

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt aus den vom G-BA festgelegten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin aus. Neben den in Tabelle 2 aufgelisteten Therapieoptionen benennt er zusätzlich Trastuzumab-Deruxtecan als Option für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Brustkrebs. Da der pU keine Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan als Komparator einschließt, bleibt die Benennung dieses Wirkstoffs als alternative Therapieoption durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Sacituzumab govitecan wird die Studie TROPiCS-02 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT, in der Sacituzumab govitecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits mindestens 1 endokrin-basierte Therapie, mindestens 1 Therapie mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren und mindestens 1 Taxan-haltige Therapie sowie 2 bis 4 Chemotherapie-Regime im metastasierten Stadium erhalten haben. Eine (neo)adjuvante Chemotherapie wurde dabei als 1 der vorangegangenen Chemotherapie-Regime gezählt, wenn sich bei den Patientinnen und Patienten eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt hatte. Zum Studieneintritt mussten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 543 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sacituzumab govitecan (N = 272) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 271) randomisiert. Dabei musste jeweils vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung ist daher die Teilpopulation der 205 vs. 213 Patientinnen und Patienten relevant, für die Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zum Kontrollarm gewählt wurde.

Die Behandlung mit Sacituzumab govitecan und Eribulin entspricht in der Studie TROPiCS-02 den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin erfolgte weitgehend gemäß der jeweiligen Fachinformation.

Die Gabe der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers oder bis zum Studienende erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Teilpopulation der Studie TROPiCS-02

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute

Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt) festgelegt (siehe Tabelle 2). In der Studie TROPiCS-02 standen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die folgenden Monotherapien zur Auswahl: Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin. Gemcitabin ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und als Monotherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Der pU legt daher mit dem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPiCS-02 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als entsprechende Therapieoption festgelegt worden war. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation ist sachgerecht; die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Der pU stellt im Dossier Ergebnisse zu 2 Datenschnitten dar (01.07.2022: Auswertungen für alle Endpunkte; 01.12.2022: Auswertung ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 01.12.2022 herangezogen, für alle weiteren Endpunkte der Datenschnitt vom 01.07.2022.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPiCS-02 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten, aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen und aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung in den Studienarmen als hoch eingestuft. Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse darüber hinaus aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) liegen keine geeigneten Daten vor, sodass eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen zu beiden Datenschnitten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Dyspnoe und Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen allerdings nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität (schwere UEs), Neutropenie (schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sacituzumab govitecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Sacituzumab govitecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, jedoch lediglich für den verkürzten Beobachtungszeitraum. In den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und (nicht) schwerwiegende / (nicht) schwere Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ausschließlich positive Effekte mit geringem oder beträchtlichem Ausmaß. Die negativen Effekte stellen die positiven Effekte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sacituzumab govitecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sacituzumab govitecan.

Tabelle 3: Sacituzumab govitecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die eine endokrin-basierte Therapie und mindestens 2 zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capecitabin oder ▪ Eribulin oder ▪ Vinorelbin oder ▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)^d 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA davon ausgegangen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine (neo)adjuvante Chemotherapie als eines der vorherigen Chemotherapie-Regime gezählt wird, sofern sich eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt. ▫ die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Chemotherapie erhalten haben. ▫ für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. ▫ für Patientinnen und Patienten mit genomischer BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Sacituzumab govitecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt. <p>d. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>e. In die Studie TROPiCS-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem umfasst die für die Dossierbewertung relevante Teilpopulation lediglich 5 männliche Patienten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 und auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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