

# 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  
Aromatasehemmer))

Vom 15. Juni 2023

## 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 .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	16
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib eingesetzt werden können .....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>23</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 die 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) erstmalig am 29. Oktober 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Mai 2019 wurde für Patientenpopulation a1) (Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben) eine Befristung bis zum 31. Dezember 2022 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 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 22. Dezember 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2023 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 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 15.06.2023):**

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 einem Aromatasehemmer als initiale endokrine 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
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)  
oder
- Ribociclib 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
- Abemaciclib 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) – Beschluss vom 2. Mai 2019 und Beschluss vom 3. September 2020 und Beschluss vom 19. Mai 2022
  - Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
  - Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017 und Beschluss vom 22. März 2019
  - Palbociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 18. Mai 2017 und Beschluss vom 15. Dezember 2022
  - Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und Beschluss vom 20. August 2020
  - Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und Beschluss vom 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.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus kommen steroidale (Exemestan) und nicht-steroidale Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) in Betracht. Für Exemestan kann, laut Fachinformation, von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden.

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.

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

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 im Anwendungsgebiet dar.

Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie 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.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant und zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant konnte bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)<sup>2</sup> sollte die initiale endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden.

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 vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Behandlungsoption „Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)“ ergänzt.

Grundlage für diese Änderung ist die Berücksichtigung der Ausführungen in der Fachinformation zu Exemestan, nach denen von der Bezeichnung „Progress“ auch ein Rezidiv nach einer Antiöstrogenbehandlung als umfasst angesehen werden kann.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

---

<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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

#### Studie MONARCH 3:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH 3 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden 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.

Bezüglich der Vortherapie waren Patientinnen mit einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall von  $\leq 12$  Monaten nach Beendigung der Behandlung von der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 493 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 20 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 80 % der Patientinnen Letrozol.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH 3 begann im November 2014. Die Studie wird multizentrisch in 158 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 4 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des 4. und aktuellsten Datenschnitts vom 2.07.2021 relevant. Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten Datenschnitt nach 252 Todesfällen. Über diesen Datenschnitt hinaus plant der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zur finalen Analyse für das Gesamtüberleben nach 315 Todesfällen.

#### Studie MONARCH plus:

Bei der Studie MONARCH plus (Kohorte A) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, in der Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol mit Placebo in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt und ist die für China zulassungsbegründende Studie. In die Kohorte A der Studie wurden ausschließlich postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder

metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben.

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Krankheitsprogression entweder innerhalb von 12 Monaten oder später als 12 Monate nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie auftrat. Außerdem wurden Patientinnen mit de novo metastasierter Erkrankung und ohne jegliche vorhergehende endokrine Therapie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 306 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte A der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurden 207 Patientinnen dem Interventionsarm und 99 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall > 12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 25 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 75 % der Patientinnen Letrozol.

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 vom 18. Mai 2020 (finale Analyse) relevant.

### Metaanalyse:

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede für das Alter, für den Anteil der Patientinnen mit einer de novo Metastasierung sowie für die Abstammung. Darüber hinaus wurden in die Studie MONARCH plus auch Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie oder während der adjuvanten Therapie eingeschlossen. Die Unterschiede zwischen den herangezogenen Studienpopulationen stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird daher zur Berechnung von Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt verwendet.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert.

Insgesamt zeigt sich für das Gesamtüberleben in der Metaanalyse der Studien eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben und damit ein Vorteil durch die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

In der MONARCH 3-Studie führte Abemaciclib bei postmenopausalen Patientinnen nach längerer Beobachtungszeit zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 12,6

Monate. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme zeigen bis zum ca. 30. Beobachtungsmonat jeweils einen ähnlichen Verlauf; erst danach wird der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 deutlich.

In der MONARCH plus-Studie zeigt sich bislang keine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben. Die Nachbeobachtungszeit ist deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven deuten ebenfalls eine Separation der Überlebenskurven nach ca. 30 Monaten an.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben ist 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 vorliegenden Daten 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.

Das verlängerte PFS unter Abemaciclib war in der Metaanalyse der beiden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Bezüglich der Endpunkte zur Symptomatik ergeben sich demgegenüber aus den vorliegenden Daten Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb 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 3-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 3 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 (mBPI-SF)*

Der Endpunkt Schmerz wurde nur in der Studie MONARCH plus mittels mBPI-SF als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden erhoben.

Für diesen Endpunkt liegen Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung vor. Als eine Verschlechterung wird ein Anstieg um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Studienbeginn auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ gewertet. Der Anstieg um mindestens 2 Punkte entspricht einer Schwelle von  $\geq 15$  Punkten der gesamten Skalenspannweite von 0 – 10 Punkten.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden zeigt sich in der MONARCH plus-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23)*

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONARCH 3 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur sogenannten „nachhaltigen“ Verschlechterung vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ war definiert als Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. 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 „nachhaltigen 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. Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur nachhaltigen Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur nachhaltigen Verschlechterung angesehen wird.

Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte zeigen sich für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Nebenwirkungen der systemischen Therapie (nur in der MONARCH 3-Studie erhoben) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet werden.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird nur in der Studie MONARCH 3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ jeweils definiert als Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert vor.

Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen.

Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONARCH 3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 jeweils bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. In der MONARCH plus-Studie erfolgte eine entsprechende Erhebung nur mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30.

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

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen.

Bei der Analyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte zeigt sich in der Metaanalyse nur für die Domäne „Körperbild“ des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen  $< 65$  Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Diese Effektmodifikationen zeigt sich außer im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

Insgesamt kann allein basierend auf dem Nachteil in der Domäne „Körperbild“ des brustkrebstypischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23, das zudem allein in der Monarch 3-Studie erhoben wurde, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Nachteil abgeleitet werden.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

## 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 3-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 94,4 % der Patientinnen.

In der MONARCH plus-Studie traten entsprechend bei 99,5 % der Patientinnen im Interventionsarm und bei 89,9 % der Patientinnen im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), sowie Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol. Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol, während sich für Patientinnen  $< 65$  Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Diese Effektmodifikation zeigt sich außer in den Endpunkten „globaler Gesundheitszustand“ und „soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

#### *Spezifische UEs*

Für die spezifischen UEs Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Diarrhoe (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Untersuchungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Augenerkrankungen (UEs) zeigt sich im Detail jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, liegen aus einer Metaanalyse Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Letrozol oder Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

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

Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen insbesondere für die Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol auf, weshalb in der Gesamtbetrachtung für die Symptomatik ein Nachteil abgeleitet wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BR23) ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol 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  $\geq 3$ ) Neutropenie, Diarrhoe, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol.

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 und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Der Bewertung des Zusatznutzens liegen mit den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus zwei randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien zugrunde.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Aus dem vorliegenden geplanten und aktuellsten Datenschnitt vom 2. Juli 2021 (4. Interimsanalyse nach 252 Todesfällen) der Studie MONARCH 3 liegen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, welche auf einer Nachbeobachtungsdauer von ca. 6 Jahren basieren. Bezüglich des Hazard Ratio des Gesamtüberlebens ist allerdings auch zu diesem fortgeschrittenen Datenschnitt noch ein recht breites 95 %-Konfidenzintervall auffällig, woraus sich eine Unsicherheit bei der Interpretation des Effektschätzers ergibt.

Für die MONARCH plus-Studie liegt der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben vor. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit mit 2,5 Jahren deutlich kürzer als in der MONARCH 3-Studie. Entsprechend beruht die Schätzung des Hazard Ratio zum Gesamtüberleben auf einer deutlich geringeren Anzahl von Ereignissen im Vergleich zur MONARCH 3-Studie. Die Daten zum Gesamtüberleben nach der Kaplan-Meyer-Analyse zeigen einen Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 2,5 Jahren nach Randomisierung. In der Studie MONARCH plus deutet sich ein ähnliches Bild der Kaplan-Meyer-Kurven an. Danach ergeben sich aus der kurzen Nachbeobachtungszeit der MONARCH plus-Studie relevante Limitationen zur Aussagesicherheit für das Gesamtüberleben. Das entspricht auch der Einschätzung der medizinischen Experten im Stellungnahmeverfahren.

Insgesamt resultieren dadurch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Angesichts der maßgeblichen Bedeutung des Ergebnisses zum Gesamtüberleben für die oben dargelegte Abwägungsentscheidung in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen rechtfertigen die dargelegten Unsicherheiten, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

#### 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 2. Mai 2019. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmer zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR-) positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientenpopulation:

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

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

- Anastrozol  
oder
- Letrozol  
oder
- Fulvestrant  
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind  
oder
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)  
oder
- Ribociclib 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
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol 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 Letrozol oder

Anastrozol vor. Die Metaanalyse umfasst die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol gegenüber Letrozol oder Anastrozol.

Für der Kategorie Morbidität (Schmerz, Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand) ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein Nachteil für die Symptomatik.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol im Vergleich zu Letrozol oder Anastrozol 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 und weiteren Nachteilen bezüglich der Krankheitssymptomatik überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Letrozol oder Anastrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Letrozol oder Anastrozol festgestellt.

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen 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 Abemaciclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022).

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: 21. März 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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: 15. Mai 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### 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, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
plus Aromatasehemmer:				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

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

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

### 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
<i>plus Aromatasehemmer:</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Antiöstrogene</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol):</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	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	273,0	273 x 125 mg
plus Aromatasehemmer:					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273,0	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	28 x 250 mg
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13,0	26 x 250 mg
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273,0	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14,0	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 (Apotheken abgabepreis)	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 €	2,00 €	559,04 €	5 206,68 €
Anastrozol 1 mg <sup>4</sup>	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Letrozol 2,5 mg <sup>4</sup>	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Exemestan 25 mg <sup>4</sup>	100 FTA	127,50 €	2,00 €	9,19 €	116,31 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Anastrozol 1 mg <sup>4</sup>	120 FTA	65,06 €	2,00 €	4,25 €	58,81 €
Letrozol 2,5 mg <sup>4</sup>	120 FTA	61,64 €	2,00 €	3,98 €	55,66 €
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	2,00 €	559,04 €	5 206,68 €
Fulvestrant 250 mg <sup>4</sup>	1 IFE	175,64 €	2,00 €	13,00 €	160,64 €
Tamoxifen 20 mg <sup>4</sup>	100 FTA	22,43 €	2,00 €	0,88 €	19,55 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	2,00 €	276,92 €	6 567,19 €
Palbociclib 125 mg	21 HKP	2 461,87 €	2,00 €	235,38 €	2 224,49 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

#### 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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>4</sup>Festbetrag

## **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## **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 bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 22. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2022 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 30. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 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 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	9. Mai 2023 16. Mai 2023 30. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken