

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. Februar 2026

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

**Trastuzumab Deruxtecan – T-DXd
(Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs,
HER2 positiv)**

veröffentlicht am 2. Januar 2026

Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1257

IQWiG Bericht Nr. 1546

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) in dieser Indikation wird auf der Basis neuer Erkenntnisse durchgeführt. T-DXd ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von • Irinotecan • Docetaxel • Paclitaxel • Paclitaxel + Ramucirumab	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen. Wir begrüßen den Verzicht auf eine Subgruppenbildung auf der Basis der Anzahl vorheriger Therapien.
- Vor Therapie mit T-DXd wird die Bestätigung der HER2-Positivität mittels Immunhistochemie oder In-situ-Hybridisierung empfohlen.
- Basis dieser frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04.
- In DESTINY-Gastric04 führte T-DXd gegenüber Paclitaxel + Ramucirumab zur signifikanten Steigerung der Ansprechrates, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd in DESTINY-Gastric04 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Im Vordergrund steht die hämatologische Toxizität sowie Nausea und Emesis. Besonders zu beachten ist das Auftreten von einer potentiell fulminant verlaufenden, interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält T-DXd den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

T-DXd ist der Standard bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluoropyrimidin und Trastuzumab.

2. Einleitung

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

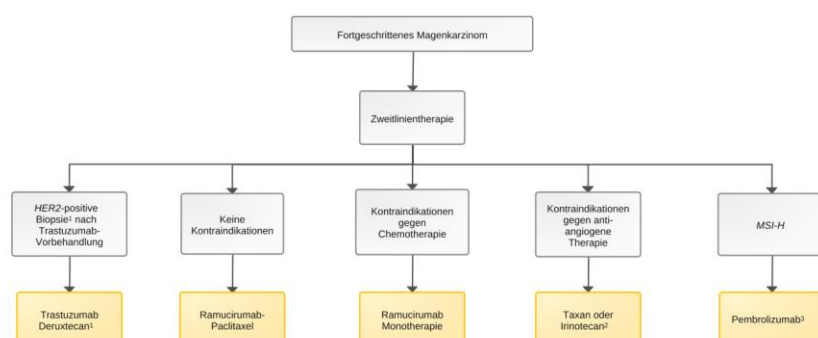
In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2-Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

3. Stand des Wissens

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio ≥ 2.0 . Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [4, 5]. Trastuzumab soll zur Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [1-3]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrate und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie alleine zeigte [6].

Abbildung 2 zeigt den aktuellen Algorithmus für die Zweitlinientherapie für Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Algorithmus für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms



Legende:

¹ Da viele Tumoren ihre HER2-Überexpression nach Trastuzumab-Versagen verlieren, ist eine erneute Überprüfung des aktuellen HER2-Status anhand einer frischen Biopsie vor T-DXd-Therapie in der Zweitlinie zu empfehlen.

² Auch 5-FU/Folinsäure-Irinotecan wird aufgrund höherer Ansprechraten als bei Irinotecan Monotherapie zum Teil eingesetzt.

³ Pembrolizumab in der zweiten Therapielinie nur, wenn kein PD-1/PD-L1 Inhibitor in der ersten Therapielinie verabreicht wurde

Wenn Trastuzumab Deruxtecán in der Zweitlinientherapie nicht eingesetzt wurde, kann es in der Drittlinientherapie zum Einsatz kommen.

T-DXd gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. T-DXd besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und zytotoxischen Wirkstoff Deruxtecán, einem Topoisomerase-I-Inhibitor. Daten aus Studien zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mindestens 1 Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit T-DXd bei Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach systemischer Vortherapie

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
DESTINY-Gastric01 [7, 8], Dossier	fortgeschritten, ≥2 Vortherapien Japan / Korea	Irinotecan oder Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	188	12,5 vs 42,0 ⁶ p = 0,0001	3,5 vs 5,6 0,47 ⁷ p = 0,0003	8,9 vs 12,5 0,60 p = 0,0051
DESTINY-Gastric04 [9]	fortgeschritten, nach Trastuzumab-basierte Vortherapie	Paclitaxel + Ramucirumab	Trastuzumab Deruxtecan	494	27,8 vs 42,3 ⁶ p = 0,0006	5,6 vs 6,7 0,7402 ⁷ p = 0,0074	11,4 vs 14,7 0,7024 p = 0,0044

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von T-DXd

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Dies umfasst

- nach einer systemischen Vortherapie
 - Irinotecan
 - Docetaxel
 - Paclitaxel
 - Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

4. 2. Studien

Grundlage der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, internationale Phase-III-Studie DESTINY-Gastric04, in die Pat. mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung nach Trastuzumab-Vortherapie eingeschlossen wurden. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt war der 24. Oktober 2024.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von DESTINY-Gastric04. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in DESTINY-Gastric04 durch T-DXd gegenüber Paclitaxel + Ramucirumab signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,70; Median 3,3 Monate). Nach 24 Monaten lag die Überlebensrate im T-DXd-Arm bei 29,0% gegenüber 13,9% im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von DESTINY-Gastric04. Hier führte T-DXd zu einer signifikanten Verlängerung (HR 0,74; Median 1,1 Monate).

