

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf:  
Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 19. Mai 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (Verzenios) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	21
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>33</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>34</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios) am 16. März 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. September 2020 wurde für die Patientenpopulationen a1 (postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben) und b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie) eine Befristung bis zum 1. Juni 2021 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 1. April 2021 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2021 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Verzenios am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. November 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (Verzenios) gemäß Fachinformation**

Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):**

Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

- Anastrozol  
oder
- Letrozol  
oder
- Fulvestrant  
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind  
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer  
(Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer  
(Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer  
(Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen  
oder
- Anastrozol  
oder

- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  
oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  
oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.  
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

die Antiöstrogene Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib und der PIK3-Inhibitor Alpelisib.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und / oder Strahlentherapie als auch die Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und / oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und / oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach endokriner Vortherapie (initiale endokrine Therapie / nach vorangegangener endokriner Therapie im jeweils lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) unterscheiden. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen unter einer vorangegangenen endokrinen Therapie wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Dieser Sachverhalt wurde auch in den von medizinischen Sachverständigen eingebrachten Stellungnahmen bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren vorgetragen.

In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.

Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.

#### Zu den CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen a1 und b1

Die CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für postmenopausale Frauen für die initiale endokrine Therapie oder nach einer bereits erfolgten endokrinen Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) für postmenopausale Frauen im Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant gezeigt werden. Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie wurde sowohl für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als auch für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant konnte bisher bei postmenopausalen Frauen weder mit initialer endokriner Therapie noch mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den aktualisierten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)<sup>2</sup> sollte die endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, sowohl in der initialen endokrinen Therapie als auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden.

In der S3-Leitlinie werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. Demgegenüber zeigten sich in den jeweiligen Nutzenbewertungen unterschiedlich Ergebnisse zum Zusatznutzen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen ebenfalls als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

---

<sup>2</sup> Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); Version 4.4

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Evidenzgrundlage:

#### Studie MONARCH 2:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH 2 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren.

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Krankheitsprogression entweder während einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie auftrat. Außerdem wurden Patientinnen mit Progression nach einer endokrinen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium eingeschlossen, die zuvor später als 12 Monate nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient waren oder sich de novo im metastasierten Stadium befanden.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Von diesen sind 374 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung a1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) und 210 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung b1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer legt analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung Auswertungen dieser Teilpopulationen in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH 2 begann im August 2014. Geplantes Studienende ist Januar 2024. Die Studie wird multizentrisch in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung die Ergebnisse des 3. und aktuellsten Datenschnitts vom 20.06.2019 relevant. Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Angaben dazu gemacht, ob für die noch laufende Studie darüber hinaus weitere Auswertungen geplant sind.

#### Studie MONARCH plus:

Bei der Studie MONARCH plus (Kohorte B) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt und ist die für China zulassungsbezügliche Studie. In die Studie wurden ausschließlich postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurden 104 Patientinnen dem Interventionsarm und 53 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die vorliegende Bewertung erstmalig Auswertungen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen a1 und b1 vor. Für die Fragestellung a1 sind 121 (77,1 %) und für die Fragestellung b1 36 (22,9 %) der insgesamt 157 Patientinnen relevant.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie begann im Dezember 2016. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (finale Analyse) relevant.

#### Metaanalyse:

Gemäß der Befristungsaufgabe des G-BA umfasst das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers neben den Studienergebnissen der Studie MONARCH 2 auch die Studienergebnisse der Studie MONARCH plus jeweils differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1. Zudem prüft der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien.

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede für das Alter, die Krankheitsdauer und die Abstammung für die Patientenpopulation a1 und für das Alter und die Abstammung für die Patientenpopulation b1. Die Unterschiede stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung von Metaanalysen für die einzelnen Endpunkte anhand von Heterogenitätstests überprüft, ob die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in den Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 und zum EQ-5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung

mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevante Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Schmerz*

Für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird entweder ein Anstieg um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) gewertet.

Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer für die Studie MONARCH 2 separate Auswertungen für beide Endpunkte und für die Studie MONARCH plus Auswertungen zum Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (erhoben mittels mBPI-SF) vor. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von  $> 15\%$  der gesamten Skalenspannweite von 0-11 Punkten.

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plus-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen

Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte in beiden Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt*

In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 91,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 85,0 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), sowie Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.

#### *Spezifische UEs*

Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Diarrhö (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Anämie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib und Fulvestrant.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) sind nicht sinnvoll interpretierbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus zeigt sich für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen), liegen keine sinnvoll interpretierbaren und damit keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Diarrhoe, Neutropenie und Anämie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

#### b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

##### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein

statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wird die für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „viszerale Metastasen“ und „nicht viszerale Metastasen“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studien der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS werden die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Ergebnisse sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten zur Morbidität (zum Gesundheitszustand (EQ 5D VAS) und zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und BR23)) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BR23) vor. Zur Begründung wird auf die Ausführungen unter den Endpunkten zum EORTC QLQ-C30 und BR23 und zum EQ 5D VAS in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität verwiesen. Bezüglich der Auswertungen zum Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF) in der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht hinreichend beurteilen, inwieweit der in der Metaanalyse radiologisch bestimmte Progress mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde nur in der MONARCH 2-Studie erhoben und ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen / metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH 2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Schmerz*

Für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird entweder ein Anstieg um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO) gewertet.

Diesbezüglich legt der pharmazeutische Unternehmer für die Studie MONARCH 2 separate Auswertungen für beide Endpunkte und für die Studie MONARCH plus Auswertungen zum Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (erhoben mittels mBPI-SF) vor. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von  $> 15\%$  der gesamten Skalenspannweite von 0-11 Punkten.

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen mit einem Alter  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant wogegen für Patientinnen mit einem Alter  $< 65$  Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse wird für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde sowohl in der MONARCH 2- als auch in der MONARCH plus-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Brustkrebs-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis zum Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ohne nachfolgende Verbesserung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Anstieg des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber der Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Score oberhalb dieses Niveaus. Der Tod wurde als Ereignis ausgeschlossen. Die mit der Neubewertung vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Daher deckt die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab, wodurch es als nicht sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Es handelt sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen deutliche Unterschiede der Beobachtungszeiten vor. Damit ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist nicht auszuschließen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtert haben und für die gar kein bestätigter Wert vorliegt. Folglich wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie MONARCH 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ über den verkürzten Beobachtungszeitraum, definiert als Abnahme des Scores um 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Daten zum Gesundheitszustand in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die

Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte über den verkürzten Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vor.

Entsprechend der obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik wären zusätzliche Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten Verschlechterung notwendig, um die vorgelegten Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können.

Trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer diese Auswertungen im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Die Ergebnisse zur Lebensqualität können daher nicht sinnvoll interpretiert und damit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der MONARCH 2-Studie trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 100 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 69,2 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Spezifische UEs*

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UE) und Diarrhö (schwere UE) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar.

Darüber hinaus zeigt sich für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (UE) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (UE) in der Metaanalyse im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Zudem zeigt sich für den Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei der Subgruppenanalyse bezüglich des Merkmals Alter für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre in der MONARCH 2-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant wogegen für Patientinnen  $< 65$  Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens wird insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1) liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die vorgelegten Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ 5D-VAS) in der Endpunktkategorie Morbidität sind nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Diarrhoe und Neutropenie jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in

Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenso als niedrig eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich für die Neubewertung nach Fristablauf daraus, dass keine bewertbaren Daten zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität für die Teilpopulation b1 zur Verfügung stehen.

Diese Unsicherheiten rechtfertigen, dass die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung, die bei Vorliegen von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien in die Kategorie „Beleg“ eingestuft werden könnte, herabgestuft wird. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Abemaciclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 01.04.2021. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgenden Patientenpopulationen:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie.

##### zu Teilpopulation a1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Anastrozol  
oder
- Letrozol  
oder
- Fulvestrant  
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant

oder

- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung der Patientinnen in der Teilpopulation a1 liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

#### zu Teilpopulation b1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Eine weitere endokrine Therapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  
oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung  
oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.  
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)  
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung der Patientinnen in der Teilpopulation b1 liegen Ergebnisse der Metaanalyse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Fulvestrant vor. Die Metanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und Lebensqualität sind nicht sinnvoll interpretierbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant vor.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7%.

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 2	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Patientenpopulation a1)</b>				
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Antiöstrogene</i>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 2	13
oder				
ggf. Tamoxifen <sup>4</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273

<sup>3</sup> Konsistent zur Darstellung des Behandlungsmodus für Fulvestant in Kombination mit Ribociclib, sowie Palbociclib, bei dem Fulvestant u.a. an Tag 29 des 1. Zyklus gegeben wird, wird für Fulvestant, abweichend von den anderen Wirkstoffen dieses Verfahrens, auf Monate (und nicht Tage) abgestellt.

<sup>4</sup> Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 3	14
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12	1 - 3	14
<b>Patientenpopulation b1)</b>				
<i>Antiöstrogene</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Oder				
Fulvestrant <sup>5</sup>	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 2	13
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol <sup>6</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>				
Exemestan <sup>7</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan<sup>8</sup></i>				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				

<sup>5</sup> Fluvastatin als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

<sup>6</sup> nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

<sup>7</sup> Exemestan nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

<sup>8</sup> Everolimus in Kombination mit Exemestan nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 3	14
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 <sup>3</sup>	1 - 3	14

### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Patientenpopulation a1)</b>					
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
oder					
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Antiöstrogene</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
oder					
ggf. Tamoxifen <sup>3</sup>	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg	20 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28x 250 mg
<b>Patientenpopulation b1)</b>					
<i>Antiöstrogene</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tamoxifen	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg	20 mg
oder					
Fulvestrant <sup>4</sup>	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
<i>Nicht-steroidalen Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
oder					
Letrozol <sup>5</sup>	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Steroidale Aromatasehemmer</i>					
Exemestan <sup>6</sup>	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
<i>Everolimus in Kombination mit Exemestan<sup>7</sup></i>					
Everolimus	1 0 mg	1 0 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2, 5 mg	2, 5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg <sup>9</sup>	100 FZA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €

<sup>9</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Everolimus 10 mg <sup>9</sup>	30 TAB	769,86 €	1,77 €	36,00 €	732,09 €
Exemestan 25 mg <sup>9</sup>	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Letrozol 2,5 mg <sup>9</sup>	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	1,77 €	0,00 €	6 844,34 €
Tamoxifen 20 mg <sup>9</sup>	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abemaciclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken