}	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 ^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ Axitinib, ▪ Cabozantinib, ▪ Everolimus, ▪ Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und ▪ Sunitinib	▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus eine geeignete individualisierte Therapie darstellt^f: ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die Everolimus keine geeignete individualisierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie getroffen. Bei der Auswahl der Behandlungsoption ist ein Wechsel des TKI hinsichtlich der bisher verabreichten TKI vorzunehmen. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. e. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. 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 < 70 % übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-(L)1: Programmed Cell Death Protein-(Ligand) 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

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