Gemeinsamer Bundesausschuss

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Zanidatamab

(Biliäres Karzinom, HER2+ (IHC3+), vorbehandelt)

Vom 6. August 2026

**Inhalt**


**A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 3**

**B. Bewertungsverfahren ... 4**

**1. Bewertungsgrundlagen ... 4**

**2. Bewertungsentscheidung ... 4**

**2.1 Nutzenbewertung ... 4**

**C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 5**

**1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 6**

**2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 11**

**3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 12**

**4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 12**

**5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 14**

**5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH ... 14**

**5.2 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH ... 75**

**5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH ... 81**

**5.4 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH ... 84**

**5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) ... 88**

**5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) ... 105**

**5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH ... 122**

**5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ...130**

**D. Anlagen .....149**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....149**

## A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.
https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1312/#beschluesse

**Veröffentlichung im Bundesanzeiger**
BAnz AT 10.09.2026 B3
(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Zanidatamab zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positivem (IHC 3+) biliären Karzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Zanidatamab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Mai 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

##### 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen*

##### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

##### 2.2.4 Therapiekosten

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

## C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer
Bundesausschuss

**Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanidatamab (Biliäres Karzinom, HER2+ (IHC3+), vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zanidatamab
- **Handelsname:** Ziihera
- **Therapeutisches Gebiet:** Biliäres Karzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2026-02-15-D-1308

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

**Modul 1**
(PDF 446,78 kB)

**Modul 2**
(PDF 548,34 kB)

**Modul 3**
(PDF 2,21 MB)

**Modul 4**
(PDF 5,71 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2026 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**
(PDF 832,87 kB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**
(PDF 430,90 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**
(PDF 239,82 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2026
- Mündliche Anhörung: 22.06.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**
(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Zanidatamab - 2026-02-15-D-1308*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.06.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Juni 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

**Wirkstoff Zanidatamab**

**Ablauf**

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---|
| Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH | 05.06.2026 |
| Servier Deutschland GmbH | 22.05.2026 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 29.05.2026 |
| Astellas Pharma GmbH | 03.06.2026 |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | 04.06.2026 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 05.06.2026 |
| AstraZeneca GmbH | 05.06.2026 |
| AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie,<br>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,<br>DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten - *verfristet* | 07.06.2026 |

## 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Baum | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Tattersall | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr Trümper | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Woods | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Servier Deutschland GmbH | | | | | | |
| Frau Corazza | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Glaser | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Frau Cvejic | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Hohenberger_ | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Astellas Pharma GmbH | | | | | | |
| Herr Renninger | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | | | | | | |
| Frau Dr. Rybak | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| Herr Dr. Wilken | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | | | | | | |
| Herr Herden | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| AstraZeneca GmbH | | | | | | |
| Herr Couybes-Tilz | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Thilo | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| AIO, DGHO, DGVS | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Arnold | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| Herr Prof. Dr. Götze | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Herr Prof. Dr. Wörmann | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 05.06.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatmab/Ziihera® |
| Stellungnahme von | Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Jazz Pharmaceuticals nimmt nachfolgend Stellung zu der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zum Wirkstoff Zanidatamab (Ziihera®) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [1, 2].<br><br>BTC umfassen intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome sowie Karzinome der Ampulla Vateri. Diese heterogene Gruppe von aggressiven Krebserkrankungen der Gallengänge und der Gallenblase ist mit einer schlechten Prognose assoziiert – je nach Lokalisation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 7–40 %. Die Stadien III & IV weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12–24 % (Stadium III) bzw. 3–8 % (Stadium IV) auf [3]. Während der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten nur noch wenige Monate [4-7].<br><br>Die HER2-Positivität ist ein spezifischer molekularer Subtyp der BTC, der im fortgeschrittenen Stadium mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu HER2-negativen BTC verbunden ist [8, 9]. Eine HER2-Überexpression in BTC ist mit einem aggressiveren Phänotyp verbunden. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br><br>Aus den Tragenden Gründen S. 4ff:<br><br>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise<br><br><u>Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden</u><br><br>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanidatamab wie folgt bewertet:<br><br>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.<br><br>Begründung:<br><br>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanidatamab im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 und ein indirekter Vergleich gegenüber einer externen Vergleichspopulation vorgelegt. |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Dieser manifestiert sich in einer erhöhten Metastasierungsrate, einem späteren Tumorstadium bei Erstdiagnose und damit einhergehend in einer ungünstigeren Prognose [10]. In Deutschland wird die Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet auf 30–158 gesetzlich krankenversicherte Patienten geschätzt [11].<br><br>Bei Zanidatamab, einem neuartigen bispezifischen Antikörper gegen HER2, handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16.12.1999 [12, 13].<br><br>Grundlage der Nutzenbewertung bildet die pivotale Studie HERIZON-BTC-01. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase II, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC untersuchte. Gemäß der Zulassung von Zanidatamab werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC berücksichtigt [14].<br><br>In der Gesamtschau wird anhand der vorgelegten Daten der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt für Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2- | *Studie HERIZON-BTC-01*<br><br>Bei der Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie in der die Anti-Tumor-Aktivität von Zanidatamab in Erwachsenen mit HER2 amplifiziertem, inoperablem und fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem biliärem Karzinom untersucht wurde.<br><br>Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem biliären Karzinom, einem Gallenblasenkarzinom, intrahepatischem Cholangiokarzinom oder extrahepatischem Cholangiokarzinom. Zudem durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Behandlung, einschließlich Resektion, Transplantation oder Ablation geeignet sein und mussten progredient nach mindestens einer vorherigen Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation sein. Die Studienteilnehmenden mussten weiter einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1 aufweisen und durften keine unbehandelten symptomatischen ZNS-Metastasen beziehungsweise eine Strahlentherapie von ZNS-Metastasen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung haben.<br><br>Es wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.<br><br>Die Studie wurde von 2020 bis 2024 in 32 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt. |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden,<br>• ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 12,22; 22,87),<br>• ein unverändert hoher Gesundheitszustand und<br>• eine angemessene Verträglichkeit gezeigt.<br><br>Zur Einordnung der Wirksamkeit von Zanidatamab im Rahmen der Nutzenbewertung steht neben der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation (ECA) unter systemischer Chemotherapie (Studie JZP598-515) zur Quantifizierung des Zusatznutzens zur Verfügung [15, 16].<br><br>*Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515*<br><br>**Studie JZP598-515** \| **Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62** \| **Chemotherapie SMR-gewichtete ECA N=12** \| **Ausmaß des Zusatznutzens**<br>Gesamtüberleben<br>OS (Monate)<br>Median \| 18,07 \| 3,29 \| Erheblicher | Der primäre Endpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate.<br><br>Zu der Studie liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor: Erster, präspezifizierter Datenschnitt vom 10. Oktober 2022, der 2. Datenschnitt vom 28. Juli 2023 und der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024.<br><br>Für die Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024 herangezogen.<br><br><u>Zur relevanten Patientenpopulation</u><br><br>Für die Nutzenbewertung wurde gemäß der Zulassungspopulation post-hoc die relevante Teilpopulation mit überexpremierter HER2-Amplifizierung von IHC 3+ herangezogen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 62 Patientinnen und Patienten.<br><br>*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten*<br><br>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten vor. Bei JZP598_515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der relevanten Teilpopulation aus der Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten zur Bestimmung der Endpunkte Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überleben. Im Studienprotokoll wurden zwei |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| (95 %-KI)[a] | (13,44; 23,49) | (1,77; -)[b] | Zusatznutzen |
| HR (95 %-KI) | 0,34 (0,15; 0,74) | | |
| p-Wert | 0,01 | | |

[a] Adjustiertes medianes Gesamtüberleben.

[b] Obere Grenze des KI nicht definiert.

**Abkürzungen:** EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; SMR = Standardized Mortality Ratio

**Quellen:** [16]

Jazz Pharmaceuticals hat mit erheblichem methodischem und operationalem Aufwand einen indirekten Vergleich vorgelegt, um trotz der herausfordernden Evidenzsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet eine vergleichende Einordnung der beobachteten Behandlungseffekte gegenüber Chemotherapie zu ermöglichen.

Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der Studie HERIZON-BTC-01 mit Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Kohorte (ECA). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD). Zur Sicherstellung einer möglichst hohen Strukturgleichheit zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ECA wurde für die ECA ein zweistufiges Adjustierungsverfahren eingesetzt, bestehend aus der Schätzung eines Propensity Scores (PS) sowie einer

Datenquellen genannt: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Die Datenquelle für die Auswertung der individuellen Patientendaten ist jedoch ausschließlich die FHRD in Form von retrospektiver Beobachtungsdaten auf Basis elektronischer Fallakten aus den USA. Bei der ENSCCA Datenquelle handelt es sich um ein europäisches Register, welches Patientinnen und Patienten mittels einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung für das ausschließliche Heranziehen der FHRD-Daten vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden Angaben vorgelegt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung standen. Demnach konnten bei der Auswertung der ENSCCA-Daten 11 HER2-positive Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen aber nur 2 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Vor diesem Hintergrund stehen somit weiter keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung.

Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden aus der FHRD mit auf Künstlicher Intelligenz/Machine learning (KI-/ML)-basierten Methoden aus strukturierten und unstrukturierten Daten 29 000 geeignete, elektronische Fallakten identifiziert und von Personen mit medizinischer Expertise hinsichtlich Diagnose, Evidenz der HER2-Testung und Initiierung einer Zweitlinientherapie auf 290 Patientinnen und Patienten eingegrenzt. Anschließend wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien in 3 Stufen operationalisiert: Stufe 1 selektierte Personen mit BTC-Diagnose und HER2-positiver Überexpression (IHC 3+) und systemischer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| darauf basierenden Standardized Mortality Ratio (SMR)-Gewichtung [15, 17].<br><br>In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) lediglich die Ergebnisse der HERIZON-BTC-01. In der Zusammenfassung der Nutzenbewertung werden jedoch nicht die Ergebnisse des indirekten Vergleichs berücksichtigt [1]. Jazz Pharmaceuticals plädiert daher nochmals für die Anerkennung der bislang in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten positiven Ergebnisse des indirekten Vergleichs.<br><br>Die vorgelegte Evidenz aus diesem indirekten Vergleich zeigt für Zanidatamab gegenüber Chemotherapie einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC. Im indirekten Vergleich zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten unter Zanidatamab gegenüber 3,29 Monaten unter Chemotherapie. Der berechnete Effekt (HR = 0,34; 95 %-KI: 0,15; 0,74) (siehe Tabelle 1) unterschreitet gemäß der Methodik des IQWiG den relevanten Schwellenwert für einen erheblichen Zusatznutzen [18].<br><br>In der ECA war das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielten, vergleichbar mit dem zuvor berichteten Gesamtüberleben bei einer alleinigen Chemotherapie im Rahmen der 2. Behandlungslinie bei BTC (unabhängig von biomarkerdefinierten Populationen) [6]. | Zweitlinientherapie. In der 2. Stufe wurden Personen mit Natural Language Processing (NLP)-hergeleiteten ECOG PS > 1 sowie Personen mit Hirnmetastasen ausgeschlossen. In einer 3. Stufe wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Es konnten vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 29 Personen mit einem HER2 positivem IHC-Status von 3+ identifiziert werden, davon erhielten 12 Personen sowohl in der Erst-, als auch in der Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Die 2. Stufe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich herangezogen. Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt mit der Initiierung der Zweitlinientherapie, welche als jegliche zweite, systemische Therapie definiert wurde, die sich von der Erstlinientherapie unterscheidet.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Recherche zur Auswahl von Confoundern durchgeführt und eine Relevanzbewertung vorgenommen. Folgende Confounder wurden in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen: Alter (bei Initiierung der Zweitlinientherapie); Tumorentität; chronische Lebererkrankung als Vorerkrankung; Geschlecht. Für die Schätzung eines Behandlungseffekts wurde basierend auf Propensity Scores das Standard Morbidity Ratio (SMR) berechnet und als Gewichtungsmethodik herangezogen. Dazu wurde der externe Kontrollarm neu gewichtet, um die Studienkohorte zu repräsentieren.<br><br><u>Bewertung</u> |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Aufgrund der methodischen Limitationen des indirekten Vergleichs sowie der eingeschränkten Aussagekraft der zugrundeliegenden Evidenz wird jedoch ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Ungeachtet dieser Limitationen zeigt die vorgelegte Evidenz aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals eine substanzielle Verlängerung des Gesamtüberlebens und damit einen klinisch relevanten Behandlungseffekt gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet. | Zur Auswahl der Datenquelle konnte keine systematische Suche nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet identifiziert werden.<br><br>Bezüglich der Extraktion der individuellen Patientendaten aus der FHRD-Datenquelle wurden KI-/ML-basierte Methoden angewendet. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass durch die verwendeten statistischen Methoden und die manuelle Überprüfung von einzelnen Variablen wie Krankheitsstadium oder Laborparametern im Vergleich zur Kohorte aus HERIZON-BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation aus der FHRD extrahiert wurden.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Stufen angelehnt an die Studie HERIZON-BTC-01 angewendet, jedoch konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht operationalisiert werden. Neben relevanten klinischen Parametern zur Therapiezuteilung (zum Beispiel Laborwerte, Infektionen) konnten der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht vollständig operationalisiert werden, so dass diesbezüglich zum Teil fehlende Informationen vorliegen. Wenn weitere Einschlusskriterien wie adäquate Leberfunktion und hämatologische Funktion durch den pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt worden wären, hätte dies die Vergleichspopulation möglicherweise noch weiter eingeschränkt, weshalb eventuell ein Teil der identifizierten 12 Personen anhand von Leberfunktion oder hämatologischer Funktion nicht für die Teilnahme an der Studie HERIZON-BTC-01 geeignet gewesen wäre. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Auch durch das verwendete Propensity-Score-Modell konnten die fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund der Confounderauswahl nicht berücksichtigt werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Als Adjustierungsmethode wurde eine SMR-Gewichtung verwendet, deren Ergebnisse aufgrund der Unvollständigkeit der verwendeten Propensity-Scores nicht sinnvoll interpretierbar sind. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der Effektschätzer (Hazard Ratio) für den naiven indirekten Vergleich der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ und individuellen Patientendaten mit systemischer Chemotherapie aus der FHRD für den Endpunkt Gesamtüberleben eingereicht. Diesbezüglich zeigt sich für den indirekten Vergleich ohne Gewichtungsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied im |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Gesamtüberleben. Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und der externen Vergleichspopulation insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.<br><br><u>Zu den Ergebnissen der Studie HERIZON-BTC-01</u><br><br>Mortalität<br><br>Das Gesamtüberleben war in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnittes waren insgesamt 45 Personen (72,6 %) verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 betrug 65,0 %. Die mediane Überlebenszeit ergab 18,1 Monate.<br><br>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Morbidität<br><br>Bestätigte objektive Ansprechrate (cORR)<br><br>Die cORR ist in der Studie HERIZON-BTC-01 eine Komponente des Endpunkts Tumoransprechen und wird definiert als das Erreichen eines |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) mittels der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien, basierend auf der Beurteilung von CT und/oder MRT-Scans durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). 32 Studienteilnehmende (51,6 %) zeigten eine cORR. Die Beurteilung der cORR erfolgte mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung und somit nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.<br><br>Da es sich um den primären Endpunkt der Studie HERIZON-BTC-01 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt cORR keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br><br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br><br>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. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Schmerzen mittels BPI-SF<br><br>Der Endpunkt „Schmerzen“ wurde anhand des Messinstruments Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“) auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen beziehungsweise keine Beeinträchtigung“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen beziehungsweise stärkste Beeinträchtigung“) erhoben. 8 Studienteilnehmende (18,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Schmerzintensität“ (Mittelwert der Items 3 bis 6). 19 Studienteilnehmende (30,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (Items 9a bis 9g). Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS<br>Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. 9 Patientinnen und Patienten (14,5 %) zeigten eine Verschlechterung zum Ende der Behandlung um ≤ 15 Punkte. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br>Lebensqualität<br>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.<br>Nebenwirkungen<br>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt<br>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf (98,4 %). Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.<br>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)<br>Bei 33 von 62 der Patientinnen und Patienten (53,3 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.<br>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<br>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 40 von 62 Patientinnen und Patienten (64,5 %) der relevanten Teilpopulation auf.<br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,2 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.<br>Spezifische UE<br>Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (24,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Untersuchungen (22,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,7 %) und Gefäßerkrankungen (11,3 %). Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) traten Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Gastrointestinale Erkrankungen (17,7 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %) auf. Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br>Gesamtbewertung<br>Für die Nutzenbewertung von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, liegen zum einen die Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 zu den Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Da diese Studie keine vergleichende Bewertung ermöglicht, lässt sich auf Basis der Studie HERIZON-BTC-01 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und einer Vergleichspopulation aus retrospektiven, individuellen Patientendaten vor.<br><br>Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass im Vergleich zur Kohorte aus der HERIZON BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation extrahiert wurden, da bei der Auswahl der Vergleichspopulation eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie HERIZON-BTC-01 nicht operationalisiert werden konnte. Dies ist vor allem darin begründet, dass relevante klinische Parameter zur Therapiezuteilung, sowie der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht oder nicht vollständig berücksichtigt werden konnten.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.<br><br>Aussagekraft der Nachweise<br><br>Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase IIb-Studie HERIZON-BTC-01 zugrunde, die keine vergleichende Bewertung ermöglichen. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>Somit ist insgesamt eine vergleichende Bewertung nicht möglich, weshalb die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet wird. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Allgemeine Einordnung der Evidenzlage**<br>Der G-BA adressiert im Rahmen der Nutzenbewertung methodische Limitationen des vorgelegten indirekten Vergleichs, insbesondere hinsichtlich der fehlenden Randomisierung, der fehlenden Brückenkomparatoren, der begrenzten Größe der externen Kontrollpopulation sowie verbleibender Unsicherheiten der statistischen Adjustierung [1].<br>Externe Vergleichsanalysen ohne gemeinsamen Komparator unterliegen grundsätzlich methodischen Limitationen und stellen keine mit randomisiert kontrollierten Studien gleichwertige Evidenz dar. Die adressierten Limitationen entsprechen dabei typischen Herausforderungen indirekter Vergleiche in seltenen onkologischen Erkrankungen und biomarkerdefinierten Populationen. Diesen Aspekten wird mit der Aussagesicherheit in Form eines Anhaltspunktes Rechnung getragen.<br>Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet durch erhebliche strukturelle Einschränkungen der Evidenzgenerierung geprägt ist [2]. Hierzu zählen insbesondere:<br>• die Seltenheit der Erkrankung,<br>• die molekular definierte HER2-positive Zielpopulation,<br>• die begrenzte Verfügbarkeit geeigneter Vergleichsdaten,<br>• sowie die Tatsache, dass Zanidatamab das erste zugelassene Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br>Aus den Tragenden Gründen S. 5ff:<br>*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten*<br>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten vor. Bei JZP598_515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der relevanten Teilpopulation aus der Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten zur Bestimmung der Endpunkte Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überleben. Im Studienprotokoll wurden zwei Datenquellen genannt: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Die Datenquelle für die Auswertung der individuellen Patientendaten ist jedoch ausschließlich die FHRD in Form von retrospektiver Beobachtungsdaten auf Basis elektronischer Fallakten aus den USA. Bei der ENSCCA Datenquelle handelt es sich um ein europäisches Register, welches Patientinnen und Patienten mittels einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung für das ausschließliche Heranziehen der FHRD-Daten vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden Angaben vorgelegt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine auswertbaren |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vor diesem Hintergrund wurde ergänzend zur einarmigen pivotalen Studie HERIZON_BTC-01 ein indirekter Vergleich durchgeführt, um trotz der limitierten Evidenzlage eine vergleichende Bewertung der beobachteten Behandlungseffekte gegenüber Chemotherapie zu ermöglichen [14-16].<br><br>Jazz Pharmaceuticals hat mit erheblichem methodischem und operationalem Aufwand einen indirekten Vergleich vorgelegt, um trotz der herausfordernden Evidenzsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet, die bestmögliche verfügbare vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung bereitzustellen. Jazz Pharmaceuticals hat<br>• verfügbare Datenquellen hinsichtlich Vergleichbarkeit der Population, Vorbehandlung, Endpunktverfügbarkeit und methodischer Nutzbarkeit für einen indirekten Vergleich bewertet, verschiedene externe Datenquellen einschließlich FHRD und European Network for the study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA) geprüft,<br>• eine Confounder-Analyse mittels systematischer Literaturrecherche (SLR) mit anschließender Einordnung durch Expertinnen und Experten<br>• Anwendung eines Propensity-Score-basierten Adjustierungsansatzes mit anschließender SMR-Gewichtung zur Verbesserung der strukturellen Vergleichbarkeit der Populationen, | ENSCCA-Daten zur Verfügung standen. Demnach konnten bei der Auswertung der ENSCCA-Daten 11 HER2-positive Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen aber nur 2 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Vor diesem Hintergrund stehen somit weiter keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden aus der FHRD mit auf Künstlicher Intelligenz/Machine learning (KI-/ML)-basierten Methoden aus strukturierten und unstrukturierten Daten 29 000 geeignete, elektronische Fallakten identifiziert und von Personen mit medizinischer Expertise hinsichtlich Diagnose, Evidenz der HER2-Testung und Initiierung einer Zweitlinientherapie auf 290 Patientinnen und Patienten eingegrenzt. Anschließend wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien in 3 Stufen operationalisiert: Stufe 1 selektierte Personen mit BTC-Diagnose und HER2-positiver Überexpression (IHC 3+) und systemischer Zweitlinientherapie. In der 2. Stufe wurden Personen mit Natural Language Processing (NLP)-hergeleiteten ECOG PS > 1 sowie Personen mit Hirnmetastasen ausgeschlossen. In einer 3. Stufe wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Es konnten vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 29 Personen mit einem HER2 positivem IHC-Status von 3+ identifiziert werden, davon erhielten 12 Personen sowohl in der Erst-, als auch in der Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Die 2. Stufe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich herangezogen. Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt mit der Initiierung der Zweitlinientherapie, welche als jegliche zweite, |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| • eine manuelle Prüfung einzelner Variablen und Plausibilitätskontrollen ergänzend zu ML-/NLP-basierter Datenerhebung durchgeführt und<br>• eine umfassenden Evidenzrecherche im Rahmen von Modul 4 einschließlich randomisierter Studien, einarmiger Studien, Registerdaten und weiterer externer Evidenzquellen durchgeführt [15-17, 19].<br><br>Es wurde bereits im Dossier transparent dargestellt, dass externe Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator methodischen Limitationen unterliegen [20].<br><br>Dennoch war es das Ziel von Jazz Pharmaceuticals, trotz der strukturellen Limitationen eine belastbare klinische Einordnung der beobachteten Behandlungseffekte zu ermöglichen und damit über die rein deskriptive Darstellung der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 hinaus zusätzliche vergleichende Evidenz bereitzustellen.<br><br>Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals bleibt der vorgelegte indirekte Vergleich dennoch geeignet und relevant, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Zanidatamab gegenüber Chemotherapie im Kontext der bestverfügbaren Evidenz einzuordnen. Insbesondere vor dem Hintergrund der begrenzten Evidenzverfügbarkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt der ITC aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals die bestverfügbare vergleichende Evidenz dar. | systemische Therapie definiert wurde, die sich von der Erstlinientherapie unterscheidet.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Recherche zur Auswahl von Confoundern durchgeführt und eine Relevanzbewertung vorgenommen. Folgende Confounder wurden in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen: Alter (bei Initiierung der Zweitlinientherapie); Tumorentität; chronische Lebererkrankung als Vorerkrankung; Geschlecht. Für die Schätzung eines Behandlungseffekts wurde basierend auf Propensity Scores das Standard Morbidity Ratio (SMR) berechnet und als Gewichtungsmethodik herangezogen. Dazu wurde der externe Kontrollarm neu gewichtet, um die Studienkohorte zu repräsentieren.<br><br><u>Bewertung</u><br><br>Zur Auswahl der Datenquelle konnte keine systematische Suche nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet identifiziert werden.<br><br>Bezüglich der Extraktion der individuellen Patientendaten aus der FHRD-Datenquelle wurden KI-/ML-basierte Methoden angewendet. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass durch die verwendeten statistischen Methoden und die manuelle Überprüfung von einzelnen Variablen wie Krankheitsstadium oder Laborparametern im Vergleich zur Kohorte aus HERIZON-BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation aus der FHRD extrahiert wurden. |

| | |
|---|---|
| **Fehlende Randomisierung und fehlender gemeinsamer Komparator**<br><br>Der G-BA adressiert als wesentliche Limitation, dass keine randomisierte Vergleichsstudie von Zamidatamab gegenüber Chemotherapie vorliegt und der indirekte Vergleich ohne gemeinsamen Komparator durchgeführt wurde [1].<br><br>Das Fehlen randomisierter Vergleichsdaten schränkt die Belastbarkeit der relativen Effektquantifizierung grundsätzlich ein. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet durch erhebliche strukturelle Limitationen geprägt ist. Hierzu zählen insbesondere die Seltenheit des biliären Karzinoms, die zusätzliche Einschränkung auf die molekular definierte HER2-IHC-3+-Population sowie die fortgeschrittene Therapiesituation nach Vorbehandlung.<br><br>Die Ergebnisse der ECA zeigen eine Plausibilität im Kontext der verfügbaren Evidenz. Insbesondere liegen die unter Chemotherapie beobachteten Überlebenszeiten in einer ähnlichen Größenordnung wie die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie ABC-06 bei Patienten mit vorbehandeltem BTC [6]. Insgesamt steht außer Frage, dass Zanidatamab in dieser Population eine bedeutende Lebensverlängerung gezeigt hat.<br><br>Zum Zeitpunkt der Evidenzgenerierung standen weder randomisierte Vergleichsstudien noch etablierte kontrollierte Datensätze im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung [20].<br><br>Gleichzeitig handelt es sich bei Zanidatamab um das erste zugelassene Arzneimittel für HER2-positive (IHC 3+) biliäre Karzinome im vorliegenden Anwendungsgebiet.<br><br>Vor diesem Hintergrund erfolgte die EMA-Zulassung auf Basis der einarmigen pivotalen Studie HERIZON-BTC-01. Der vorgelegte indirekte | Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Stufen angelehnt an die Studie HERIZON-BTC-01 angewendet, jedoch konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht operationalisiert werden. Neben relevanten klinischen Parametern zur Therapiezuteilung (zum Beispiel Laborwerte, Infektionen) konnten der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht vollständig operationalisiert werden, so dass diesbezüglich zum Teil fehlende Informationen vorliegen. Wenn weitere Einschlusskriterien wie adäquate Leberfunktion und hämatologische Funktion durch den pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt worden wären, hätte dies die Vergleichspopulation möglicherweise noch weiter eingeschränkt, weshalb eventuell ein Teil der identifizierten 12 Personen anhand von Leberfunktion oder hämatologischer Funktion nicht für die Teilnahme an der Studie HERIZON-BTC-01 geeignet gewesen wäre.<br><br>Auch durch das verwendete Propensity-Score-Modell konnten die fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund der Confounderauswahl nicht berücksichtigt werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Als Adjustierungsmethode wurde eine SMR-Gewichtung verwendet, |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vergleich dient dazu, eine vergleichende Einordnung der beobachteten Behandlungseffekte gegenüber Chemotherapie zu ermöglichen und damit über die rein deskriptive Darstellung der einarmigen Studie hinaus zusätzliche vergleichende Evidenz bereitzustellen.<br><br>**Externe Kontrollpopulation und Datenquellenwahl**<br><br>Der G-BA adressiert die geringe Größe der externen Kontrollpopulation sowie die Auswahl der FHRD als externe Datenquelle [1].<br><br>Die geringe Fallzahl des externen Kontrollarms überschreitet die vom G-BA vorgegebene Anzahl an Patienten in Subgruppen, die mindestens bei 10 Patienten liegt. Insofern erscheint der ECA zwar klein, entspricht aber den Konventionen der Nutzenbewertung. Darüber hinaus reflektiert die geringe Anzahl identifizierbarer Patienten wesentlich die epidemiologische Realität der seltenen HER2-positiven Zielpopulation (IHC3+) im vorliegenden Anwendungsgebiet und die Tatsache, dass bei Patienten mit sekundärem BTC, die eine Chemotherapie erhalten, nur selten IHC-Tests durchgeführt werden.<br><br>Einerseits konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für Modul 4 keine randomisierten Vergleichsstudien oder anderweitig geeigneten kontrollierten Vergleichsdaten im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden neben randomisierten Studien auch einarmige Studien, Registerdaten, retrospektive Analysen sowie weitere potenzielle externe Datenquellen hinsichtlich ihrer Eignung für eine vergleichende Einordnung geprüft. Insgesamt zeigte sich jedoch eine | deren Ergebnisse aufgrund der Unvollständigkeit der verwendeten Propensity-Scores nicht sinnvoll interpretierbar sind. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der Effektschätzer (Hazard Ratio) für den naiven indirekten Vergleich der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ und individuellen Patientendaten mit systemischer Chemotherapie aus der FHRD für den Endpunkt Gesamtüberleben eingereicht. Diesbezüglich zeigt sich für den indirekten Vergleich ohne Gewichtungsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.<br><br>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und der externen Vergleichspopulation insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| sehr begrenzte Verfügbarkeit belastbarer vergleichender Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet [20].<br><br>Andererseits wurden im Rahmen der Evidenzgenerierung verfügbare externe Datenquellen hinsichtlich ihrer methodischen Eignung bewertet [15]. Die Identifikation der relevanten Patientenpopulation innerhalb der ENSCCA-Datenquelle lag zum Zeitpunkt der ITC-Analyse noch nicht in auswertbarer Form vor und war daher nicht Bestandteil der finalen Analyse. Nach den vorliegenden Informationen wurden aus insgesamt 186 Patienten mit verfügbarem Tumormaterial lediglich 11 Patienten als HER2-positiv identifiziert; hiervon hatten wiederum nur 2 Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten [21, 22]. Vor diesem Hintergrund standen keine auswertbaren ENSCCA-Daten für einen belastbaren indirekten Vergleich zur Verfügung.<br><br>Die Auswahl der FHRD erfolgte daher auf Basis der zum Analysezeitpunkt verfügbaren und operationalisierbaren Evidenzgrundlage und stellt somit die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und hat gleichzeitig eine auswertbare Größenordnung entsprechend den Vorgaben des G-BA.<br><br>**Residual-Confounding, Positivität und statistische Adjustierung**<br><br>Der G-BA adressiert Unsicherheiten hinsichtlich der statistischen Positivität, potenzieller Residual-Confounding-Effekte sowie der Stabilität der Gewichtungsverfahren.<br><br>Residual-Confounding kann bei externen Vergleichsanalysen ohne gemeinsamen Komparator grundsätzlich nicht vollständig | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| ausgeschlossen werden. Zur Reduktion potenzieller Unterschiede zwischen den Populationen wurde ein zweistufiger PS-basierter Gewichtungsansatz eingesetzt, bestehend aus der Schätzung eines Propensity Scores sowie einer darauf basierenden SMR-Gewichtung.<br><br>Die Auswahl der berücksichtigten Confounder erfolgte auf Basis klinischer Relevanz, prognostischer Faktoren sowie der Verfügbarkeit entsprechender Variablen in den jeweiligen Datenquellen [15, 19]. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass eine weitergehende Einschränkung der Population oder zusätzliche Adjustierungsschritte potenziell mit dem Risiko verbunden gewesen wären, dass keine ausreichend vergleichbare Population mehr verbleibt. Zudem ist der Mortalitätsendpunkt, der hier untersucht worden ist, robust gegenüber Confoundern.<br><br>Vor diesem Hintergrund erscheint der gewählte Ansatz als bestmöglicher methodischer Ansatz zur Generierung vergleichender Evidenz unter den Bedingungen einer seltenen biomarkerdefinierten onkologischen Population.<br><br>**Unterschiede zwischen Studienpopulation und Versorgungskontext**<br><br>Der G-BA adressiert Unterschiede zwischen der klinischen Studienpopulation der HERIZON-BTC-01 und der ECA sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Hierzu zählen insbesondere Unterschiede hinsichtlich geografischer Herkunft, Versorgungssituation sowie Vorbehandlungen der eingeschlossenen Patienten [1]. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Unterschiede zwischen klinischen Studienpopulationen und externen Datenquellen können die Vergleichbarkeit grundsätzlich einschränken. Gleichzeitig wurden Baseline-Charakteristika, Vorbehandlungen sowie relevante prognostische Faktoren im Rahmen des indirekten Vergleichs transparent dargestellt und, soweit methodisch möglich, bei der Adjustierung berücksichtigt [20].<br><br>Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass die Studie HERIZON-BTC-01 bereits im Jahr 2020 initiiert wurde. Der heutige Versorgungsstandard in der Erstlinientherapie von BTC mit PD-1-/PD-L1-Inhibitoren in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin etablierte sich erst später und wurde 2023 in die deutsche S3-Leitlinie aufgenommen [23]. Vor diesem Hintergrund reflektiert die Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten den zum Zeitpunkt der Studieninitiation den damals gültigen internationalen Therapiestandard.<br><br>Darüber hinaus liegen derzeit keine belastbaren Daten vor, die darauf hindeuten, dass eine vorherige Behandlung mit PD-1-/PD-L1-Inhibitoren die Wirksamkeit von Zanidatamab grundsätzlich negativ beeinflusst. Entsprechende Unsicherheiten betreffen daher derzeit primär die Generalisierbarkeit auf die heutige Versorgungssituation, nicht aber Wirksamkeit von Zanidatamab. | |

| | |
|---|---|
| **Einordnung der Evidenz für die Nutzenbewertung**<br><br>Der vorgelegte indirekte Vergleich unterliegt aufgrund der strukturellen Rahmenbedingungen des Anwendungsgebiets methodischen Limitationen.<br><br>Die methodische Durchführung des indirekten Vergleichs orientiert sich grundsätzlich an etablierten methodischen Ansätzen für externe Kontrollarme in seltenen onkologischen Indikationen mit begrenzter Evidenzverfügbarkeit. Hierzu zählen insbesondere die Verwendung patientenindividueller Daten, die Operationalisierung definierter Ein- und Ausschlusskriterien, Propensity-Score-basierte Adjustierungsverfahren, SMR-Gewichtung, Balancing-Analysen sowie aktualisierte Auswertungen auf Basis des finalen Datenschnitts.<br><br>Gleichzeitig ist aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Analysen trotz der bestehenden Limitationen die bestverfügbare vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Ziel des indirekten Vergleichs war es, ergänzend zur pivotalen Studie eine klinische Einordnung des beobachteten Behandlungseffekts gegenüber Chemotherapie zu ermöglichen.<br><br>Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es beim Endpunkt Gesamtüberleben um einen objektiven und patientenrelevanten Endpunkt mit hoher Ergebnissicherheit handelt. Im Vergleich zu subjektiv beeinflussbaren Endpunkten ist das Risiko einer verzerrten Endpunkterhebung beim Gesamtüberleben grundsätzlich reduziert. Dies ist bei der Einordnung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen.<br><br>Die beobachtete Größenordnung des Effekts im Gesamtüberleben bleibt aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals klinisch relevant und unterstützt die | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Quantifizierung des Zusatznutzens von Zanidatamab im Kontext der bestverfügbaren Evidenz. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>S. 9<br>Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis</td><td>

**Studienbasis für die Nutzenbewertung**

Anmerkung:

*Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis*

<table>
<tr><th>Studienname (Nummer)</th><th>Studie mit Dossier vom pU eingereicht</th><th>Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet</th><th>Studie relevant für die Nutzenbewertung</th><th>Ausschlussgrund</th></tr>
<tr><td colspan="5">Studien zum Wirkstoff</td></tr>
<tr><td>HERZION_BTC[1)]</td><td>Ja</td><td>Ja</td><td>Ja</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="5">Studien zu externen Kontrollen</td></tr>
<tr><td>JZP598_515</td><td>Ja</td><td>Ja</td><td>Nein</td><td>Siehe Kapitel 2.6</td></tr>
<tr><td colspan="5">[1)]Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR. Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer</td></tr>
</table>

</td><td>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br><br>Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise verwiesen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Vorgeschlagene Änderung:<br><br>*Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis*<br><br>**Studienname (Nummer)** / **Studie mit Dossier vom pU eingereicht** / **Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet** / **Studie relevant für die Nutzenbewertung** / **Ausschlussgrund**<br><br>**Studien zum Wirkstoff**<br>**HERZION_BTC[1)]** / Ja / Ja / Ja / -<br><br>**Studien zu externen Kontrollen**<br>**JZP598_515** / Ja / Ja / ~~Nein~~ Ja / ~~Siehe Kapitel 2.6~~<br><br>**[1)]Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR. Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer**<br><br>Position Jazz Pharmaceuticals: | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung, der molekular definierten Zielpopulation, der begrenzten Verfügbarkeit kontrollierter Vergleichsdaten sowie der Tatsache, dass Zanidatamab das erste zugelassene Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt, hat Jazz Pharmaceuticals mit erheblichem methodischem und operationalem Aufwand eine umfassende Evidenzrecherche durchgeführt und die bestmögliche verfügbare vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei wurde bereits im Dossier transparent dargestellt, dass externe Vergleiche ohne gemeinsamen Komparator methodischen Limitationen unterliegen.<br><br>Gleichzeitig war es das Ziel von Jazz Pharmaceuticals, trotz der strukturellen Limitationen eine belastbare klinische Einordnung der beobachteten Behandlungseffekte zu ermöglichen und damit über die rein deskriptive Darstellung der pivotalen Studie hinaus zusätzliche vergleichende Evidenz bereitzustellen.<br><br>Die im Rahmen der Nutzenbewertung adressierten methodischen Kritikpunkte sind aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals grundsätzlich nachvollziehbar. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

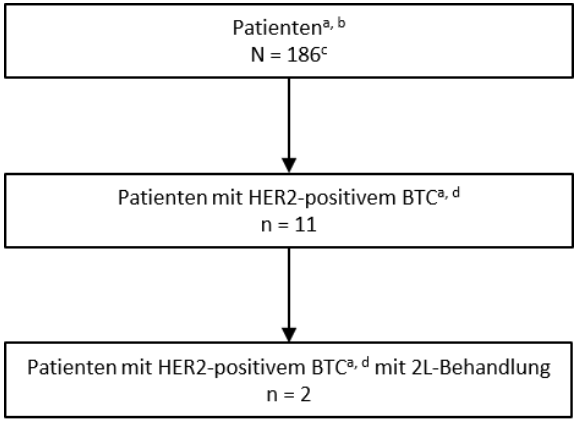
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals bleibt der vorgelegte indirekte Vergleich dennoch geeignet und relevant, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Zanidatamab gegenüber Chemotherapie im Kontext der bestverfügbaren Evidenz zu bestimmen.<br><br>Dabei ist hervorzuheben, dass sich für Zanidatamab im indirekten Vergleich ein erheblicher Zusatznutzen durch eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit **18,07 Monaten unter Zanidatamab vs. 3,29 Monate unter Chemotherapie** zeigt. Der berechnete Effekt (HR = 0,34; 95 %-KI: 0,15; 0,74) unterschreitet gemäß der Methodik des IQWiG den relevanten Schwellenwert für einen erheblichen Zusatznutzen [16, 18]. Das beobachtete Ausmaß des Behandlungserfolgs weicht deutlich vom natürlichen Krankheitsverlauf ab und eine substanzielle Verbesserung der Prognose für die betroffenen Patienten unter Zanidatamab ist erkennbar [4-6, 24]. Die beobachteten Effekte in Bezug auf den Endpunkt Mortalität haben eine Größenordnung, die aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals auch unter Berücksichtigung der strukturellen Unsicherheiten der externen Vergleichsanalyse in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 22<br>Z. 21ff | **Datenquellen für den indirekten Vergleich**<br>Anmerkung:<br>*„Im Studienprotokoll wurden 2 Datenquellen identifiziert: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Beim ENSCCA handelt es sich um ein Register, welches Personen aus 11 europäischen Ländern in 26 partizipierenden Krankenhäusern in einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Daten zu diesem indirekten Vergleich konnten in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. Es konnte ebenfalls keine Begründung identifiziert werden, weshalb der indirekte Vergleich gegenüber den ENSCCA-Daten nicht durchgeführt wurde und nur Daten gegenüber der FHRD zur Nutzenbewertung eingereicht wurden.“*<br>Vorgeschlagene Änderung:<br>*„Im Studienprotokoll wurden 2 Datenquellen identifiziert: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Beim ENSCCA handelt es sich um ein Register, welches Personen aus 11 europäischen Ländern in 26 partizipierenden Krankenhäusern in einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. ~~Daten zu diesem indirekten~~* | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br>Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu „Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten“ verwiesen. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | ~~*Vergleich konnten in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. Es konnte ebenfalls keine Begründung identifiziert werden, weshalb der indirekte Vergleich gegenüber den ENSCCA-Daten nicht durchgeführt wurde und*~~ *Zum Verfahrensbeginn standen jedoch keine auswertbaren ENSCCA-Daten für einen indirekten Vergleich zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund wurden ausschließlich Daten gegenüber der FHRD zur Nutzenbewertung eingereicht.“*<br><br>Position Jazz Pharmaceuticals:<br><br>Jazz Pharmaceuticals hat im Rahmen der Evidenzgenerierung umfassende Bemühungen unternommen, geeignete externe Datenquellen zur Durchführung eines indirekten Vergleichs zu identifizieren und hinsichtlich ihrer Eignung für eine vergleichende Analyse zu prüfen. Hierzu wurden im Studienprotokoll sowohl die FHRD als auch das ENSCCA als potenzielle Datenquellen berücksichtigt.<br><br>Im Rahmen der vorbereitenden Arbeiten wurden auch für ENSCCA explorative Prüfungen zur Identifikation der relevanten Zielpopulation durchgeführt. Wie in Abbildung 1 dargestellt, konnten jedoch in der relevanten Zielpopulation nur 11 Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC3+), von denen nur 2 Patienten eine | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Zweitlinientherapie erhalten hatten, identifiziert werden, um diese Datenbank nutzen zu können [21].<br>  <br><br>*Abbildung 1: Identifikation von Patienten mit HER2-positivem BTC mit 2L-Behandlung.*<br>[a]Probenentnahme bei Patienten mit CCA<br>[b]Gepaarte gDNA und Plasma ctDNA<br>[c]38 Plasma ctDNA-Proben fehlgeschlagen<br>[d]Patienten mit HER2-positivem Gallengangskrebs (BTC), die eine Amplifikation oder Mutation des HER2-Gens aufweisen.<br>**Abkürzungen:** BTC = Biliäres Karzinom; CCA = Cholangiokarzinom; ctDNA = zirkulierende Tumor-DNA; gDNA = genomische DNA;HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; 2L-Behandlung = Zweitlinienbehandlung<br>**Quellen:** [21] | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Zum Zeitpunkt der Erstellung der ITC-Analyse standen keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung, wie im ITC-Report dokumentiert [15]. ENSCCA konnte daher nicht in die finale Analyse einbezogen werden. Die inzwischen vorliegenden Auswertungen bestätigen die begrenzte Eignung dieser Datenquelle für einen indirekten Vergleich, da aufgrund der sehr geringen Anzahl identifizierter geeigneter Patientinnen und Patienten keine belastbare vergleichende Analyse möglich war.<br><br>Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals hervorzuheben, dass die Nichtberücksichtigung der ENSCCA-Daten nicht auf einer selektiven oder ergebnisgesteuerten Auswahl beruhte. | |
| S. 23<br><br>Z. 21ff | **Bewertung der Datenquelle**<br><br>Anmerkung:<br><br>*„Der pU zieht als Datenquelle die FHRD heran. Es konnte keine Begründung für die fehlende Geeignetheit der ENSCCA-Quelle identifiziert werden. Außerdem konnte nicht nachvollzogen werden, inwiefern systematisch nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet gesucht worden ist. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Datenquelle kann daher nicht ausgeschlossen werden.* | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br><br>Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu „Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten“ verwiesen. |

| | | |
|---|---|---|
| | *[…] Der pU verwendet den finalen Datenschnitt der klinischen Studie. Es muss berücksichtigt werden, dass 10 Personen (16,1 %) zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der Studie zensiert worden sind."*<br><br>Position Jazz Pharmaceuticals:<br><br>Externe Vergleichsanalysen ohne gemeinsamen Komparator sind mit methodischen Unsicherheiten verbunden und die Auswahl sowie Charakterisierung geeigneter externer Datenquellen ist von zentraler Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse.<br><br>Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für Modul 4 keine randomisierten Vergleichsstudien oder anderweitig geeigneten kontrollierten Vergleichsdaten im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden neben randomisierten Studien auch einarmige Studien, Registerdaten, retrospektive Analysen sowie weitere potenzielle externe Datenquellen hinsichtlich ihrer Eignung für eine vergleichende Einordnung geprüft. Insgesamt zeigte sich jedoch eine sehr begrenzte Verfügbarkeit belastbarer vergleichender Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet [20].<br><br>Bezüglich der Auswahl der FHRD als externe Vergleichsdatenquelle ist aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals hervorzuheben, dass die FHRD aufgrund der zum Analysezeitpunkt verfügbaren und operationalisierbaren Datenlage für die Durchführung des indirekten Vergleichs herangezogen wurde. Dabei wurde insbesondere die Verfügbarkeit relevanter klinischer Variablen, patientenrelevanter Endpunkte sowie dokumentierter Vorbehandlungen berücksichtigt. | |

| | | |
|---|---|---|
| | Die ENSCCA-Datenquelle wurde im Rahmen der Vorbereitung des indirekten Vergleichs ebenfalls betrachtet. Zum Zeitpunkt der Erstellung der ITC-Analyse lagen keine auswertbaren ENSCCA-Daten für einen belastbaren indirekten Vergleich vor [15]. Darüber hinaus konnten im Rahmen explorativer Vorprüfungen lediglich sehr wenige potenziell geeignete Patienten identifiziert werden. Nach den vorliegenden Informationen wurden aus insgesamt 186 Patienten mit verfügbarem Tumormaterial lediglich 11 Patienten als HER2-positiv identifiziert; hiervon hatten nur 2 Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten. Vor diesem Hintergrund war eine methodisch belastbare vergleichende Analyse auf Basis der ENSCCA-Daten nicht operationalisierbar [21, 22].<br><br>Bezüglich des finalen Datenschnitts der klinischen Studie ist festzuhalten, dass zum Zeitpunkt der vorzeitigen Studienbeendigung 10 Personen (16,1 %), die zum Datenschnitt lebten, zensiert waren. Jazz Pharmaceuticals weist darauf hin, dass die Studie HERIZON-BTC-01 nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen wurde. Die Beendigung der Studie erfolgte nach Erreichen der Studienziele. Zum finalen Datenschnitt lagen bereits für den überwiegenden Anteil der Patienten Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor (45/62 Patienten). Das mediane Gesamtüberleben war zum finalen Datenschnitt auswertbar. Die zum Studienende noch lebenden 10 Patienten (16,1 %) wurden entsprechend den üblichen methodischen Standards zensiert [20, 25].<br><br>Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals ist hierbei zu berücksichtigen, dass Zensierungen bei laufender Nachbeobachtung und begrenzter Studiendauer in onkologischen Studien grundsätzlich erwartbar sind. Gleichzeitig kommt dem Endpunkt Gesamtüberleben | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | grundsätzlich eine hohe Ergebnissicherheit zu. Jazz Pharmaceuticals sieht die vorgelegten Daten daher trotz der beschriebenen Limitationen als geeignet an, die beobachteten Behandlungseffekte im Kontext der bestverfügbaren Evidenz klinisch einzuordnen. | |
| S. 40<br>Z. 33ff | **Studiendesign HERIZON-BTC-01**<br>Anmerkung:<br>*„Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist keine Person mehr in der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben und die Studie ist abgeschlossen. Nach Angaben des Sponsors wurden die Studienzentren im Februar 2024 über die beabsichtigte Beendigung der Studie informiert, da die Studienziele als erreicht angesehen wurden. Teilnehmende, die weiterhin von der Behandlung profitierten, konnten in ein Named-Patient-Supply-Programm überführt werden, um Zanidatamab im Rahmen eines Compassionate Use weiter zu erhalten. Die letzte Visite der letzten eingeschlossenen Person (Last Patient Last Visit, LPLV) fand am 11. Juli 2024 statt. Vor dem Hintergrund des Studienprotokolls, das eine Behandlung bis zum Eintreten von Progression, nicht tolerierbarer Toxizität oder anderer Abbruchkriterien vorsah, ist die Beendigung* | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

| | | |
|---|---|---|
| | *der Studie jedoch nicht primär durch patientenindividuelle Ereignisse bedingt, sondern durch eine sponsor-initiierte Entscheidung nach Erreichen der Studienziele. Dies kann potenziell die Vollständigkeit der Langzeitbeobachtung, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, einschränken."*<br><br>Position Jazz Pharmaceuticals:<br><br>Bei der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine einarmige Phase-II-Studie und hieraus resultieren methodische Einschränkungen hinsichtlich des kausalen Vergleichs gegenüber einer externen Kontrolle. Gleichzeitig stellt die Studie aus Sicht des pU die zentrale und zulassungsrelevante Evidenzbasis zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab in der definierten, biomarkerdefinierten Population dar [14].<br><br>Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte anhand klar definierter klinischer und molekularer Einschlusskriterien, insbesondere der HER2-Überexpression (IHC-3+), wodurch eine gezielte Anreicherung der biologisch relevanten Zielpopulation erreicht wurde. Die hohe Screening-Selektionsrate unterstreicht die Strenge der biomarkergestützten Patientenselektion und die klinische Relevanz der untersuchten Population.<br><br>Die sponsor-initiierten Studienbeendigung sowie die Überführung einzelner Patientinnen und Patienten in ein Compassionate-Use-Programm können potenziell Einfluss auf die vollständige Langzeitbeobachtung haben. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass eine mediane Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten eine substanzielle Datengrundlage insbesondere für die Bewertung des Gesamtüberlebens darstellt [14, 25]. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 41<br>Z. 13 ff. | **Studienmedikation**<br>Anmerkung:<br>*„Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, erhielten die Studienmedikation. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in der zulassungskonformen Dosierung von 20 mg/kg mittels intravenöser Gabe alle 2 Wochen bis zum Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression (radiographisch oder klinisch) Tod, Loss to Follow-up, Schwangerschaft, Entscheidung des Prüfpersonals oder Rücknahme der Einverständniserklärung. Die mediane Dauer der Behandlung mit Zanidatamab beträgt 7,39 Monate. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation war die radiologische Progression bei 50 Personen (80,6 %). Weiterhin brachen 6 Personen (9,7 %) die Studie wegen einem Event ab, welches kein UE war, aber nicht näher spezifiziert worden ist.“*<br>Vorgeschlagene Änderung:<br>*„Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, erhielten die Studienmedikation. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in der zulassungskonformen Dosierung von 20 mg/kg mittels intravenöser Gabe alle 2 Wochen bis zum Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression (radiographisch oder* | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

| | | |
|---|---|---|
| | *klinisch) Tod, Loss to Follow-up, Schwangerschaft, Entscheidung des Prüfpersonals oder Rücknahme der Einverständniserklärung. Die mediane Dauer der Behandlung mit Zanidatamab beträgt 7,39 Monate. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation war die radiologische Progression bei 50 Personen (80,6 %). Weiterhin brachen 6 Personen (9,7 %) die ~~Studie~~ Studienmedikation wegen einem Event ab, welches kein UE war, ~~aber nicht näher spezifiziert worden ist~~ darunter 5 Patienten, die in ein Compassionate-Use-Programm mit Zanidatamab wechselten, und 1 Patient, der eine andere Krebstherapie begann.*<br><br>Position von Jazz Pharmaceuticals:<br><br>Die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation werden im Rahmen der Nutzenbewertung differenziert betrachtet. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass der überwiegende Teil der Therapieabbrüche auf die radiologisch dokumentierte Krankheitsprogression zurückzuführen war und damit dem erwartbaren Krankheitsverlauf in der fortgeschrittenen Therapiesituation entspricht. Weiterhin brachen in der HERIZON-BTC-01 6 Patienten (9,7 %) die Studienmedikation aufgrund von Ereignissen, welches kein UE war, ab. Alle Patienten waren Teil der zulassungsrelevanten Population. Darunter waren 5 Patienten, die in ein Compassionate-Use-Programm mit Zanidatamab wechselten, und 1 Patient, der eine andere Krebstherapie begann. [14, 25, 26]. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 42<br>Z. 12 ff. | **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**<br>Anmerkung:<br>*„Die klinische Studie HERIZON_BTC wurde zum Großteil in Asien durchgeführt und 61,2% der behandelten Personen waren asiatischer Herkunft. Der hohe Anteil einer asiatischen Population kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Im deutschen Versorgungskontext wird in der S3-Leitlinie als Erstlinientherapie [2] eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin sowie zusätzlich Durvalumab oder Pembrolizumab empfohlen. Die Umsetzung im Rahmen der klinischen Studie kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht abschließend bewertet werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Personen keinen PD1-Antikörper während der Erstlinientherapie erhalten haben. Es ist unklar, inwiefern dies die Ergebnisse für Wirksamkeit und Sicherheit in der Zweitlinientherapie beeinflusst.“*<br>Position Jazz Pharmaceuticals:<br>Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals sind die Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

| | | |
|---|---|---|
| | hinsichtlich zentraler demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Darüber hinaus erfolgte die Anwendung von Zanidatamab zulassungskonform in der biomarkerdefinierten Population mit HER2-IHC-3+-Überexpression. In der zulassungsrelevanten Population lag das mediane Alter bei 64,0 Jahren (Min; Max 38; 79), es waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (54,8 % gegenüber 45,2 % Männern) [20].<br><br>Jazz Pharmaceuticals erkennt an, dass ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten asiatischer Herkunft war. Gleichzeitig bestand die Studienpopulation zu einem substanziellen Anteil auch aus kaukasischen Patientinnen und Patienten. Die Mehrheit war asiatisch (61,3 %) oder kaukasisch (30,6 %). Da weiße Patienten fast ein Drittel aller Patienten ausmachten, werden die Ergebnisse dieser Untergruppe die Extrapolation der Ergebnisse aus HERIZON-BTC-01 auf den deutschen Versorgungskontext unterstützen. Es wird davon ausgegangen, dass dies die Weltbevölkerung mit der Zielkrankheit widerspiegelt [27]. Zudem zeigen publizierte Daten aus einem systematischen Review und einer Meta-Analyse zu HER2-positiven biliären Karzinomen keine statistisch signifikanten Unterschiede der HER2-Überexpressionsraten zwischen asiatischen und westlichen Populationen. Aus dem systematischen Review und Meta-Analyse zu HER2-positivem BTC geht hervor, dass sich die Raten der HER2-Überexpression/Genamplifikation offenbar nicht nach geografischen Regionen unterscheiden. Es wurden Daten aus 17 asiatischen Studien und 16 westlichen Studien ausgewertet. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Regionen (asiatische mittlere HER2-Expressionsrate 28,4 % (95 %-KI: 14,5–42,3 %) vs. westliche 19,7 % (95 %-KI: 10,1–29,2 %); p-Wert 0,4936) [28]. | |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals liegen derzeit keine belastbaren Hinweise vor, dass eine vorausgegangene Therapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren die Wirksamkeit von Zanidatamab grundsätzlich beeinflusst. In der zulassungsrelevanten Population der HERIZON-BTC-01 hatten lediglich 5 Patienten zuvor Pembrolizumab oder Durvalumab erhalten. Aufgrund dieser geringen Fallzahl sind belastbare Schlussfolgerungen zum Einfluss einer vorausgegangenen PD-1-/PD-L1-Therapie auf die Wirksamkeit von Zanidatamab nicht möglich. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Zeitpunkt der Initiierung der HERIZON-BTC-01-Studie im Jahr 2020 noch nicht Bestandteil des etablierten Erstlinienstandards im vorliegenden Anwendungsgebiet waren und erst seit 2023 Eingang in die deutsche S3-Leitlinie gefunden haben [23]. Entsprechend liegen bislang nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Sequenztherapie nach vorausgegangener PD-1/PD-L1-Exposition in dieser seltenen biomarkerdefinierten Population vor. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Zanidatamab [online]. 15. Mai 2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9606/2026-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Zanidatamab_D-1308.pdf, [Aufgerufen am: 15.05.2026]. 2023

2. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand Juni 2025. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025

3. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Deutsche Krebsregister e. V. (Hrsg), Krebs in Deutschland für 2021–2023. 15. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 28.01.2026]. 2025

4. Onkopedia., M. Sinn, D. A., M. Borner, K. Caca, I. Esposito, T. Oliver Götze, K. Kraywinkel, J. Ricke, D. Seehofer, A. Stein, A. Vogel, H. Wege, T. Winder. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase; Version 04/2024. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html, [Aufgerufen am: 05.06.2026]. 2024

5. Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klümpen, H. J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(2): 127-140.

6. Lamarca, A., Palmer, D., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology 2021; 22(5): 690-701.

7. Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2020; 17(9): 557-588.

8. Journal of Clinical Oncology., Lee C. K., Seo D. H., Fox D. A., Haro-Silerio J., Chung T. et al. Impact of HER2-positivity on prognosis and targeted therapeutic outcomes in advanced biliary tract cancer. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.629, [Aufgerufen am: 14.05.2025]. 2025

9. Vivaldi, C., Fornaro, L., Ugolini, C., Niccoli, C., Musettini, G. et al. HER2 Overexpression as a Poor Prognostic Determinant in Resected Biliary Tract Cancer. Oncologist 2020; 25(10): 886-893.

10. Rodrigues, P. M., Olaizola, P., Paiva, N. A., Olaizola, I., Agirre-Lizaso, A. et al. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. Annu Rev Pathol 2021; 16: 433-463.

11. Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanidatamab (Ziihera®) Modul 3 A - Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer

systemischen Therapie behandelt wurden -Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9604/2026_02_12_Modul3A_Zanidatamab.pdf, [Aufgerufen am: 03.06.2026]. 2026

12. Europäisches Parlament und Rat (EP). Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften[online]. 2000 updated 22.1.2000. [online] Stand: 26.07.2019. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2000

13. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Zanidatamab for the treatment of gastric cancer [online]. 10.02.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3202353-public-summary-opinion-orphan-designation-zanidatamab-treatment-gastric-cancer_en.pdf, [Aufgerufen am: 08.08.2024]. 2021

14. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. A Phase 2b, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers, Version 3.0, Feburary 2025. (Studienbericht HERIZON-BTC-01) [unveröffentlicht]. 2025.

15. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515) [unveröffentlicht]. 2025.

16. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix G) [unveröffentlicht]. 2025.

17. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix B) [unveröffentlicht]. 2024.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 [online]. 19.12.2025. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025

19. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix D) [unveröffentlicht]. 2025.

20. Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanidatamab (Ziihera®) Modul 4 A - Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden -Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9605/2026_02_12_Modul4A_Zanidatamab.pdf, [Aufgerufen am: 29.05.2026]. 2026

21. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Characterization of somatic mutations in plasma ctDNA of CCA patients through WES [unveröffentlicht]. 2025.

22. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Role of HER2 amplifications/mutations in the natural course of patients with biliary tract cancer [unveröffentlicht]. 2024.

23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. Langversion 4.0. Stand: August 2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_4/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_4.0.pdf, [Aufgerufen am: 29.05.2026]. 2023

24. Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2020; 17(9): 557-588.

25. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Zusatzanalysen Studie HERIZON-BTC-01 [unveröffentlicht]. 2025.

26. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. A Phase 2b, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers, Version 3.0, Feburary 2025. (Studienbericht - Tabellen, Abbildungen und Graphen) HERIZON-BTC-01) [unveröffentlicht]. 2025.

27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report: Zanidatamab (Ziihera) [unveröffentlicht][Aufgerufen 2025

28. Galdy, S., Lamarca, A., McNamara, M. G., Hubner, R. A., Cella, C. A. et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? Cancer Metastasis Rev 2017; 36(1): 141-157.

**Zusätzliche, nachgereichte Stellungnahme der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH:**

| | |
|---|---|
| Datum | 29.06.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatmab/Ziihera® |
| Stellungnahme von | *Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 22.06.2026 zum Wirkstoff Zanidatamab (Ziihera®) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden (D-1308) [1, 2], bittet der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) darum, folgende Angaben nachzuliefern:<br><br>• Das Hazard Ratio (HR) für den naiven indirekten Vergleich Zanidatamab vs. Chemotherapie für die IHC3+-Population<br><br>Im Folgenden reicht Jazz Pharmaceuticals diese Informationen nach. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br><br>Aus den Tragenden Gründen S. 5ff:<br><br>*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten*<br><br>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten vor. Bei JZP598_515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der relevanten Teilpopulation aus der Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten zur Bestimmung der Endpunkte Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überleben. Im Studienprotokoll wurden zwei Datenquellen genannt: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Die Datenquelle für die Auswertung der individuellen Patientendaten ist jedoch ausschließlich die FHRD in Form von retrospektiver Beobachtungsdaten auf Basis elektronischer Fallakten aus den USA. Bei der ENSCCA Datenquelle handelt es sich um ein europäisches Register, welches Patientinnen und Patienten mittels einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung für das ausschließliche Heranziehen der |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | FHRD-Daten vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden Angaben vorgelegt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung standen. Demnach konnten bei der Auswertung der ENSCCA-Daten 11 HER2-positive Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen aber nur 2 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Vor diesem Hintergrund stehen somit weiter keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden aus der FHRD mit auf Künstlicher Intelligenz/Machine learning (KI-/ML)-basierten Methoden aus strukturierten und unstrukturierten Daten 29 000 geeignete, elektronische Fallakten identifiziert und von Personen mit medizinischer Expertise hinsichtlich Diagnose, Evidenz der HER2-Testung und Initiierung einer Zweitlinientherapie auf 290 Patientinnen und Patienten eingegrenzt. Anschließend wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien in 3 Stufen operationalisiert: Stufe 1 selektierte Personen mit BTC-Diagnose und HER2-positiver Überexpression (IHC 3+) und systemischer Zweitlinientherapie. In der 2. Stufe wurden Personen mit Natural Language Processing (NLP)-hergeleiteten ECOG PS > 1 sowie Personen mit Hirnmetastasen ausgeschlossen. In einer 3. Stufe wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Es konnten vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 29 Personen mit einem HER2 positivem IHC-Status von 3+ identifiziert werden, davon erhielten 12 Personen sowohl in der Erst-, als auch in der Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Die 2. Stufe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich herangezogen. Der |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt mit der Initiierung der Zweitlinientherapie, welche als jegliche zweite, systemische Therapie definiert wurde, die sich von der Erstlinientherapie unterscheidet.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Recherche zur Auswahl von Confoundern durchgeführt und eine Relevanzbewertung vorgenommen. Folgende Confounder wurden in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen: Alter (bei Initiierung der Zweitlinientherapie); Tumorentität; chronische Lebererkrankung als Vorerkrankung; Geschlecht. Für die Schätzung eines Behandlungseffekts wurde basierend auf Propensity Scores das Standard Morbidity Ratio (SMR) berechnet und als Gewichtungsmethodik herangezogen. Dazu wurde der externe Kontrollarm neu gewichtet, um die Studienkohorte zu repräsentieren.<br><br><u>Bewertung</u><br><br>Zur Auswahl der Datenquelle konnte keine systematische Suche nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet identifiziert werden.<br><br>Bezüglich der Extraktion der individuellen Patientendaten aus der FHRD-Datenquelle wurden KI-/ML-basierte Methoden angewendet. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass durch die verwendeten statistischen Methoden und die manuelle Überprüfung von einzelnen Variablen wie Krankheitsstadium oder Laborparametern im Vergleich zur Kohorte aus HERIZON-BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Informationen für die Vergleichspopulation aus der FHRD extrahiert wurden.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Stufen angelehnt an die Studie HERIZON-BTC-01 angewendet, jedoch konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht operationalisiert werden. Neben relevanten klinischen Parametern zur Therapiezuteilung (zum Beispiel Laborwerte, Infektionen) konnten der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht vollständig operationalisiert werden, so dass diesbezüglich zum Teil fehlende Informationen vorliegen. Wenn weitere Einschlusskriterien wie adäquate Leberfunktion und hämatologische Funktion durch den pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt worden wären, hätte dies die Vergleichspopulation möglicherweise noch weiter eingeschränkt, weshalb eventuell ein Teil der identifizierten 12 Personen anhand von Leberfunktion oder hämatologischer Funktion nicht für die Teilnahme an der Studie HERIZON-BTC-01 geeignet gewesen wäre.<br><br>Auch durch das verwendete Propensity-Score-Modell konnten die fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund der Confounderauswahl nicht berücksichtigt werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Als Adjustierungsmethode wurde eine SMR-Gewichtung verwendet, deren Ergebnisse aufgrund der Unvollständigkeit der verwendeten Propensity-Scores nicht sinnvoll interpretierbar sind. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der Effektschätzer (Hazard Ratio) für den naiven indirekten Vergleich der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ und individuellen Patientendaten mit systemischer Chemotherapie aus der FHRD für den Endpunkt Gesamtüberleben eingereicht. Diesbezüglich zeigt sich für den indirekten Vergleich ohne Gewichtungsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.<br><br>Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und der externen Vergleichspopulation insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **Ergänzende Auswertung: Naiver indirekter Vergleich**<br><br>Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde im Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) der Studie HERIZON-BTC-01 gegenüber einer externen Kontrollpopulation (ECA) unter systemischer Chemotherapie (Studie JZP598-515) präsentiert. Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) der zulassungsrelevanten Studie HERIZON-BTC-01 mit Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Kohorte. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC unter Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der Flatiron Health Research Database (FHRD). Der im Dossier dargestellte indirekte Vergleich basiert auf der Standardized Mortality Ratio (SMR)-gewichteten externen Kontrollpopulation, wobei die SMR-Gewichtung auf Basis eines Propensity-Score-(PS)-Modells erfolgte. | Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu „Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten“ verwiesen. |

Stellungnehmer: Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | In Beantwortung der formalen Nachforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Nachgang zur mündlichen Anhörung wird nachfolgend ergänzend ein naiver indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der Studie HERIZON-BTC-01 mit der ungewichteten externen Kontrollpopulation dargestellt.<br><br>Die nachgereichte Analyse basiert auf dem finalen Datenschnitt der Studie HERIZON-BTC-01 vom 28.07.2024 sowie derselben externen Kontrollpopulation wie die im Dossier dargestellte vergleichende Analyse. Sie dient der Beantwortung der nachgeforderten Fragestellung und ergänzt die im Dossier präsentierte präspezifizierte Primäranalyse. Die primäre Evidenzgrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens bleibt der im Dossier dargestellte adjustierte indirekte Vergleich auf Basis des Propensity-Score-Modells mit SMR-Gewichtung. | |

## *Ergebnisse der Studie JZP598-515 – naiver indirekter Vergleich*

*Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, ungewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))*

| Studie JZP598-515 | Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62 | Chemotherapie ungewichtete ECA N=12 |
|---|---|---|
| Gesamtüberleben | | |
| OS (Monate) | | |
| Median (95 %-KI)[a] | 18,07 (13,44; 23,49) | 4,70 (2,83; -)[b] |
| HR (95 %-KI) | 0,44 (0,15, 1,28) | |
| p-Wert | 0,13 | |
| Überlebensraten | | |
| 6 Monate | | |
| Anteil (95 %-KI) | 0,90 (0,83; 0,98) | 0.42 (0.21, 0.81) |
| Differenz (95 %-KI) | 0,48 (0,20; 0,77) | |
| 12 Monate | | |
| Anteil (95 %-KI) | 0,65 (0,54; 0,78) | 0.28 (0.06, 0.69) |
| Differenz (95 %-KI) | 0,37 (0,06; 0,69) | |

[a] Naives medianes Gesamtüberleben.

[b] Obere Grenze des KI nicht definiert.

**Abkürzungen:** EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben

**Quellen:** [3]

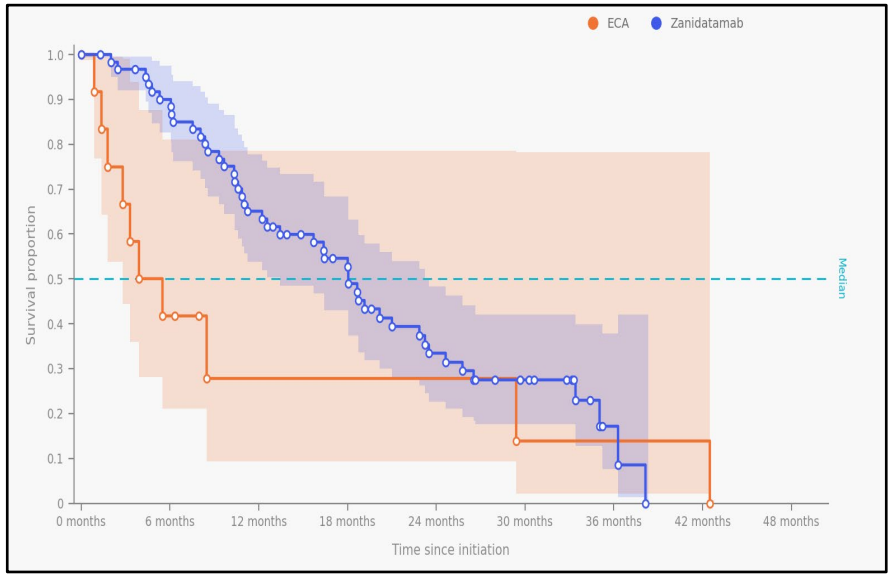



*Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (ergänzende Analyse, ungewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)*
*Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = Externe Kontrollpopulation*
*Quelle:[3]*

*Tabelle 3: Patienten unter Risiko für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, von SMR-gewichteter ECA, ungewichteter ECA, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))*

| **Studie JZP598-515** | **Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62** | **Chemotherapie** | |
|---|---|---|---|
| | | **ECA N=12** | **Ungewichtete ECA N=12** |
| Anzahl Patienten unter | | | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|

| Risiko, n | | | |
|---|---|---|---|
| Zeit ab Behandlungsbeginn | | | |
| Baseline | 62 | 62,1 | 12 |
| 6 Monate | 54 | 18,1 | 5 |
| 12 Monate | 39 | 5 | 2 |
| 18 Monate | 29 | 5 | 2 |
| 24 Monate | 17 | 5 | 2 |
| 30 Monate | 11 | 2,9 | 1 |

Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie
Quelle: [3]

In Tabelle 1 ist die Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Kohorte 1 (IHC 3+) und die ungewichtete ECA dargestellt. Abbildung 1 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für den Endpunkt Gesamtüberleben. In Tabelle 2 werden die Patienten unter Risiko dargestellt.

Der naive indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ungewichteten ECA zeigt ein längeres Gesamtüberleben unter Zanidatamab als unter Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab beträgt 18,07 Monate (95 %-KI: 13,44; 23,49)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | gegenüber 4,70 Monaten (95 %-KI: 2.83; -) in der ungewichteten ECA. Der naive indirekte Vergleich ergibt eine HR von 0,44 (95 %-KI: 0,15, 1,28; p = 0,13).<br><br>Im SMR-gewichteten indirekten Vergleich zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten unter Zanidatamab gegenüber 3,29 Monaten unter Chemotherapie. Der berechnete Behandlungseffekt betrug HR = 0,34 (95 %-KI: 0,15; 0,74; p = 0,01) [4].<br><br>Die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs bestätigen die Richtung des beobachteten Behandlungseffekts zugunsten von Zanidatamab.<br><br>Die Anzahl der Patienten unter Risiko im SMR-gewichteten Vergleich basiert auf der gewichteten externen Kontrollpopulation. Daher weichen die dargestellten Patientenanzahlen von denjenigen des naiven Vergleichs ab.<br><br>Die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs dienen der ergänzenden Einordnung der im Dossier dargestellten adjustierten Analyse auf Basis der SMR-Gewichtung und des Propensity-Score-Modells. | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | ***Zusammenfassende Einordnung des naiven indirekten Vergleichs***<br><br>Der naive indirekte Vergleich berücksichtigt alle Patienten der ECA unabhängig von ihrer Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation. Aufgrund der sehr kleinen ECA (n = 12) kann bereits ein einzelner Patient mit einer außergewöhnlich langen Überlebenszeit einen erheblichen Einfluss auf die Schätzung des Behandlungseffekts und insbesondere auf dessen Präzision haben. Dies kann dazu führen, dass sich das Konfidenzintervall verbreitert und die statistische Signifikanz verloren geht.<br><br>Der präspezifizierte adjustierte Vergleich verfolgte demgegenüber das Ziel, den Behandlungseffekt für die tatsächlich mit Zanidatamab behandelte Population (Average treatment effect on the treated, ATT) zu schätzen [5, 6]. Hierzu wurde die ECA mittels Propensity-Score-basierter SMR-Gewichtung hinsichtlich der präspezifizierten prognostischen Merkmale an die Studienpopulation angepasst. Patienten, deren Merkmalskombinationen außerhalb des gemeinsamen Unterstützungsbereichs liegen, tragen entsprechend weniger oder – bei fehlender Positivität – nicht zur Effektschätzung bei. Dadurch wird verhindert, dass einzelne, für die Zielpopulation nicht repräsentative Patienten die Schätzung unverhältnismäßig beeinflussen. | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Der Unterschied zwischen dem naiven und dem SMR-gewichteten Vergleich ist erwartbar, da der bereinigte Vergleich eine Population ergibt, die hinsichtlich der berücksichtigten Prognosefaktoren mit der zulassungsrelevanten Population der HERIZON-BTC-01 vergleichbar ist, während der unbereinigte Vergleich jedem Patienten das gleiche Gewicht beimisst und daher wesentlich stärker von Ausreißern beeinflusst wird. Der Verlust der Signifikanz im naiven Vergleich ist daher nicht zwangsläufig ein Hinweis auf einen fehlenden Behandlungseffekt, sondern kann Ausdruck des starken Einflusses eines einzelnen Langzeitüberlebenden in einer sehr kleinen Kontrollkohorte sein (siehe Tabelle 2).<br><br>Insgesamt ist erkennbar, dass der beobachtete Behandlungseffekt zugunsten von Zanidatamab auch im naiven Vergleich bestehen bleibt. Die fehlende statistische Signifikanz ist maßgeblich durch den Einfluss eines einzelnen Langzeitüberlebenden in der kleinen externen Kontrollpopulation erklärbar und bestätigt grundsätzliche Konsistenz der Ergebnisse. Vor dem Hintergrund der Studie ABC-06 ist zudem zu berücksichtigen, dass ein derart langes Gesamtüberleben unter einer Zweitlinien-Chemotherapie bei fortgeschrittenem BTC in nicht biomarkerselektierten Populationen als atypisch anzusehen ist [7]. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Zanidatamab (D1308) [online]. 22. Juni 2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1312/2026-06-22_Wortprotokoll_Zanidatamab_D-1308.pdf, [Aufgerufen am: 29.06.2026]. 2023

2. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand Juni 2025. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025

3. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Addendum to Appendix G) [unveröffentlicht]. 2026.

4. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix G) [unveröffentlicht]. 2025.

5. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix B) [unveröffentlicht]. 2024.

6. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515) [unveröffentlicht]. 2025.

7. Lamarca, A., Palmer, D., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology 2021; 22(5): 690-701.

## 5.2 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 22.Mai.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab/Ziihera® |
| Stellungnahme von | Servier Deutschland GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Servier Deutschland ist ein forschendes pharmazeutisches Unternehmen und vertreibt mit Tibsovo® ein G-BA bewertetes Medikament im folgenden Anwendungsgebiet:<br>Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit ei-ner IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.<br>Aufgrund dieser Sachlage sieht sich Servier Deutschland von dem genannten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung betroffen und nimmt Stellung.<br><br>Die Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Anwendungsgebietes:<br>Ziihera® als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2 positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 16 | Anmerkung:<br>Der G-BA stellt in seiner Bewertung fest: „Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz.“<br>Für die nutzenbewertungsrelevante Subpopulation der Kohorte 1 mit einer HER2-Überexpremierung (IHC 3+) hatte der Hersteller neben anderen Morbiditätsparametern unter Zanidatamab ein medianes PFS (progressionsfreies Überleben) von 7,16 Monaten (95%-KI 5,36; 9,43) dargestellt. Das PFS in der Studie HERIZON-BTC-01 war definiert als die Zeit zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.<br><br>Position Servier:<br>PFS operationalisiert als Zeitspanne vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Tod wird von der EMA als valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, der die Wirksamkeit eines Medikaments belegen kann. | *Aus den Tragenden Gründen S. 7:*<br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR).<br>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. |

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Das Hinauszögern der Progression ist per se für Patienten relevant, da Symptome und belastende Folgetherapien vermieden werden können (EMA 2012, EMA 2017).<br>Die Bestätigung einer Progression des Tumors geht mit einer Verschlechterung des Befindens und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher. Die Angst vor dem Fortschreiten einer Tumorerkrankung stellt eine wesentliche Belastung für die Betroffenen dar. Patientinnen und Patienten, die von einem Rückfall bzw. Progress des Tumors erfahren, sind starken psychosozialen Belastungen ausgesetzt (Herschbach et al., 2004). Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Progress und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. PFS ist ein häufig genutzter und sinnvoller Endpunkt bei Therapieinterventionen mit nicht kurativer Zielsetzung (Wörmann 2025). Insbesondere bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen mit begrenzten Therapieoptionen wie dem fortgeschrittenen biliären Karzinom (BTC) spiegelt die Verzögerung der Tumorprogression ein klinisch bedeutsames Behandlungsergebnis wider. | Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt. |

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **Vorgeschlagene Änderung:**<br>Das PFS ist ein in der Onkologie etablierter und von der EMA anerkannter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben bei soliden Tumoren. Aus Sicht von Servier sollten daher vorgelegte Daten zu PFS in jeder Nutzenbewertung im Kontext des zu bewertenden Indikationsgebietes und der zusätzlich vorgelegten Evidenz individuell diskutiert und gewürdigt werden. | |

**Literaturverzeichnis**

European Medicines Agency (EMA). 2012. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf [Zugriff am: 22.05.2026]

European Medicines Agency (EMA). 2023. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [Zugriff am: 22.05.2026]

Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G., et al 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. British journal of cancer, 91(3), 504-11.

Wörmann 2025. Welche Endpunkte sind patientenrelevant? Primäre Endpunkte im AMNOG: Standortbestimmung und Ausblick am Beispiel Onkologie. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.de/Kooperationen/Primaere-Endpunkte-im-AMNOG-Standortbestimmung-und-Ausblick-am-Beispiel-Onkologie-457897.html?bPrint=true [Zugriff am: 22.05.2026]

## 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 29.05.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab/Ziihera® |
| Stellungnahme von | MSD Sharp & Dohme GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Bei Patienten mit HER2-positiven biliären Karzinomen besteht ein ausgeprägter ungedeckter medizinischer Bedarf. Diese Subgruppe ist durch eine ungünstige Prognose gekennzeichnet, während gleichzeitig zielgerichtete, evidenzbasierte Therapieoptionen bislang nur begrenzt zur Verfügung stehen.<br><br>Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze grundsätzlich zu begrüßen, da sie das Potenzial haben, bestehende Versorgungslücken in dieser molekular definierten Patientengruppe zu adressieren. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | |
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literaturverzeichnis**

## 5.4 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 03.06.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab / Ziihera |
| Stellungnahme von | Astellas Pharma GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 15. Mai 2026 veröffentlichten Nutzenbewertung zu Zanidatamab, indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2 positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| Abschnitt 2.3.2 | Anmerkung:<br>**Nicht-Berücksichtigung des patientenrelevanten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)**<br>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt PFS aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der G-BA begründet dies insbesondere damit, dass die radiologisch bestimmte Krankheitsprogression keine für die Patienten unmittelbar spürbare Symptomatik abbildet und somit nicht als unmittelbar patientenrelevant einzustufen sei.<br>***Position von Astellas:***<br>Die zugrunde gelegte Begründung für die Einstufung des Endpunkts PFS als nicht patientenrelevant erscheint aus Sicht von Astellas nicht hinreichend überzeugend.<br>Zwar erfolgt die Bestimmung der Krankheitsprogression primär radiologisch, jedoch bildet dieser Endpunkt das Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung ab, welches regelmäßig mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands sowie einer Anpassung der Therapie einhergeht. Das Fortschreiten der Erkrankung hat somit unmittelbare Konsequenzen für die Behandlungssituation | *Aus den Tragenden Gründen S. 7:*<br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR).<br>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. |

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | und die Krankheitslast der Patienten. Die vom G-BA angeführte Argumentation, dass die radiologische Progression nicht unmittelbar patientenrelevant sei, greift daher aus Sicht von Astellas zu kurz, da sie die klinischen Implikationen einer Krankheitsprogression nicht hinreichend berücksichtigt.<br>***Vorgeschlagene Änderung:***<br>Der Endpunkt PFS sollte unter Berücksichtigung der klinischen Bedeutung der Krankheitsprogression als patientenrelevant angesehen und in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. | Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt. |

## 5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

| | |
|---|---|
| Datum | 4. Juni 2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab / Ziihera |
| Stellungnahme von | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <u>Einordnung in den Therapiekontext</u><br>Zanidatamab/Ziihera® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.<br>Biliäre Karzinome sind aggressive Tumorerkrankungen der Gallengänge und der Gallenblase mit schlechter Prognose. Insbesondere in der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten regelmäßig nur wenige Monate. Die HER2-Positivität beschreibt einen molekular definierten Subtyp des biliären Karzinoms, der im fortgeschrittenen Stadium mit einer schlechteren Prognose gegenüber HER2-negativen Tumoren verbunden ist. Die Zielpopulation ist mit geschätzt 30–158 gesetzlich krankenversicherten Patientinnen und Patienten in Deutschland sehr klein.<br>Mit Zanidatamab steht erstmals ein zugelassenes Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper gegen HER2.<br>Vor dem Hintergrund der seltenen Erkrankung und der bislang sehr begrenzten Therapieoptionen besteht aus Sicht des BPI ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| <u>Patientenrelevante Wirksamkeit und klinische Relevanz der Endpunkte</u> | Aus den Tragenden Gründen S. 4ff:<br>*Studie HERIZON-BTC-01* |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Grundlage der Nutzenbewertung ist die pivotale Studie HERIZON-BTC-01, eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem biliärem Karzinom.<br><br>In der zulassungsrelevanten Population zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten beziehungsweise gerundet 18,1 Monaten. Auch beim progressionsfreien Überleben zeigte sich mit einem medianen PFS von 7,16 Monaten und einem geschätzten Anteil progressionsfreier Patientinnen und Patienten von 35,9 % nach 12 Monaten eine relevante Krankheitskontrolle. Jede zweite behandelte Person zeigte ein bestätigtes objektives Ansprechen auf die Therapie. Bei den Patientinnen und Patienten mit bestätigtem objektivem Ansprechen lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 14,92 Monaten, was in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation ein bemerkenswertes dauerhaftes Ansprechen darstellt.<br><br>Neben den Wirksamkeitsergebnissen zeigte sich in der Gesamtschau ein unverändert hoher Gesundheitszustand und eine angemessene Verträglichkeit. Das Sicherheitsprofil wird als tolerabel und beherrschbar beschrieben.<br><br>Aus Sicht des BPI sind insbesondere das Gesamtüberleben, die anhaltende Krankheitskontrolle, das objektive Ansprechen und die Dauer des Ansprechens für die betroffenen Patientinnen und Patienten von hoher klinischer Relevanz. | Bei der Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie in der die Anti-Tumor-Aktivität von Zanidatamab in Erwachsenen mit HER2 amplifiziertem, inoperablem und fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem biliärem Karzinom untersucht wurde.<br><br>Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem biliären Karzinom, einem Gallenblasenkarzinom, intrahepatischem Cholangiokarzinom oder extrahepatischem Cholangiokarzinom. Zudem durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Behandlung, einschließlich Resektion, Transplantation oder Ablation geeignet sein und mussten progredient nach mindestens einer vorherigen Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation sein. Die Studienteilnehmenden mussten weiter einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1 aufweisen und durften keine unbehandelten symptomatischen ZNS-Metastasen beziehungsweise eine Strahlentherapie von ZNS-Metastasen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung haben.<br><br>Es wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.<br><br>Die Studie wurde von 2020 bis 2024 in 32 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.<br><br>Der primäre Endpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Zu der Studie liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor: Erster, präspezifizierter Datenschnitt vom 10. Oktober 2022, der 2. Datenschnitt vom 28. Juli 2023 und der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024.<br><br>Für die Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024 herangezogen.<br><br><u>Zur relevanten Patientenpopulation</u><br><br>Für die Nutzenbewertung wurde gemäß der Zulassungspopulation post-hoc die relevante Teilpopulation mit überexpremierter HER2-Amplifizierung von IHC 3+ herangezogen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 62 Patientinnen und Patienten.<br><br>*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten*<br><br>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten vor. Bei JZP598_515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der relevanten Teilpopulation aus der Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten zur Bestimmung der Endpunkte Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überleben. Im Studienprotokoll wurden zwei Datenquellen genannt: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Die Datenquelle für die Auswertung der individuellen |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Patientendaten ist jedoch ausschließlich die FHRD in Form von retrospektiver Beobachtungsdaten auf Basis elektronischer Fallakten aus den USA. Bei der ENSCCA Datenquelle handelt es sich um ein europäisches Register, welches Patientinnen und Patienten mittels einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung für das ausschließliche Heranziehen der FHRD-Daten vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden Angaben vorgelegt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung standen. Demnach konnten bei der Auswertung der ENSCCA-Daten 11 HER2-positive Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen aber nur 2 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Vor diesem Hintergrund stehen somit weiter keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden aus der FHRD mit auf Künstlicher Intelligenz/Machine learning (KI-/ML)-basierten Methoden aus strukturierten und unstrukturierten Daten 29 000 geeignete, elektronische Fallakten identifiziert und von Personen mit medizinischer Expertise hinsichtlich Diagnose, Evidenz der HER2-Testung und Initiierung einer Zweitlinientherapie auf 290 Patientinnen und Patienten eingegrenzt. Anschließend wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien in 3 Stufen operationalisiert: Stufe 1 selektierte Personen mit BTC-Diagnose und HER2-positiver Überexpression (IHC 3+) und systemischer Zweitlinientherapie. In der 2. Stufe wurden Personen mit Natural Language Processing (NLP)-hergeleiteten ECOG PS > 1 sowie Personen mit Hirnmetastasen ausgeschlossen. In einer 3. Stufe wurden weitere |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Es konnten vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 29 Personen mit einem HER2 positivem IHC-Status von 3+ identifiziert werden, davon erhielten 12 Personen sowohl in der Erst-, als auch in der Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Die 2. Stufe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich herangezogen. Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt mit der Initiierung der Zweitlinientherapie, welche als jegliche zweite, systemische Therapie definiert wurde, die sich von der Erstlinientherapie unterscheidet.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Recherche zur Auswahl von Confoundern durchgeführt und eine Relevanzbewertung vorgenommen. Folgende Confounder wurden in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen: Alter (bei Initiierung der Zweitlinientherapie); Tumorentität; chronische Lebererkrankung als Vorerkrankung; Geschlecht. Für die Schätzung eines Behandlungseffekts wurde basierend auf Propensity Scores das Standard Morbidity Ratio (SMR) berechnet und als Gewichtungsmethodik herangezogen. Dazu wurde der externe Kontrollarm neu gewichtet, um die Studienkohorte zu repräsentieren.<br><br><u>Bewertung</u><br><br>Zur Auswahl der Datenquelle konnte keine systematische Suche nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet identifiziert werden. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Bezüglich der Extraktion der individuellen Patientendaten aus der FHRD-Datenquelle wurden KI-/ML-basierte Methoden angewendet. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass durch die verwendeten statistischen Methoden und die manuelle Überprüfung von einzelnen Variablen wie Krankheitsstadium oder Laborparametern im Vergleich zur Kohorte aus HERIZON-BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation aus der FHRD extrahiert wurden.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Stufen angelehnt an die Studie HERIZON-BTC-01 angewendet, jedoch konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht operationalisiert werden. Neben relevanten klinischen Parametern zur Therapiezuteilung (zum Beispiel Laborwerte, Infektionen) konnten der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht vollständig operationalisiert werden, so dass diesbezüglich zum Teil fehlende Informationen vorliegen. Wenn weitere Einschlusskriterien wie adäquate Leberfunktion und hämatologische Funktion durch den pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt worden wären, hätte dies die Vergleichspopulation möglicherweise noch weiter eingeschränkt, weshalb eventuell ein Teil der identifizierten 12 Personen anhand von Leberfunktion oder hämatologischer Funktion nicht für die Teilnahme an der Studie HERIZON-BTC-01 geeignet gewesen wäre. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Auch durch das verwendete Propensity-Score-Modell konnten die fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund der Confounderauswahl nicht berücksichtigt werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Als Adjustierungsmethode wurde eine SMR-Gewichtung verwendet, deren Ergebnisse aufgrund der Unvollständigkeit der verwendeten Propensity-Scores nicht sinnvoll interpretierbar sind. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der Effektschätzer (Hazard Ratio) für den naiven indirekten Vergleich der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ und individuellen Patientendaten mit systemischer Chemotherapie aus der FHRD für den Endpunkt Gesamtüberleben eingereicht. Diesbezüglich zeigt sich für den indirekten Vergleich ohne Gewichtungsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied im |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Gesamtüberleben. Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und der externen Vergleichspopulation insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.<br><br><u>Zu den Ergebnissen der Studie HERIZON-BTC-01</u><br><br>Mortalität<br><br>Das Gesamtüberleben war in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnittes waren insgesamt 45 Personen (72,6 %) verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 betrug 65,0 %. Die mediane Überlebenszeit ergab 18,1 Monate.<br><br>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Morbidität<br><br>Bestätigte objektive Ansprechrate (cORR)<br><br>Die cORR ist in der Studie HERIZON-BTC-01 eine Komponente des Endpunkts Tumoransprechen und wird definiert als das Erreichen eines |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) mittels der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien, basierend auf der Beurteilung von CT und/oder MRT-Scans durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). 32 Studienteilnehmende (51,6 %) zeigten eine cORR. Die Beurteilung der cORR erfolgte mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung und somit nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.<br><br>Da es sich um den primären Endpunkt der Studie HERIZON-BTC-01 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt cORR keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br><br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br><br>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. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Schmerzen mittels BPI-SF<br><br>Der Endpunkt „Schmerzen“ wurde anhand des Messinstruments Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“) auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen beziehungsweise keine Beeinträchtigung“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen beziehungsweise stärkste Beeinträchtigung“) erhoben. 8 Studienteilnehmende (18,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Schmerzintensität“ (Mittelwert der Items 3 bis 6). 19 Studienteilnehmende (30,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (Items 9a bis 9g). Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS<br><br>Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. 9 Patientinnen und Patienten (14,5 %) zeigten eine Verschlechterung zum Ende der Behandlung um ≤ 15 Punkte. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Lebensqualität<br><br>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.<br><br>Nebenwirkungen<br><br>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt<br><br>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf (98,4 %). Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.<br><br>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)<br><br>Bei 33 von 62 der Patientinnen und Patienten (53,3 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<br><br>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 40 von 62 Patientinnen und Patienten (64,5 %) der relevanten Teilpopulation auf.<br><br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,2 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.<br><br>Spezifische UE<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (24,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Untersuchungen (22,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,7 %) und Gefäßerkrankungen (11,3 %). Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) traten Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Gastrointestinale Erkrankungen (17,7 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %) auf. Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Gesamtbewertung<br><br>Für die Nutzenbewertung von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, liegen zum einen die Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 zu den Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Da diese Studie keine vergleichende Bewertung ermöglicht, lässt sich auf Basis der Studie HERIZON-BTC-01 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und einer Vergleichspopulation aus retrospektiven, individuellen Patientendaten vor.<br><br>Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass im Vergleich zur Kohorte aus der HERIZON BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation extrahiert wurden, da bei der Auswahl der Vergleichspopulation eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie HERIZON-BTC-01 nicht operationalisiert werden konnte. Dies ist vor allem darin begründet, dass relevante klinische Parameter zur Therapiezuteilung, sowie der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht oder nicht vollständig berücksichtigt werden konnten.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.<br><br>Aussagekraft der Nachweise<br><br>Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase IIb-Studie HERIZON-BTC-01 zugrunde, die keine vergleichende Bewertung ermöglichen. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>Somit ist insgesamt eine vergleichende Bewertung nicht möglich, weshalb die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet wird. |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <u>Einordnung der Evidenzlage und Berücksichtigung des indirekten Vergleichs</u><br>Die Aussagekraft der HERIZON-BTC-01 ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns begrenzt. Zugleich ist das Anwendungsgebiet durch die Seltenheit der Erkrankung, die biomarkerdefinierte Zielpopulation und die begrenzte Verfügbarkeit geeigneter Vergleichsdaten strukturell erschwert.<br>Zur vergleichenden Einordnung wurde ergänzend ein indirekter Vergleich gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie vorgelegt. Darin zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten unter Zanidatamab gegenüber 3,29 Monaten unter Chemotherapie bei einer Hazard Ratio von 0,34.<br>Aus Sicht des BPI sollte der indirekte Vergleich trotz methodischer Limitationen als bestverfügbare vergleichende Evidenz in dieser seltenen, biomarkerdefinierten onkologischen Population berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere, da das Gesamtüberleben ein objektiver und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt ist und die beobachtete Effektgröße klinisch relevant erscheint. | Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu „*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten*“ verwiesen. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: BPI

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literaturverzeichnis**

## 5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

| | |
|---|---|
| Datum | 05.06.2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab (Ziihera) |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Charlottenstraße 59<br>10117 Berlin<br>Tobias Herden, Paul Bussilliat |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Hintergrund**<br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2026 eine Nutzenbewertung zu Zanidatamab (Ziihera) von Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited veröffentlicht.<br>Das Orphan Drug Zanidatamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2 positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. Der G-BA stellt in seiner zusammenfassenden Darstellung der Nutzenbewertung die Ergebnisse der einarmigen, offenen Phase-IIb-Studie lediglich deskriptiv dar. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund des deutlich verlängerten Gesamtüberlebens, welcher sich aus einem indirekten Vergleich ergäbe. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| **Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft**<br>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Tumoransprechen und Progressionsfreies Überleben nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.<br>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung | Aus den Tragenden Gründen S. 4ff:<br>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise<br><u>Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden</u><br>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanidatamab wie folgt bewertet: |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. | Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Begründung:<br><br>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanidatamab im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 und ein indirekter Vergleich gegenüber einer externen Vergleichspopulation vorgelegt.<br><br>*Studie HERIZON-BTC-01*<br><br>Bei der Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie in der die Anti-Tumor-Aktivität von Zanidatamab in Erwachsenen mit HER2 amplifiziertem, inoperablem und fortgeschrittenem beziehungsweise metastasiertem biliärem Karzinom untersucht wurde.<br><br>Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem biliären Karzinom, einem Gallenblasenkarzinom, intrahepatischem Cholangiokarzinom oder extrahepatischem Cholangiokarzinom. Zudem durften die Patientinnen und Patienten nicht für eine kurative Behandlung, einschließlich Resektion, Transplantation oder Ablation geeignet sein und mussten progredient nach mindestens einer vorherigen Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie in der |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | fortgeschrittenen Erkrankungssituation sein. Die Studienteilnehmenden mussten weiter einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1 aufweisen und durften keine unbehandelten symptomatischen ZNS-Metastasen beziehungsweise eine Strahlentherapie von ZNS-Metastasen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung haben.<br><br>Es wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.<br><br>Die Studie wurde von 2020 bis 2024 in 32 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.<br><br>Der primäre Endpunkt der Studie war die bestätigte objektive Ansprechrate.<br><br>Zu der Studie liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor: Erster, präspezifizierter Datenschnitt vom 10. Oktober 2022, der 2. Datenschnitt vom 28. Juli 2023 und der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024.<br><br>Für die Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 28. Juli 2024 herangezogen.<br><br><u>Zur relevanten Patientenpopulation</u><br><br>Für die Nutzenbewertung wurde gemäß der Zulassungspopulation post-hoc die relevante Teilpopulation mit überexpremierter HER2-Amplifizierung von IHC 3+ herangezogen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 62 Patientinnen und Patienten.<br><br>*Indirekter Vergleich zwischen HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten* |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten vor. Bei JZP598_515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der relevanten Teilpopulation aus der Studie HERIZON-BTC-01 und individuellen Patientendaten zur Bestimmung der Endpunkte Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überleben. Im Studienprotokoll wurden zwei Datenquellen genannt: die Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD) und das European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENSCCA). Die Datenquelle für die Auswertung der individuellen Patientendaten ist jedoch ausschließlich die FHRD in Form von retrospektiver Beobachtungsdaten auf Basis elektronischer Fallakten aus den USA. Bei der ENSCCA Datenquelle handelt es sich um ein europäisches Register, welches Patientinnen und Patienten mittels einer Beobachtungsstudie nachverfolgt. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung für das ausschließliche Heranziehen der FHRD-Daten vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden Angaben vorgelegt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung standen. Demnach konnten bei der Auswertung der ENSCCA-Daten 11 HER2-positive Patientinnen und Patienten identifiziert werden, von denen aber nur 2 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Vor diesem Hintergrund stehen somit weiter keine auswertbaren ENSCCA-Daten zur Verfügung. |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden aus der FHRD mit auf Künstlicher Intelligenz/Machine learning (KI-/ML)-basierten Methoden aus strukturierten und unstrukturierten Daten 29 000 geeignete, elektronische Fallakten identifiziert und von Personen mit medizinischer Expertise hinsichtlich Diagnose, Evidenz der HER2-Testung und Initiierung einer Zweitlinientherapie auf 290 Patientinnen und Patienten eingegrenzt. Anschließend wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien in 3 Stufen operationalisiert: Stufe 1 selektierte Personen mit BTC-Diagnose und HER2-positiver Überexpression (IHC 3+) und systemischer Zweitlinientherapie. In der 2. Stufe wurden Personen mit Natural Language Processing (NLP)-hergeleiteten ECOG PS > 1 sowie Personen mit Hirnmetastasen ausgeschlossen. In einer 3. Stufe wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Es konnten vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 29 Personen mit einem HER2 positivem IHC-Status von 3+ identifiziert werden, davon erhielten 12 Personen sowohl in der Erst-, als auch in der Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Die 2. Stufe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich herangezogen. Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt mit der Initiierung der Zweitlinientherapie, welche als jegliche zweite, systemische Therapie definiert wurde, die sich von der Erstlinientherapie unterscheidet.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Recherche zur Auswahl von Confoundern durchgeführt und eine Relevanzbewertung vorgenommen. Folgende Confounder wurden in das Propensity-Score-Modell |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | eingeschlossen: Alter (bei Initiierung der Zweitlinientherapie); Tumorentität; chronische Lebererkrankung als Vorerkrankung; Geschlecht. Für die Schätzung eines Behandlungseffekts wurde basierend auf Propensity Scores das Standard Morbidity Ratio (SMR) berechnet und als Gewichtungsmethodik herangezogen. Dazu wurde der externe Kontrollarm neu gewichtet, um die Studienkohorte zu repräsentieren.<br><br><u>Bewertung</u><br><br>Zur Auswahl der Datenquelle konnte keine systematische Suche nach möglichen Datenquellen im Anwendungsgebiet identifiziert werden.<br><br>Bezüglich der Extraktion der individuellen Patientendaten aus der FHRD-Datenquelle wurden KI-/ML-basierte Methoden angewendet. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass durch die verwendeten statistischen Methoden und die manuelle Überprüfung von einzelnen Variablen wie Krankheitsstadium oder Laborparametern im Vergleich zur Kohorte aus HERIZON-BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation aus der FHRD extrahiert wurden.<br><br>Für die Auswahl der Vergleichspopulation wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Stufen angelehnt an die Studie HERIZON-BTC-01 angewendet, jedoch konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien nicht operationalisiert werden. Neben relevanten klinischen Parametern zur Therapiezuteilung (zum Beispiel Laborwerte, |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Infektionen) konnten der ECOG-PS und Hirnmetastasen nicht vollständig operationalisiert werden, so dass diesbezüglich zum Teil fehlende Informationen vorliegen. Wenn weitere Einschlusskriterien wie adäquate Leberfunktion und hämatologische Funktion durch den pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt worden wären, hätte dies die Vergleichspopulation möglicherweise noch weiter eingeschränkt, weshalb eventuell ein Teil der identifizierten 12 Personen anhand von Leberfunktion oder hämatologischer Funktion nicht für die Teilnahme an der Studie HERIZON-BTC-01 geeignet gewesen wäre.<br><br>Auch durch das verwendete Propensity-Score-Modell konnten die fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund der Confounderauswahl nicht berücksichtigt werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Als Adjustierungsmethode wurde eine SMR-Gewichtung verwendet, deren Ergebnisse aufgrund der Unvollständigkeit der verwendeten |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Propensity-Scores nicht sinnvoll interpretierbar sind. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der Effektschätzer (Hazard Ratio) für den naiven indirekten Vergleich der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ und individuellen Patientendaten mit systemischer Chemotherapie aus der FHRD für den Endpunkt Gesamtüberleben eingereicht. Diesbezüglich zeigt sich für den indirekten Vergleich ohne Gewichtungsverfahren kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Angesichts der vorgenannten Gründe wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und der externen Vergleichspopulation insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können. Der vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.<br><br><u>Zu den Ergebnissen der Studie HERIZON-BTC-01</u><br><br>Mortalität<br><br>Das Gesamtüberleben war in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnittes waren insgesamt 45 Personen (72,6 %) |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 betrug 65,0 %. Die mediane Überlebenszeit ergab 18,1 Monate.<br><br>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Morbidität<br><br>Bestätigte objektive Ansprechrate (cORR)<br><br>Die cORR ist in der Studie HERIZON-BTC-01 eine Komponente des Endpunkts Tumoransprechen und wird definiert als das Erreichen eines kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) mittels der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien, basierend auf der Beurteilung von CT und/oder MRT-Scans durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). 32 Studienteilnehmende (51,6 %) zeigten eine cORR. Die Beurteilung der cORR erfolgte mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung und somit nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft.<br><br>Da es sich um den primären Endpunkt der Studie HERIZON-BTC-01 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt cORR keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Progressionsfreies Überleben (PFS) |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br><br>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. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Schmerzen mittels BPI-SF<br><br>Der Endpunkt „Schmerzen“ wurde anhand des Messinstruments Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“) auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen beziehungsweise keine Beeinträchtigung“) bis 10 |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | („schlimmste vorstellbare Schmerzen beziehungsweise stärkste Beeinträchtigung“) erhoben. 8 Studienteilnehmende (18,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Schmerzintensität“ (Mittelwert der Items 3 bis 6). 19 Studienteilnehmende (30,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (Items 9a bis 9g). Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt.<br><br>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS<br><br>Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. 9 Patientinnen und Patienten (14,5 %) zeigten eine Verschlechterung zum Ende der Behandlung um ≤ 15 Punkte. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Lebensqualität<br><br>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.<br><br>Nebenwirkungen<br><br>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt<br><br>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf (98,4 %). Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt. |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)<br><br>Bei 33 von 62 der Patientinnen und Patienten (53,3 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<br><br>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 40 von 62 Patientinnen und Patienten (64,5 %) der relevanten Teilpopulation auf.<br><br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<br><br>Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,2 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.<br><br>Spezifische UE<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (24,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Untersuchungen (22,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,7 %) und Gefäßerkrankungen (11,3 %). Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) traten Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Gastrointestinale Erkrankungen (17,7 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %) auf. Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt. |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Gesamtbewertung<br><br>Für die Nutzenbewertung von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, liegen zum einen die Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 zu den Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.<br><br>Da diese Studie keine vergleichende Bewertung ermöglicht, lässt sich auf Basis der Studie HERIZON-BTC-01 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Daten der relevanten Teilpopulation mit HER2-Amplifizierung von IHC 3+ aus der Studie HERIZON-BTC-01 und einer Vergleichspopulation aus retrospektiven, individuellen Patientendaten vor.<br><br>Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht davon ausgegangen werden, dass im Vergleich zur Kohorte aus der HERIZON BTC-01 vollständige und hinreichend vergleichbare BTC-spezifische Informationen für die Vergleichspopulation extrahiert wurden, da bei der Auswahl der Vergleichspopulation eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie HERIZON-BTC-01 nicht operationalisiert werden konnte. Dies ist vor allem darin begründet, dass relevante klinische Parameter zur Therapiezuteilung, sowie der ECOG-PS und |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Hirnmetastasen nicht oder nicht vollständig berücksichtigt werden konnten.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die beiden verglichenen Kohorten systematisch unterschiedliche Index-Zeitpunkte beziehungsweise „Time Zeros“ haben und somit die Initiierung der Zweitlinientherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.<br><br>Aussagekraft der Nachweise |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Phase IIb-Studie HERIZON-BTC-01 zugrunde, die keine vergleichende Bewertung ermöglichen. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>Somit ist insgesamt eine vergleichende Bewertung nicht möglich, weshalb die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet wird. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literatur:**