Die Ansprechrate wurde von 27,8% im Kontrollarm auf 42,3% im T-DXd-Arm gesteigert.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden in DESTINY-Gastric04 mittels der validierten Fragebögen FACT-Ga und EQ-5D-5L VAS erhoben. Hier ergeben sich Hinweise auf eine Reduktion des Risikos für die erste Verschlechterung der Lebensqualität sowohl beim Gesamtscore als auch bei Subskalen. Allerdings umfasst der Beobachtungszeitraum lediglich die Behandlung mit Studienmedikation (zuzüglich 40 + 7 Tage oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie) und ist damit nicht vollständig.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lagen in DESTINY-Gastric04 numerisch etwa gleich hoch in den beiden Studienarmen. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N = 244)		Ramucirumab + Paclitaxel (N = 233)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number of patients with event (percent)			
Any drug-related adverse event	227 (93.0)	122 (50.0)	213 (91.4)	126 (54.1)
Fatigue†	117 (48.0)	17 (7.0)	88 (37.8)	6 (2.6)
Neutropenia‡	117 (48.0)	70 (28.7)	114 (48.9)	83 (35.6)
Nausea	108 (44.3)	12 (4.9)	33 (14.2)	0
Anemia§	76 (31.1)	34 (13.9)	77 (33.0)	32 (13.7)
Decreased appetite	71 (29.1)	5 (2.0)	42 (18.0)	3 (1.3)
Leukopenia¶	65 (26.6)	18 (7.4)	52 (22.3)	29 (12.4)
Thrombocytopenia	65 (26.6)	21 (8.6)	32 (13.7)	7 (3.0)
Diarrhea	63 (25.8)	3 (1.2)	47 (20.2)	5 (2.1)
Alopecia	59 (24.2)	0	62 (26.6)	0
Aminotransferase level increased**	53 (21.7)	5 (2.0)	22 (9.4)	1 (0.4)
Vomiting	49 (20.1)	7 (2.9)	16 (6.9)	1 (0.4)
Interstitial lung disease or pneumonitis††	34 (13.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
Weight decreased	27 (11.1)	3 (1.2)	9 (3.9)	1 (0.4)
Constipation	26 (10.7)	0	12 (5.2)	0
Lymphopenia‡‡	25 (10.2)	5 (2.0)	13 (5.6)	3 (1.3)
Stomatitis§§	12 (4.9)	1 (0.4)	33 (14.2)	1 (0.4)
Neuropathy¶¶	6 (2.5)	0	68 (29.2)	8 (3.4)
Epistaxis	4 (1.6)	0	30 (12.9)	1 (0.4)
Hypertension	1 (0.4)	0	36 (15.5)	19 (8.2)

Die Muster der Nebenwirkungen waren unterschiedlich. Fatigue und Thrombozytopenie im Grad ≥3 traten häufiger unter T-DXd auf. Interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis aller Schweregrade wurden bei 13,9% der Pat. dokumentiert. 4 Pat. verstarben im T-DXd- und 2 Pat. verstarben im Kontrollarm im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen.

Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 11,5% im T-DXd- und bei 13,9% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Inhalte der Studie und des Dossiers werden im wesentlichen korrekt erfasst.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von T-DXd anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan: 4

6. Kombinationstherapie

T-DXd wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die jetzt vorliegenden Daten aus DESTINY-Gastric04 füllen eine inhaltliche Lücke in der Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang nach Therapie mit Trastuzumab. Die Lücke entstand, nachdem die vorherige Nutzenbewertung auf dem Vergleich von T-DXd versus Irinotecan oder Paclitaxel in DESTINY-Gastric01 beruhte. Dieser ‚unterwertige‘ Vergleich ließ die Frage offen, ob T-DXd auch einem Vergleichsarm Paclitaxel + Ramucirumab überlegen ist.

Diese Frage ist jetzt beantwortet. In der Tat ist der Kontrollarm Paclitaxel + Ramucirumab stärker mit einer höheren Ansprechrates und einem längeren medianen Gesamtüberleben. Dennoch ist auch in DESTINY-Gastric04 das Antikörperkonjugat T-DXd der Kontrolle signifikant überlegen, ohne begrenzende Erhöhung der Toxizität.

T-DXd ist der Standard bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Vortherapie mit Platinderivat, Fluoropyrimidin und Trastuzumab.

7. Literatur

1. Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009oll_s3_magenkarzinom_diagnostik_therapie_adenokarzinome_oesophagogastraler_uebergang_2025-05
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guide-line/html/index.html>

3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004)
4. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. : HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. J Cancer Res Clin Oncol 143:835-841, 2017. DOI: [10.1007/s00432-017-2374-x](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2374-x)
5. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. J Clin Oncol 39:1468-1478, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.02761](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02761)
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376:687-697, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-2430. DOI: [10.1056/NEJMoa2004413](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413)
8. Ku GY, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol 2022;33 (suppl7): S555-S580. DOI: 10.1016/annonc/annonc1065; [ESMO Congress | OncologyPRO](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). J Clin Oncol 2020;38:1919-1927. DOI:[10.1200/JCO.19.03077](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig) und Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz) erarbeitet.