

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Juli 2025

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

**Belzutifan
(fortgeschrittenes, klarzelliges Nierenzellkarzinom
nach zwei oder mehreren Therapien)**

veröffentlicht am 1. Juli 2025
Vorgangsnummer 2025-04-01-D-1174
IQWiG Berichte Nr. 2035

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 ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Belzutifan ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.), deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. 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	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Individualisierte Therapie (Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Everolimus/Lenvatinib oder Sunitinib)	beträchtlich	Hinweis	Everolimus als ZVT < 65 Jahre	gering	Anhaltspunkt
				Everolimus als ZVT ≥ 65 Jahre	beträchtlich	Anhaltspunkt
				andere ZVT als Everolimus	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der Standard der systemischen Erst- und Zweitlinientherapie bei Pat. mit fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzellkarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Der G-BA hat keine Subpopulationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Belzutifan gehört zu einer neuen Substanzklasse mit Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie LITESPARK-005 zum Vergleich von Belzutifan vs Everolimus. Die Analyse im Dossier basiert auf der zulassungskonformen Population und umfasst etwa 50% der Pat. aus der Zulassungsstudie.
- Belzutifan führte gegenüber Everolimus zur Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der im Patient-Reported-Outcome zur Verzögerung der Krankheitsverschlechterung. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. Die Ansprechrate von Everolimus liegt nur bei 3%.
- Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Belzutifan- und Everolimus-Arm etwa gleich häufig auf. Spezifische Nebenwirkungen von Belzutifan sind Hypoxie und Anämie. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war unter Belzutifan niedriger.
- 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: 1. Diese Bewertung basierte auf der Gesamtstudienpopulation und wurde vor der Publikation der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erstellt.
- Die im IQWiG-Bericht vorgeschlagene Bildung von Subpopulationen bei einer Altersgrenze von 65 Jahren ist biologisch/medizinisch nicht begründet.

Belzutifan ist eine neue wirksame Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach intensiver Vortherapie. Etwa 20-25% der Pat. profitieren nachhaltig von dieser neuen Therapie. Die Analysen der gesamten Zulassungsstudie und der zulassungskonformen Patientenpopulation unterscheiden sich nur geringfügig.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. Standard in der Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Checkpoint-Inhibitor (CPI) und einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), alternativ eine CPI-Kombination [1, 2].

3. Stand des Wissens

Bereits für die Zweitlinientherapie liegt bei rezidivierten/refraktären (r/r) Pat. keine hochwertige Evidenz vor. Die den Zulassungen zugrundeliegenden, randomisierten Studien wurden unter anderen Voraussetzungen durchgeführt. Bei Pat. mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschl. eines PD-(L)1-Inhibitors und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien können andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

Ein relevanter Pathomechanismus beim klarzelligem Nierenzellkarzinom sind Mutationen, Deletionen oder Methylierungen des von-Hippel-Lindau (VHL)-Gens. Alterationen werden bei bis zu 90% der Pat. nachgewiesen. Sie führen zur Dysregulation des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs mit Akkumulation von HIF-2 α und haben einen Einfluss auf Tumorigenese, Angiogenese und Metastasierung. 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, klarzelligem Nierenzellkarzinoms nach intensiver Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Belzutifan in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³
LITESPARK-005 [3]	Nierenzellkarzinom, klarzellig, progredient nach PD-(L)1 Inhibitor und VEGF-Therapie	Everolimus	Belzutifan	746	3,5 vs 21,9 ⁶	5,4 vs 4,6 0,72 ⁷ p = 0,008	18,4 vs 21,4 0,73 p = 0,20
	zulassungskonforme Teilpopulation			370	3,3 vs 25,5	2,7 vs 5,5 ⁶ 0,72 ⁷ p = 0,1168	18,1 vs 21,8 0,94 p = 0,650

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Belzutifan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat in dieser Situation keine Subpopulationen gebildet, sondern eine individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Eine der Optionen ist Everolimus. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der aktuellen klinischen Versorgung.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie LITESPARK-005 zum Vergleich von Belzutifan versus Everolimus. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. In die Studie wurde Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinoms aufgenommen, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens einer zielgerichteten VEGF-Therapie, fortgeschritten ist.

Die Zulassung ist beschränkt auf Pat., deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Die Analyse der zulassungskonformen Pat. im Dossier des pU enthält 370 der ursprünglich 746 Pat. von LITESPARK-005.

Der Datenschnitt erfolgte am 15. Januar 2024.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Belzutifan nicht signifikant verlängert.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in der sowohl in der zulassungskonformen als auch in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan. Der Median ist in beiden Studienarmen gleich, separieren sich die Kurven sehr deutlich nach etwa 6 Monaten. Nach 24 Monaten lag die Pat. ohne Progress im Belzutifan-Arm bei etwa 20% vs. etwa 5% im Everolimus-Arm.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate unter Belzutifan liegt etwa 6fach (Gesamtpopulation) bis 8fach (zulassungskonforme Population) oberhalb von Everolimus.

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

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS (Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms) und EQ-5D VAS erfasst. Die Daten wurden im April 2025 publiziert [4]. Hierbei zeigte sich eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs unter Belzutifan, während sich der Allgemeinzustand gegenüber dem Ausgangsbefund im Everolimus-Arm verschlechterte. Dies zeigte sich sowohl bei der körperlichen als auch bei der Rollenfunktion. Diese Ergebnisse sind im Dossier des pU auch für die zulassungskonforme Population aufgeführt.

Im EORTC QLQ-C30 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan in den Skalen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Auswertung des Dossiers traten unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 in den beiden Studienarmen gleich häufig auf, **61,8%** vs **62,5%**. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation der gesamten Studienpopulation.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [3]

Table 3. Adverse Events from Any Cause in the As-Treated Population.*				
Adverse Event	Belzutifan (N=372)		Everolimus (N=360)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5
	<i>number of participants (percent)</i>			
Any	369 (99.2)	230 (61.8)	357 (99.2)	225 (62.5)
Led to dose reduction	52 (14.0)		53 (14.7)	
Led to treatment interruption	162 (43.5)		173 (48.1)	
Led to discontinuation of study therapy	22 (5.9)		53 (14.7)	
Led to death	13 (3.5)		19 (5.3)	
Serious†	157 (42.2)		137 (38.1)	
Adverse events with incidence of $\geq 10\%$ in either group				
Anemia	308 (82.8)	121 (32.5)	204 (56.7)	65 (18.1)
Fatigue	117 (31.5)	6 (1.6)	91 (25.3)	13 (3.6)
Nausea	67 (18.0)	2 (0.5)	41 (11.4)	1 (0.3)
Constipation	62 (16.7)	0	29 (8.1)	0
Peripheral edema	60 (16.1)	0	61 (16.9)	1 (0.3)
Dyspnea	56 (15.1)	6 (1.6)	51 (14.2)	10 (2.8)
Back pain	55 (14.8)	3 (0.8)	30 (8.3)	2 (0.6)
Arthralgia	54 (14.5)	2 (0.5)	27 (7.5)	0
Asthenia	54 (14.5)	7 (1.9)	61 (16.9)	10 (2.8)
Decreased appetite	54 (14.5)	4 (1.1)	57 (15.8)	0
Hypoxia	54 (14.5)	39 (10.5)	4 (1.1)	4 (1.1)
Vomiting	48 (12.9)	3 (0.8)	32 (8.9)	3 (0.8)
Dizziness	46 (12.4)	0	6 (1.7)	0
Increased alanine aminotransferase level	45 (12.1)	5 (1.3)	32 (8.9)	0
Headache	45 (12.1)	2 (0.5)	27 (7.5)	1 (0.3)
Diarrhea	44 (11.8)	4 (1.1)	71 (19.7)	4 (1.1)
Increased aspartate aminotransferase level	43 (11.6)	5 (1.3)	32 (8.9)	1 (0.3)
Increased blood creatinine level	32 (8.6)	0	44 (12.2)	1 (0.3)
Cough	31 (8.3)	0	74 (20.6)	0
Pruritus	29 (7.8)	0	60 (16.7)	5 (1.4)
Pyrexia	22 (5.9)	3 (0.8)	46 (12.8)	0
Rash	17 (4.6)	0	68 (18.9)	5 (1.4)
Hypertriglyceridemia	14 (3.8)	0	53 (14.7)	18 (5.0)
Stomatitis	13 (3.5)	0	136 (37.8)	12 (3.3)
Hyperglycemia	10 (2.7)	2 (0.5)	54 (15.0)	20 (5.6)
Pneumonitis	3 (0.8)	1 (0.3)	51 (14.2)	13 (3.6)

* The as-treated population included all participants who received at least one dose of trial treatment. Empty cells indicate that grade 3 to 5 adverse events are included in the "Any Grade" column.

† Serious adverse events were recorded from randomization through 90 days after treatment discontinuation, or through 30 days after treatment discontinuation if the participant initiated subsequent anticancer therapy.

