

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)

Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HR+, HER2-low oder -ultralow, nach mind.
1 endokrinen Therapie)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. März 2025 hat Trastuzumab deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. April 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (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 Trastuzumab deruxtecan 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan 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 Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- Doxorubicin
oder
- Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)
oder
- Epirubicin
oder
- Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)
oder
- Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
oder
- nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
oder
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage)
oder
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4

feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind folgende Wirkstoffe zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom und zur endokrin-basierten Therapie.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung):

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt.

Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monochemotherapien zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.

In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt, sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen.

Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden.

Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrazykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt.

Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert.

In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die

Vorthérapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin.

Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecán zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecán wie folgt bewertet:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Studie DESTINY-Breast06

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecán mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapien.

Die Studie wird seit Juli 2020 in 273 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden Erwachsene mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung sollte während der endokrinen Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten sein. Die Patientinnen und Patienten durften keine Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Ein Studieneinschluss war erlaubt, wenn nach der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten vorlag. Etwa ein Drittel

der Patientinnen und Patienten hatten eine primäre endokrine Resistenz, während die übrigen Patientinnen und Patienten eine sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen.

Der HER2-low und HER2-ultralow-Status wurde mittels eines Immunhistochemie-Tests bestimmt.

Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 430) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen vorheriger Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-IHC-Expression (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und < 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein).

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie DESTINY-Breast06 liegen Daten des ersten Datenschnittes vom 18. März 2024 vor. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den zweiten Datenschnitt vom 24. März 2025 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Limitationen der Studie DESTINY-Breast06

Für die Studie bestehen Limitationen hinsichtlich der Vortherapien, da gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen zu den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien unterschiedliche Vorbehandlungen (z.B. Versagen der vorherigen Anthrazyklin- und Taxantherapie oder eine weitere Anthrazyklin-haltige Therapie ist nicht angezeigt; siehe Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) vorausgesetzt werden. Es liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vor. Eine weitere Aufschlüsselung der Vortherapien liegt für die Therapieoption Paclitaxel vor. Daher bleibt für die Wirkstoffe Capecitabin und nab-Paclitaxel offen, ob die in der Fachinformation genannten Voraussetzungen hinsichtlich der Vortherapien für die Patienten vorlagen. Jedoch bleibt auch für Paclitaxel-behandelte Patienten unklar, ob sie nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast06 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil von Trastuzumab deruxtecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast06 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab deruxtecan.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST - Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS

Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS erhoben.

Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Es liegen keine geeigneten Daten für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, vor.

Bereits zu Studienbeginn war der Rücklauf des Fragebogens in beiden Studienarmen niedrig. Aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquote sind die Daten insgesamt nicht geeignet.

PGIC

Der Gesundheitszustand wurde anhand des PGIC-Fragebogens erhoben.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt ein Vorteil aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes im Endpunkt PGIC festgestellt, der eine deutliche Verbesserung im Gesundheitszustand zeigt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben.

Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie DESTINY-Breast06 traten im Trastuzumab deruxtecán-Arm bei nahezu allen Patientinnen und Patienten und im Kontroll-Arm bei 95% der Patientinnen und Patienten ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Hand-Fuß-Syndrom und Ödem peripher liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecán vor.

Ein statistisch signifikanter Nachteil für Trastuzumab deruxtecán wurde für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Untersuchungen, Anämie, ILD / Pneumonitis, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Appetit vermindert, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Alopezie festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecán zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie DESTINY-Breast06 vor. In dieser RCT wurde Trastuzumab deruxtecán gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecán vor, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecán während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS, und den mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Morbidität keine Nachteile gegenüber. Der G-BA kommt in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass für Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie DESTINY-Breast06 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor und auch das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Es bestehen jedoch übergeordnet relevante Unsicherheiten. So liegen hinsichtlich der Vortherapien Unsicherheiten vor, da gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen zu den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien unterschiedliche Vorbehandlungen vorausgesetzt werden. Ferner bestehen Abweichungen zur Zulassung beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika. Zudem ergibt sich aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ im Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Unsicherheit in der Aussagesicherheit für die gesamte Patientenpopulation.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie oder Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT DESTINY-Breast06 vor, in der Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen wurde.

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil vor und für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail liegen Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

Aufgrund von Unsicherheiten insbesondere in Bezug auf die Vortherapien der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit ableiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind tendenziell unterschätzt, da ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die im berücksichtigten Jahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan infrage kommen, wurden durch dieses Vorgehen nicht eingeschlossen.

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 Enherthu

(Wirkstoff: Trastuzumab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und 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.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² KOF für Doxorubicin bzw. 900 – 1 000 mg/m² KOF für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 – 80 mg/m² KOF und 60 – 75 mg/m² KOF; Epirubicin: 75 – 90 mg/m² KOF und 60 – 90 mg/m² KOF). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 – 80 mg/m² KOF und Epirubicin: 60 – 90 mg/m² KOF. In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

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.

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie:				
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 – 11 ³	1	5 – 11
Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)				
Doxorubicin PEG-liposomal	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin				
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 – 16 ⁴	1	10 – 16
Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

³ Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450 – 550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

⁴ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1 000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

Verbrauch:

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					
Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg = 373,7 mg	373,7 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie					
Doxorubicin					
Doxorubicin	50 mg/m ² – 80 mg/m ² = 88,5 mg – 141,6 mg	88,5 mg – 141,6 mg	2 x 50 mg – 3 x 50 mg	5 – 11 ³	15 x 50 mg – 22 x 50 mg
Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)					
Doxorubicin PEG-liposomal	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 2 x 20 mg	13,0	13 x 50 mg + 26 x 20 mg
Epirubicin					
Epirubicin	90 mg/m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10 – 11 ⁴	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg – 11 x 100 mg + 11 x 50 mg + 11 x 10 mg
Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)					
Docetaxel	100 mg/m ² = 177 mg	177 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
Paclitaxel	175 mg/m ² = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 460,2 mg	460,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg

Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
Capecitabin	2 150 mg	2 x 2 150 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 44,3 mg – 53,1 mg	44,3 mg – 53,1 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 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 § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan 100 mg	1 PKI	1 516,86 €	1,77 €	83,36 €	1 431,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,11 €	138,96 €
Capecitabin 150 mg	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,99 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	820,48 €	1,77 €	38,40 €	780,31 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,47 €	1,77 €	4,80 €	105,90 €
Doxorubicin 50 mg Fehler! Textmarke nicht definiert.	6 ILO	812,52 €	1,77 €	63,37 €	747,38 €
Doxorubicin PEG-liposomal 20 mg	1 IFK	721,49 €	1,77 €	89,87 €	629,85 €
Doxorubicin PEG-liposomal 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	1,77 €	224,69 €	1 552,44 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Paclitaxel							
Dexamethason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} 2 x 20 mg	50 TAB à 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,9 mg	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	17,4	122,15 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	17,4	67,41 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne

Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. April 2025 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 Trastuzumab deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stimmnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stimmnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Mit Schreiben vom 10. September 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. September 2025 übermittelt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stimmnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. September 2025 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken