

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Juli 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Belzutifan

(Von Hippel-Lindau-Syndrom, solide Tumoren, für lokale Therapie ungeeignet)

veröffentlicht am 1. Juli 2025
Vorgangsnummer 2025-04-01-D-1175
IQWiG Berichte Nr. 2034

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Belzutifan (Welireg®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Klinische Bewertung des Nutzens
 6. Kombinationstherapie
 7. Diskussion
 8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Belzutifan (Welireg®) ist das erste, spezifische Verfahren für solide Tumoren bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS). Belzutifan ist zugelassen zur Behandlung des VHL bei Pat., die eine Therapie für VHLS-assoziierte lokal begrenzte Nierenzellkarzinome (RCC), Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) oder neuroendokrine Pankreastumoren (pNET) benötigen und für die lokale Therapien ungeeignet sind. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		pU		IQWiG	
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Beobachtendes Verhalten	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Pat. mit von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) haben ein hohes Risiko für das Auftreten morbiditäts-trächtiger Malignome. Risiko und Art der Tumoren sind individuell variabel. Belzutifan gehört zu einer neuen Substanzklasse mit Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die offene Phase-II-Studie LITESPARK-004 zur Wirksamkeit von Belzutifan bei VHLS-Pat. mit Nierenzellkarzinom und ggf. Hämangioblastomen des ZNS und/oder neuroendokrinen Pankreastumoren (PNET).
- Belzutifan führte bei 67% der Pat. mit Nierenzellkarzinom zu einer Remission mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 70% nach 5 Jahren. Die Ansprechraten beim PNET waren höher.
- Unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 traten unter Belzutifan bei 49% der Pat. auf, am häufigsten eine Anämie. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 7%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Belzutifan auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) die Note 3.
- Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden, direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Er wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei VHL-Pat. mit Nierenzellkarzinom, Hämangioblastom oder PNET. Die orale Langzeittherapie führt zu Remissionen und verzögert den Krankheitsprogress. Dies ist besonders relevant bei Manifestationen, die per se oder durch therapeutische Eingriffe morbiditätsbelastet sind, wie die Hämangioblastome des ZNS. Für eine nachhaltige Bewertung des Zusatznutzens fehlen vergleichende Daten aus Studien hoher Qualität, Daten zum Patient-Reported-Outcome und zu Langzeitnebenwirkungen.

2. Einleitung

Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) ist ein dominant vererbtes, hereditäres Krebsprädispositionssyndrom [1]. Die Erkrankung führt zum gehäuften Auftreten gut- und bösartiger Neoplasien, darunter

- Hämangioblastome im zentralen Nervensystem und der Netzhaut
- Nierenzellkarzinome und Nierenzysten

- Phäochromozytome und Paragangliome
- Neuroendokrine Tumoren
- andere

Das Krankheitsmuster ist sehr variabel, auch innerhalb betroffener Familien.

3. Stand des Wissens

Das VHL-Protein wirkt als E3-Ubiquitin-Ligase und führt zu einer sauerstoffabhängigen Ubiquitinierung und nachfolgenden Proteolyse der Alpha-Untereinheit des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF), was zu einer Proteolyse von HIF. Pathogene VHL-Varianten reduzieren die Aktivität des VHL-Proteins. Dies führt zu einer Stabilisierung der HIF-Untereinheiten mit konstitutiver Aktivierung der HIF-vermittelten Transkriptionswege führt, unabhängig von der Sauerstoffkonzentration. Die konstitutive Aktivierung des Transkriptionsfaktors HIF ist für die Hypervaskularisation, die u. a. den Hämangioblastomen und beim VHL-assoziierten Nierenzellkarzinom auftritt [2-4]. Darauf aufbauend wurden zielgerichtete, auf den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) orientierte Wirkstoffe bei der VHL-Krankheit evaluiert [5]. Präklinische Daten und Ergebnisse aus Phase-I-Studien deuten auf eine mögliche, pharmakologische Blockade durch Antagonisten von HIF-2 α -Untereinheiten-Antagonisten hin [6]. Diese blockieren die Aktivierung des HIF-Signalwegs und hemmen z. B. das Tumorwachstum beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Belzutifan (MK-6482) ist ein niedermolekularer Inhibitor von HIF-2 α . Er verhindert die Heterodimerisierung von HIF-2 β zu einem aktiven Transkriptionsfaktor.

Belzutifan wird in einer Dosis von 120 mg einmal täglich oral appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen, klarzelligen Nierenzellkarzinoms nach intensiver Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	CR ³	PFÜ ⁴	ÜLR ⁵
LITESPARK-005 [7]	VHL-Syndrom	-	Belzutifan	61				94,8
	Nierenzellkarzinom	-	Belzutifan	61	67	11,5	70,5	
	Hämangioblastom	-	Belzutifan	50	50	12,0	73,7	
	PNET	-	Belzutifan	20	90	65,0	94,7	

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ CR – Rate kompletter Remission; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Rate nach 5 Jahren in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Rate nach 5 Jahren in %;

4. Dossier und Bewertung von Belzutifan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat in dieser Situation keine Subpopulationen gebildet und beobachtendes Abwarten als Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, offene Phase-II-Studie LITESPARK-004 zur Wirksamkeit von Belzutifan. Die Studie war international, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. In die Auswertung wurden Pat. mit VHL-Syndrom und Diagnose eines nicht operationspflichtigen Nierenzellkarzinoms aufgenommen. Das Studienkollektiv war genetisch heterogen:

- VHL-Missense Deletion 18 (29,5%)
- VHL-Nonsense Mutation 43 (70,5%)

Die 5. Interimsanalyse erfolgte am 1. April 2024.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten LITESPARK-004 mit Daten der VHL Natural History Study. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Datenbankstudie bei Pat. mit VHL und mindestens einem soliden Nierentumor.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit VHL-Syndrom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Im Beobachtungszeitraum von ca. 5 Jahren wurden 2 Todesfälle dokumentiert. Die Überlebensraten in LITESPARK-004 und in den vergleichenden Daten aus der VHL Natural History Study sind nach 5 Jahren etwa gleich hoch.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer der insgesamt 9 sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigten sich Unterschiede entsprechend den aufgetretenen Tumoren. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Gesamtgruppe der Pat. mit Nierenzellkarzinom bei 70,5%, am höchsten bei Pat. mit pNET mit 94,7%.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate unter Belzutifan lag in der Gesamtgruppe der Pat. mit Nierenzellkarzinom bei 67%, die Rate kompletter Remissionen bei 11,5%. Eine komplette Rückbildung wurde bei 65% der Pat. mit pNET erreicht.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

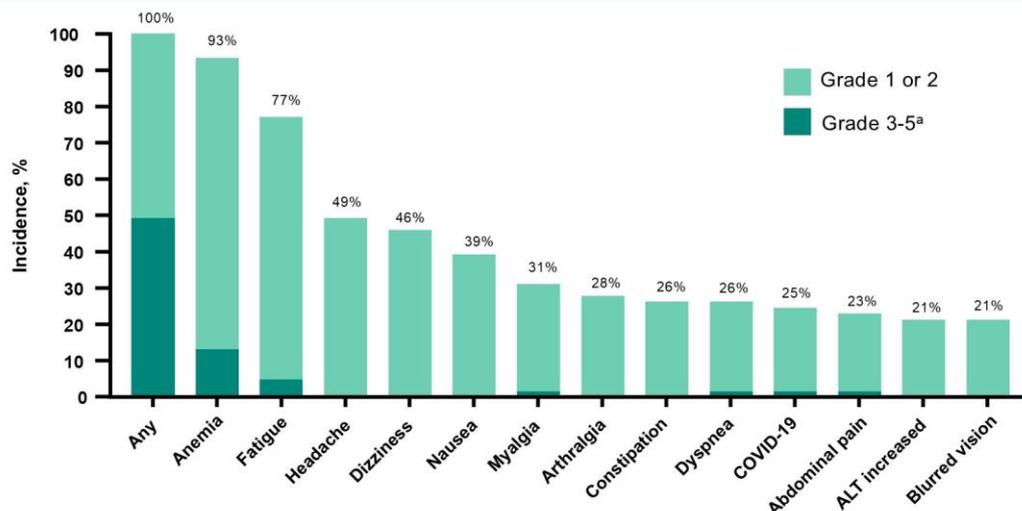
Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden im Dossier nicht ausgewertet.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Auswertung des Dossiers traten unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 unter Belzutifan bei 49,2% der Pat. auf. Eine aktuelle graphische Übersicht gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [9]

Adverse Events With Incidence $\geq 20\%$



^aGrade 4 embolism (n = 1), retinal detachment (n = 1), and retinal vein occlusion (n = 1) occurred. Grade 5 death by suicide (n = 1) and grade 5 acute fentanyl toxicity (n = 1) occurred. Data cutoff date: April 1, 2024.