Besonders zu beachten bei Einsatz von Belzutifan sind die erhöhten Raten an Anämie (32,5% im Grad ≥ 3) und Hypoxie (10,5% im Grad ≥ 3) sowie gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation.

In der Analysepopulation des Dossiers fanden Therapieabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse unter Belzutifan bei 7,0% der Pat., im Everolimus-Arm bei 14,1% statt (HR 0,35; $p=0,003$).

4. 4. Bericht des IQWiG

Die Methodik des IQWiG identifiziert die Vorteile von Belzutifan in der Verzögerung des Krankheitsprogresses. Aufgrund eines positiven Interaktionstests wird ein größerer Zusatznutzen für Belzutifan bei Pat. ≥ 65 Jahren vorgeschlagen. Unterschiede zugunsten von Belzutifan aus dem Patient-Reported-Outcome, z.B. bei Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe, sind vermutlich auf Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum zurückzuführen.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. und ohne spezifische Expertise auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms 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 [5].

ESMO-MCBS v1.1 für Belzutifan: 1

Diese Bewertung basierte auf der Gesamtstudienpopulation und wurde vor der Publikation der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erstellt.

6. Kombinationstherapie

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

7. Diskussion

Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGF-gerichteten TKI haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Ein relevanter Pathomechanismus beim klarzelligem Nierenzellkarzinom sind Alterationen des VHL-Gens mit Dysregulation des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs. Belzutifan ist der erste, gezielt wirksame und zugelassene Inhibitor in dieser Indikation. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Wirksamkeit

Belzutifan führt bei 20-25% der Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGF-gerichteter Therapie zu einem Ansprechen. Während die mediane progressionsfreie Überlebenszeit gegenüber Everolimus nicht signifikant verlängert wird, zeigt sich in der Gesamtauswertung des PFÜ ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belzutifan. Insbesondere liegt die Rate der Pat. mit progressionsfreiem Überleben nach 18-24 Monaten signifikant

oberhalb der Kontrollgruppe. Die Gesamtüberlebenszeit wird gegenüber Everolimus nicht signifikant verlängert.

Im FKS1 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome zugunsten von Belzutifan, sowohl in der Gesamt- als auch in der zulassungskonformen Patientenpopulation. Damit sind Kriterien des PFÜ plus erfüllt.

Studien- und Zulassungspopulation

Die EMA hat die Zulassung von Belzutifan beschränkt auf Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, deren Erkrankung nach zwei oder mehreren Therapien, darunter einem PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei zielgerichteten VEGF-Therapien, fortgeschritten ist. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse bei Pat. nach nur mindestens einer bzw. nach zwei VEGF-Vortherapien nicht signifikant. Es ist davon auszugehen, dass Belzutifan etwa gleich wirksam ist, wenn es vor oder nach einer zweiten VEGF-gerichteten Therapie eingesetzt wird.

Weitere Subpopulationen

In dieser Behandlungssituation gibt es kaum wirksame Behandlungsoptionen. Die vom G-BA aufgeführten, zugelassenen VEGF-gerichteten TKI haben nur wenig Aussicht auf Wirksamkeit nach Vortherapie mit bereits mindestens 2 TKI derselben Substanzklasse. Darüber hinaus sind Arzneimittel wie Sunitinib aus der Versorgung aufgrund der zahlreichen schweren und belastenden Nebenwirkungen fast verschwunden. Für die vom IQWiG vorgeschlagene Subgruppenbildung bei einer Altersgrenze von 65 Jahren fehlt die biologische und medizinische Rationale.

Nebenwirkungen

Belzutifan hat ein eigenes Nebenwirkungsspektrum. Die Inhibition des Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Signalübertragungswegs zeigte sich in der erhöhten Rate an Pat. mit Hypoxie und mit Anämie. Trotz dieser Befunde ist die Rate an Pat. mit klinisch erfasster Fatigue nicht signifikant erhöht.

Belzutifan ist eine wirksame Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach intensiver Vortherapie. Etwa 20-25% der Pat. profitieren nachhaltig von dieser neuen Therapie.

8. Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 31. März 2025, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html
3. Choueiri TK, Powles T, Peltola K et al.: Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl. J Med 391:710-721, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2313906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313906)
4. Powles T, Choueiri TK, Albiges L et al.: Health-related quality of life with belzutifan versus everolimus for advanced renal cell carcinoma (LITESPARK-005): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 26:491-502, 2025. DOI: [10.1016/S1473-2045\(25\)00032-4](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(25)00032-4)
5. [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.