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

Die häufigste Nebenwirkung ist Anämie. Transfusionen wurden bei 7 Pat. (11%) gegeben.

In der Analysepopulation des Dossiers fanden Therapieabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse unter Belzutifan bei 6,6% der Pat. statt.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich weitestgehend auf die Methodenkritik des indirekten Vergleichs.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Belzutifan anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 für Belzutifan: 3

6. Kombinationstherapie

Belzutifan wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln.

7. Diskussion

LITESPARK-004 ist eine potenziell zukunftsweisende Studie. Zielgruppe sind Pat. mit VHL-Syndrom und einem hohen Risiko für das Auftreten maligner Tumoren, Tumor-assoziiertes Symptomatik, Therapie-assoziiertes Morbidität und der lebenslangen Angst vor einer oder mehreren Krebserkrankungen. Belzutifan ist ein zielgerichteter Inhibitor aus der Substanzklasse der HIF-Inhibitoren. In LITESPARK-004 wurden Pat. mit neu aufgetretenem Nierenzellkarzinom in die offene Studie aufgenommen. Ein

hoher Anteil Pat. hatte auch Hämangioblastome und/oder PNET. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Therapieansprechen. Hier zeigte sich eine hohe Wirksamkeit von Belzutifan. Das Ansprechen der verschiedenen Tumoren war unterschiedlich, die Rate kompletter Remissionen war am höchsten bei den PNET. Das Ansprechen war nachhaltig. Operative Eingriffe konnte durch die Remissionen vermieden oder zeitlich verzögert werden.

Nebenwirkungen

Belzutifan ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet. Sie lag bei den HVL-Pat. etwas niedriger als in der Studie LITESPARK-005 bei Pat. mit klarzelligem Nierenzellkarzinom. Das ist möglicherweise durch das niedrigere mediane Alter von 41 Jahren und durch die fehlenden Vortherapien erklärt. Dennoch hat insbesondere die hohe Anämie-Rate einen relevanten Einfluss, sowohl auf die Lebensqualität mit Fatigue-Symptomatik als auch das Erfordernis der Behandlung dieser Nebenwirkung, u. a. mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Patient-Reported-Outcome und Lebensqualität

Entscheidend beim Einsatz von Belzutifan ist die Abwägung der Pat. zwischen abwartendem Verhalten, einer lokalen Therapiemaßnahme oder der oralen Therapie mit dem neuen Medikament. Hierfür sind sowohl weitere Daten zu möglichen Langzeitnebenwirkungen als auch zur Lebensqualität entscheidend. Diese fehlen bisher.

Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei VHL-Pat. mit Nierenzellkarzinom, Hämangioblastom oder PNET. Die orale Langzeittherapie führt zu Remissionen und verzögert den Krankheitsprogress. Für eine nachhaltige Bewertung des Zusatznutzens fehlen vergleichende Daten aus Studien hoher Qualität, Daten zum Patient-Reported-Outcome und zu Langzeitnebenwirkungen.

8. Literatur

1. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV. von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* 75:265-272, 2000. DOI: [10.4065/75.3.265](https://doi.org/10.4065/75.3.265)
2. Choueiri TK, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med* 26:1519-1530, 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-1093-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z)
3. Haase VH. The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des* 2009;15:3895-3903, 2009. DOI: [10.2174/138161209789649394](https://doi.org/10.2174/138161209789649394)
4. Meléndez-Rodríguez F, Roche O, Sanchez-Prieto R, Aragonés J. Hypoxia-inducible factor 2-dependent pathways driving von Hippel-Lindau-deficient renal cancer. *Front Oncol* 2018;8:214-224, 2018. DOI: [10.3389/fonc.2018.00214](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00214)
5. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:1351-1359, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30487-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30487-X)
6. Chen W, Hill H, Christie A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 539:112-117, 2016. DOI:
7. Srinivasan R, Iliopoulos O, Beckermann KE et al.: Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a

- single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 26:571-582, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00099-3)
8. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O et al.: Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. N Engl J Med 385:2036-2046, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2103425](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425)
 9. Narayan V, Jonasch E, Iliopoulos O et al.: Hypoxia-inducible factor-2α (HIF-2α) inhibitor belzutifan in von Hippel-Lindau (VHL) disease–associated neoplasms: 5-year follow-up of the phase 2 LITES-PARK-004 study. ASCO Annual Meeting 2025, Abstract 4507. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)
 10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Christian Doehn (Urologikum Lübeck), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen) Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.