-

## 5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 04. Juni 2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab/ Ziihera® |
| Stellungnahme von | AstraZeneca GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 15.05.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA[1] zum Wirkstoff Zanidatamab (Ziihera) mit der Vorgangsnummer 2026-02-15-D-1308 [1].<br><br>Zanidatamab ist als Orphan Drug zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [2].<br><br>AstraZeneca ist ein forschendes Pharmaunternehmen, das im Rahmen eines umfassenden klinischen Entwicklungsprogramms die Wirksamkeit verschiedener Medikamente im Bereich der biliären Karzinome untersucht (u. a. DESTINY-Biliary Tract Cancer-01, NCT06467357). | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| p.16 ff. | **Berücksichtigung des Morbiditätsendpunkts Progressionsfreies Überleben**<br><br><u>Nutzenbewertung:</u><br>In der Nutzenbewertung zu Zanidatamab erachtet der G-BA den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) als nicht patientenrelevant [1].<br><br><u>Position AstraZeneca:</u><br>AstraZeneca betrachtet den genannten Morbiditätsendpunkt als unmittelbar patientenrelevant. Daher ist er für die Nutzenbewertung von Zanidatamab zu berücksichtigen.<br>Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet das progressionsfreie Überleben (PFS) als einen klinisch relevanten und | *Aus den Tragenden Gründen S. 7:*<br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR).<br>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. |

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | aussagekräftigen Endpunkt [3]. Von der CHMP[2]-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung als klinisch relevant und insbesondere auch als patientenrelevant erachtet [4]. Die DGHO[3] bestätigt, dass es sich um einen sinnvollen und gebräuchlichen Endpunkt bei der Untersuchung palliativer Therapien handelt, der mittels einer bildgebenden Diagnostik robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [5, 6]. Bildgebende Verfahren sind in der klinischen Praxis von großer Bedeutung, da sie zuverlässig dazu beitragen, ein Rezidiv oder das Fortschreiten der Krankheit frühzeitig zu erkennen und somit das PFS zu bestimmen [7].<br><br>Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Krankheitsstadium, in dem *keine* kurativen Behandlungsoptionen | Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt. |

[2] *Committee for Medicinal Products for Human Use*
[3] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | zur Verfügung stehen. Ein zentrales Ziel der palliativen Therapie besteht darin, den aktuellen Gesundheitszustand und die Lebensqualität so lange wie möglich zu bewahren, indem das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt wird. Sowohl ein symptomatisches als auch ein asymptomatisches Fortschreiten der Krankheit beeinflussen das psychische Wohlbefinden der Patient:innen. Da sich die betroffenen Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und limitierten Therapieoptionen auseinandersetzen müssen, leiden sie mitunter an Anspannung, Depression, Isolation, Trauer und/oder Verzweiflung [8-10]. Die Diagnose eines biliären Karzinoms führt oftmals zu einer erheblichen mentalen Belastung. Mit der Tumorerkrankung einhergehende physische Belastungen wie Gewichtsverlust und Mangelernährung tragen zur allgemeinen Verschlechterung der Lebensqualität bei, die wiederum eng mit psychischen Belastungen wie Depressionen und Ängstlichkeit korreliert [11]. Mit einer schlechteren Prognose nehmen auch die psychischen Belastungen zu. Gemäß den Leitlinien spielt die Krankheitsprogression eine zentrale Rolle bei der Therapieführung, da das Fortschreiten der Erkrankung meist einen Wechsel zu einer neuen, ggf. nebenwirkungsreichen Behandlung erfordert [10, 11]. Das IGES Institut sieht auf Basis seiner Forschungsergebnisse zum PFS einen Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der Krebserkrankung und der Lebensqualität der Patient:innen [12]. | |

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | <u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Bundesausschuss, G., *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Zanidatamab. 2025.* 2026.
2. Pharmaceuticals, J., *Fachinformation Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* 2025.
3. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products.* 2023.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use, *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline.* 2012.
5. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228–47.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.* 2013.
7. Bernhard Wörmann, S.A., Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Frederik Wenz, Diana Lüftner. *Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau (ICD-10: C50.0 - 50.9)*. 2018 04.06.2026]; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html.
8. Koch, L., et al., *Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies.* Psychooncology, 2013. **22**(1): p. 1–11.
9. Hesse, M., et al., *Angst bei fortschreitenden Erkrankungen.* Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(17): p. 1229–1234.
10. Onkologie, L., *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Version 5.2 – Juni 2025 AWMF-Registernummer: 032-053OL* 2025.
11. Gou, Z., et al., *Psychological distress in biliary tract malignancy patients: influencing factors and development of a predictive nomogram model.* Front Psychiatry, 2024. **15**: p. 1450860.
12. iGES Institut *Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau*. 2017.

## 5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

| | |
|---|---|
| Datum | 5. Juni 2026 |
| Stellungnahme zu | Zanidatamab |
| Stellungnahme von | AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie<br>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie<br>DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **1. Zusammenfassung**<br><br>Die frühe Nutzenbewertung von Zanidatamab (Ziihera®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Zanidatamab ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HER2 überexprimierendem (IHC 3+), biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.<br><br>***Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zanidatamab***<br><br>**Subgruppen** \| **ZVT** \| **pU** (Zusatznutzen: erheblich; Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt) \| **IQWiG** (Zusatznutzen: -; Ergebnissicherheit: -)<br>Keine \| Zanidatamab<br><br>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie<br><br>Unsere Anmerkungen sind:<br><br>• In der Therapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, biliären Karzinomen gibt es weiterhin einen großen, ungedeckten medizinischen Bedarf. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| • Bisheriger Standard bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, biliärem Karzinom und Nachweis einer HER2-Überexpression nach Versagen einer Immunchemotherapie war eine Kombinationschemotherapie. Im Off-Label-Use wird auch Trastuzumab + Pertuzumab eingesetzt.<br>• Zanidatamab ist ein HER2-spezifischer biparatopischer Antikörper. Er bindet an die extrazellulären Domänen 2 und 4 von HER2, was zu einer Rezeptorclusterbildung führt und ihn dadurch von den Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab unterscheidet.<br>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist HERIZON-BTC-01, eine internationale, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von Zanidatamab bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, rezidiviertem/refraktärem, biliärem Karzinom und Nachweis einer HER2-Überexpression, definiert als IHC3+.<br>• Die Behandlung mit Zanidatamab führte zu einer Remissionsrate von 51,6%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 7,6 Monaten und zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 18,1 Monaten. Die Daten liegen oberhalb der Effektivitätsdaten von Studien zur Chemotherapie.<br>• Analysen zum Einfluss von Zanidatamab auf die Lebensqualität beschränken sich auf intra-individuelle Unterschiede gegenüber der Baseline, und auf die Verwendung der VAS EQ-5D und des BPI-sf zur Erfassung von Schmerz.<br>• Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad $\geq$3 waren Anämie, Diarrhoe und eine Verminderung der kardialen Ejektionsfraktion.<br>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Zanidatamab den MCBS-Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).<br>Zanidatamab ist ein wirksames, neues Arzneimittel bei Pat. mit HER2 überexprimierendem, biliärem Karzinom nach systemischer Vortherapie. Inwieweit auch Pat. mit einer niedrigeren Expression von HER2 profitieren, ist unklar. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels direkt vergleichender Daten nicht möglich. | |
| **2. Einleitung** | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die Cholangiokarzinome werden in den deutschsprachigen Leitlinien auch als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. In Deutschland werden jährlich ungefähr 8.000 biliäre Karzinome diagnostiziert; dies entspricht ungefähr 1,7% aller Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,6% und der bei Frauen bei 1,9% liegt. Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 73, bei Frauen 76 Jahre, die Altersverteilung unterscheidet sich nur unwesentlich nach Lokalisation. | |
| **3. Stand des Wissens**<br><br>Die Therapieintention beim inoperablen oder metastasiertem, biliärem Karzinom ist nicht kurativ. Therapie der ersten Wahl ist eine systemische Immunchemotherapie [1, 2], ggf. ergänzt durch lokale (lokal-ablative) und symptomatische Therapiemaßnahmen. Eine histologische Bestätigung der Diagnose ist vor Therapieeinleitung erforderlich. Bei den oben beschriebenen systemisch vorbehandelten Pat. werden, nach erfolgter Progression dieser Therapielinie, zwei Ansätze unterschieden:<br>- Molekular stratifizierte Therapie<br>- Nicht molekular stratifizierte Therapie<br><br>Bei den Therapieoptionen im Rahmen der nicht molekular stratifizierten Therapie, die eine Chemotherapie verwendet, zeigte sich in einer Metaanalyse an mehr als 700 Pat. ein nur moderater Nutzen für eine solche Zweitlinientherapie, mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 3 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 7 Monaten. Die Ansprechrate betrug in dieser Auswertung 8%, die „disease control rate“ 50% [3]. Wichtige prognostische Faktoren sind ein guter Allgemeinzustand (ECOG <2) und Ansprechen auf die vorherige Therapie [4, 5]<br><br>Eine Option bei Pat. mit Nachweis einer HER2-Überexpression nach Versagen einer Immunchemotherapie ist auch eine Off-Label-Therapie mit Pertuzumab-Trastuzumab nach der My Pathway-Studie mit objektiven Ansprechraten von ca. 20–25% [6]. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Eine Überexpression von HER2 wurde vor allem bei *extrahepatischen* biliären Karzinomen nachgewiesen; die Rate an Pat. mit Überexpression (IHC3+) wird mit 15-30% angegeben [1, 2]. Die Rate HER2-überexprimierender *intrahepatischer* Karzinome lag niedriger. Analog zu anderen HER2-gerichteten Therapieindikationen ist die Methode der HER2- Bestimmung/-Testung kritisch. In HERIZON-BTC-01 wurde die Überexpression klassisch per IHC/FISH bestimmt. Die Zulassung ist beschränkt auf Pat. mit IHC3+-Status.<br><br>Zanidatamab ist ein dualer, HER2-spezifischer bispezifischer IgG1-ähnlicher Antikörper, der in einer trans-Konfiguration an die extrazellulären Domänen 2 und 4 von HER2 bindet. Diese biparatopische Bindung ermöglicht es Zanidatamab, benachbarte HER2-Proteine zu vernetzen, was zu einer Rezeptorclusterbildung führt. In präklinischen Studien verstärkte Zanidatamab die HER2-Internalisierung, reduzierte die nachgeschaltete Signalübertragung und förderte die immunvermittelte Zytotoxizität (CDC, ADCC, ADCP). Das unterscheidet ihn deutlich von den einzelnen klassischen Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab. Daten zur Wirksamkeit von Zanidatamab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.<br><br>***Tabelle 2: Zanidatamab in der Zweitlinientherapie der biliären Karzinome***<br><br>**Studie** \| **Patientengruppe** \| **Kontrolle** \| **Neue Therapie** \| **N[1]** \| **RR[2]** \| **PFÜ[3] (HR[4])** \| **ÜLZ[5] (HR[4])**<br>**HERIZON-BTC-01 [7, 8]** \| **nach Vortherapie** \| **-** \| **Zanidatamab** \| **62** \| **51,6[6]** \| **7,16** \| **18,07**<br><br>[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**<br><br>Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Zanidatamab von der FDA im November 2024, von der EMA im Juli 2025 zugelassen. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. Dossier und Bewertung von Zanidatamab**<br>**4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**<br>Aufgrund des Orphan Drug Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wurde bisher Chemotherapie bei diesen Pat. empfohlen. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | **4. 2. Studien**<br>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist HERIZON-BTC-01, eine offene, einarmige Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem biliärem Karzinom, Progress nach mindestens einer vorherigen Linie systemischer, Gemcitabin-haltiger Chemotherapie sowie Nachweis einer hohen HER2-Expression, definiert durch IHC3+.<br>Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt.<br>Final Datenschnitt war der 28. Juli 2024.<br>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8]. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. 3. Endpunkte**<br>**4. 3. 1. Überlebenszeit**<br>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 18 Monaten, siehe Tabelle 2. | Aus den Tragenden Gründen S. 7:<br>Mortalität<br>Das Gesamtüberleben war in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnittes waren insgesamt 45 Personen (72,6 %) verstorben. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 betrug 65,0 %. Die mediane Überlebenszeit ergab 18,1 Monate.<br>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. |
| | **4. 3. 2. Morbidität**<br>**4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**<br>Die klinische Ansprechrate war primärer Studienendpunkt. Sie lag bei 51,6%. Im Independent Review lag die ,confirmed ORR bei 41,7%. | Aus den Tragenden Gründen S. 7f:<br>Morbidität<br>Bestätigte objektive Ansprechrate (cORR)<br>Die cORR ist in der Studie HERIZON-BTC-01 eine Komponente des Endpunkts Tumoransprechen und |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Die hohe Ansprechrate ist klinisch relevant, jedoch ist sie als Surrogatendpunkt zu interpretieren. Für die Nutzenbewertung sind insbesondere Überleben und patientenberichtete Endpunkte entscheidend.“<br><br>Im Vergleich zu publizierten Zweitlinien-Daten (medianes OS ~7 Monate) erscheint der Effekt von Zanidatamab klinisch relevant, wenngleich aufgrund des Fehlens eines randomisierten Vergleichs keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist.<br><br>Auch andere HER2-gerichtete Strategien (z. B. Pertuzumab/Trastuzumab im MyPathway-Basket) zeigten objektive Ansprechraten von ca. 20–25%, jedoch bei geringerer Evidenzbasis und ohne prospektiv definierte BTC-Kohorten.“<br><br>Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie, sie lag bei 7,2 Monaten. Im indirekten Vergleich liegt der Median etwas höher als unter Pemigatinib. Die objektive Remissionsrate lag bei 41,7%, siehe Tabelle 2. | wird definiert als das Erreichen eines kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) mittels der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien, basierend auf der Beurteilung von CT und/oder MRT-Scans durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR). 32 Studienteilnehmende (51,6 %) zeigten eine cORR.<br><br>Die Beurteilung der cORR erfolgte mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung und somit nicht symptombezogen, sondern maßgeblich auf Basis bildgebender Verfahren. Aus diesem Grund wird dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie HERIZON-BTC-01 handelt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.<br><br>Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum Endpunkt cORR keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br><br>Das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS wird in der Studie operationalisiert als die Zeit |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder dem Tod, basierend auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (ICR).<br><br>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte nach RECIST-Kriterien und damit mittels bildgebender Verfahren.<br><br>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.<br><br>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

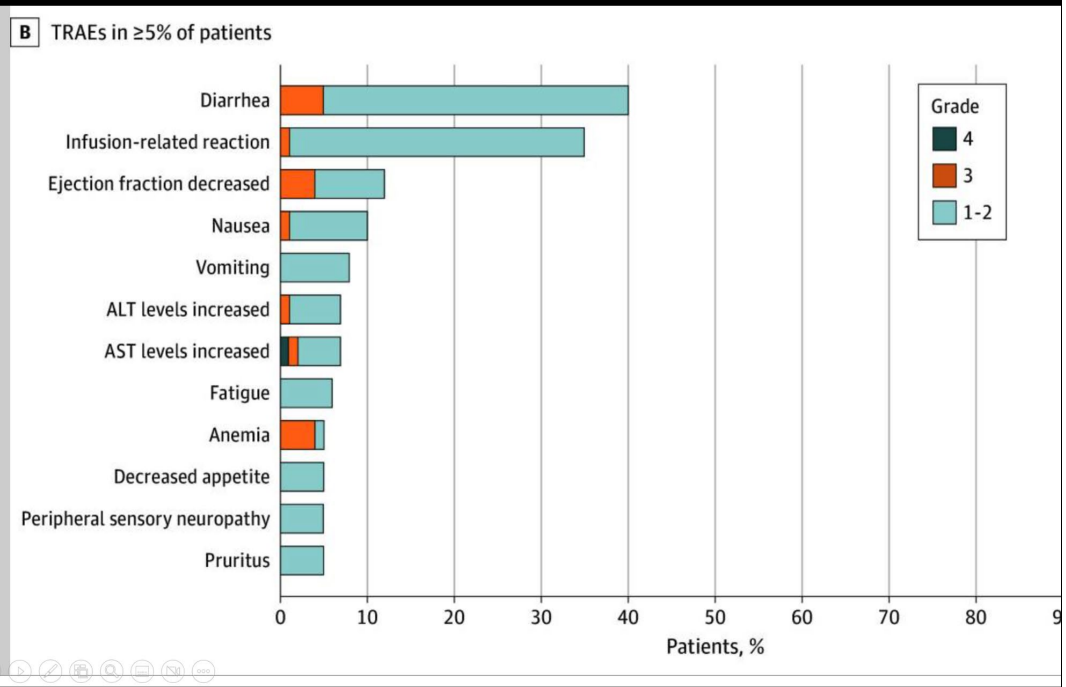
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | zum Endpunkt PFS keine vergleichende Bewertung vornehmen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.<br><br>Schmerzen mittels BPI-SF<br><br>Der Endpunkt „Schmerzen“ wurde anhand des Messinstruments Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“) auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen beziehungsweise keine Beeinträchtigung“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen beziehungsweise stärkste Beeinträchtigung“) erhoben.<br><br>8 Studienteilnehmende (18,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Schmerzintensität“ (Mittelwert der Items 3 bis 6). 19 Studienteilnehmende (30,6 %) zeigten eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannbreite bei „Beeinträchtigung durch Schmerz“ (Items 9a bis 9g).<br><br>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da keine Kontrollgruppe |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | vorliegt und sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten lässt.<br><br>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS<br><br>Der Gesundheitsstatus wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. 9 Patientinnen und Patienten (14,5 %) zeigten eine Verschlechterung zum Ende der Behandlung um ≤ 15 Punkte.<br><br>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. |
| | **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**<br><br>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in HERIZON-BTC-01 mittels der visuellen Analogskala EQ-5D, zusätzlich wurde Schmerz mittels BPI-sf erfasst. Im intraindividuellen Vergleich zeigten sich im EQ-5D sowohl positive als auch negative Effekte, die mittlere Veränderung lag bei -1,0. Auch im BPI-sf zeigten sich positive und negative Effekte, hier lag die mittlere Veränderung bei 0,3. | Aus den Tragenden Gründen S. 8:<br><br>Lebensqualität<br><br>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. 3. 3. Nebenwirkungen**<br><br>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3 traten unter Zanidatamab bei 64,5% der Pat. auf. Graphisch sind die Nebenwirkungen übersichtlich in der Graphik aus der Publikation dargestellt, siehe Abbildung 1.<br><br>***Abbildung 1: Zanidatamab in der Zweitlinientherapie des biliären Karzinoms [7]*** | Aus den Tragenden Gründen S. 8f:<br><br>Nebenwirkungen<br><br>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt<br><br>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf (98,4 %). Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.<br><br>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)<br><br>Bei 33 von 62 der Patientinnen und Patienten (53,3 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<br><br>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 40 von 62 Patientinnen und Patienten (64,5 %) der relevanten Teilpopulation auf.<br><br>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | [redacted]<br>  <br><br>[redacted] | Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,2 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.<br><br>Spezifische UE<br><br>Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (24,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Untersuchungen (22,6 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,7 %) und Gefäßerkrankungen (11,3 %). Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten nach Systemorganklasse (SOC) traten Leber- und Gallenerkrankungen (19,4 %), Gastrointestinale Erkrankungen (17,7 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,4 %) auf. Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3 waren Anämie, Diarrhoe und eine Verminderung der kardialen Ejektionsfraktion. Bei letzterer ist zu berücksichtigten, dass Pat. mit schwerer kardialer Vorerkrankung ausgeschlossen waren. Hierzu gehörten Myokardinfarkt oder instabile Angina in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, Troponinwerte die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder klinisch bedeutsame Herzkrankheiten wie behandlungsbedürftige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die eine Therapie erfordern, unkontrollierter Bluthochdruck oder eine symptomatische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.<br><br>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 3,2%. | Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt. |
| | **4. 4. Bericht des G-BA**<br><br>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv ohne Vorschlag für die Bewertung des Zusatznutzens. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **5. Klinische Bewertung des Nutzens**<br><br>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 Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Zanidatamab 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 [8].<br><br>ESMO-MCBS v1.1 für Zanidatamab 3 | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | **6. Kombinationstherapie**<br><br>Zanidatamab wird in dieser Indikation regelhaft als Mono- und nicht als Kombinationstherapie eingesetzt. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | **7. Diskussion**<br><br>Das metastasierte biliäre Karzinom gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren und ist - insbesondere nach Versagen einer Standardtherapie (Immun-Chemotherapie) - mit einer sehr kurzen Überlebenszeit assoziiert. Wesentliche Fortschritte wurden in dieser Patientenpopulation in den letzten Jahren vor allem durch zielgerichtete Arzneimittel in molekularpathologisch | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.<br>Aus den Tragenden Gründen S. 10:<br>2.1.3 Kurzfassung der Bewertung |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | definierten Subgruppen erzielt. Hierzu gehört auch Zanidatamab. Dieser bispezifische Antikörper zeichnet sich durch die gleichzeitige Bindung an zwei HER2-Epitope aus.<br><br>Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:<br><br><u>Endpunkte</u><br><br>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von HERIZON-BTC-01. Sie lag bei >50%. Das liegt im Bereich von anderen gezielt wirksamen Arzneimitteln bei dieser Indikation wie BRAF- und MEK-Inhibitoren bei *BRAF*V600-Mutation, und sogar höher als bei Futibatinib oder Pemigatinib bei *FGFR2*-Aberrationen. Auch andere HER2-gerichtete Strategien wie Pertuzumab/Trastuzumab zeigten objektive Ansprechraten von ca. 20–25%, jedoch bei geringerer Evidenzbasis und ohne prospektiv definierte BTC-Kohorten.<br><br>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der HERIZON-BTC-01-Studie. Sie betrug etwas mehr als 50%. Das ist im Bereich von anderen gezielt wirksamen Arzneimitteln bei dieser Indikation (wie BRAF- und MEK-Inhibitoren bei *BRAF*V600-Mutation), und höher als bei Futibatinib oder Pemigatinib bei *FGFR2*-Aberrationen.<br><br>Die mediane Überlebenszeit bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem biliären Karzinom liegt bei unter 12 Monaten. Positive prognostische Faktoren sind guter Allgemeinzustand und jüngeres Alter. Die mediane Überlebenszeit in HERIZON-BTC-01 lag bei 18 Monaten. Dieser Wert liegt klar oberhalb der berichteten Überlebenszeiten mit einer Chemotherapie (medianes OS | Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ziihera mit dem Wirkstoff Zanidatamab.<br><br>Zanidatamab wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2 positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zugelassen.<br><br>Für die Nutzenbewertung liegen zum einen die Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 zu den Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Da diese Studie keine vergleichende Bewertung ermöglicht, lässt sich auf Basis der Studie HERIZON-BTC-01 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.<br><br>Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 und retrospektiven, individuellen Patientendaten vor. Bei der Auswahl der |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | ~7 Monate). Der relative Gewinn ist allerdings aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in der Zulassungsstudie nicht quantifizierbar.<br><br><u>Toxizität</u><br><br>Bei der Toxizität sind vor allem Diarrhoe und Anämie zu beachten. Hier ist ein gezieltes Management etabliert.<br><br>Kritisch ist der Einfluss von Zanidatamab auf die myokardiale Funktion. Diese Toxizität ist von allen Anti-HER2-Arzneimitteln bekannt, bedingt durch die Expression von HER2 auf Herzmuskelzellen. Pat. mit schwerer kardialer Vorerkrankung waren in HERIZON-BTC-01 ausgeschlossen. Auch hier ist eine gezielte Überwachung der Pat. erforderlich und in der Fachinformation mit Kontrolle der Funktion des linken Ventrikels (LVEF) zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung festgeschrieben. Die Fachinformation enthält auch Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion LVEF.<br><br>Die Daten zur Wirksamkeit von Zanidatamab führten zur Zulassung und führen auch zur Empfehlung in den Leitlinien bei dieser distinkten Patientenpopulation. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels direkt vergleichender Daten nicht möglich. | Vergleichspopulation konnte eine Vielzahl der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie HERIZON-BTC-01 nicht operationalisiert werden.<br><br>Eine weitere wesentliche Unsicherheit besteht darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Initiierung der Zweitlinientherapie in den beiden verglichenen Kohorten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte.<br><br>Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der externen Kontrollpopulation und der relevanten Teilpopulation der Studie HERIZON-BTC-01 auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausreichend dargelegt.<br><br>Ferner wurde ein Teil der Confounder, die als relevant identifiziert und bewertet wurden, nicht in das Propensity-Score-Modell eingeschlossen. Im Übrigen basiert die Analyse auf einer Fallzahl von lediglich 12 Personen.<br><br>Der vorgelegte indirekte Vergleich wird insgesamt dahingehend beurteilt, dass dieser keine, in dem hierfür erforderlichen Maße hinreichende Datengrundlage bildet, um belastbare Aussagen zur |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten zu können.<br><br>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft. |

## Literaturverzeichnis


1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2024. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status -April 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@@guideline/html/index.html
3. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. Ann Oncol 2014;25:2328-2338. DOI:10.1093/annonc/mdu162
4. Brieau B, Dahan L, Rycke YD et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer afte Walter T, Horgan AM, McNamara M et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. Eur J Cancer 2013;49:329-335. DOI:10.1016/j.ejca.2012.08.003
5. Javle M, Borad MJ, Azad NS et al.: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 22:1290–1300, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3
6. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieau B et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. Eur J Cancer 2019;111:94-106. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.019
7. Harding JJ, Fan J, Oh DY et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. Lancet Oncol 24:772-782, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00242-5
8. Pant S, Fan J, Oh DY et al.: Zanidatamab in HER2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer: Final Results From HERIZON-BTC-01. JAMA Oncol 12:106-109, 2026. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.4736

ESMO-MCBS Scorecards | ESMO

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: Zanidatamab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2026
von 10:00 Uhr bis 10:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Frau Tattersall

Herr Dr. Baum

Herr Trümper

Frau Dr. Woods

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Götze

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Corazza

Frau Glaser

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Hohenberger

Frau Cvejic

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Renninger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca**:

Herr Couybes-Tilz

Frau Dr. Thilo

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Rybak

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit der Anhörung zu Zanidatamab. Das ist die Markteinführung eines Orphans. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 7. Mai dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben von Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH als pharmazeutischem Unternehmer, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten als gemeinsame Stellungnahme. Als weitere Stellungnehmer aus dem Bereich pharmazeutische Unternehmen haben wir Astellas Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Servier Deutschland. Als Verbände haben der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Jazz Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Frau Tattersall, Herr Dr. Baum, Herr Trümper und Frau Dr. Woods, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Arnold,

(Herr Prof. Dr. Wörmann, DGHO: Der kommt erst um 10:20 Uhr)

für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Dr. Götze, für Servier Deutschland Frau Corazza und Frau Glaser, für MSD Sharp & Dohme Frau Hohenberger und Frau Cvejic, für Astellas Pharma Herr Renninger, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Dr. Thilo – Fragezeichen –, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Das mache ich, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Tattersall.

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einer kurzen Einleitung. Mein Name ist Melanie Tattersall, und ich bin General Manager von Jazz Pharmaceuticals in Deutschland. Gemeinsam mit mir nehmen heute Herr Daniel Trümper, Head of Market Access, Herr Dr. Volker Baum, Associate Medical Director, sowie Frau Michelle Woods, Senior Market Access Managerin von WS Value & Dossier, an dieser Anhörung teil.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, einige aus unserer Sicht zentralen Punkte zur Nutzenbewertung von Ziihera hervorzuheben. Ziihera mit dem Wirkstoffnamen Zanidatamab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem IHC3+ biliärem Karzinom nach mindestens einer systemischen Therapie. Es handelt sich hierbei um eine seltene und

aggressive Tumorerkrankung mit sehr begrenzten Therapieoptionen und einer schlechten Prognose, insbesondere in vorgeschrittenen Stadien, in denen die Überlebenszeiten in der Regel nur wenige Monate betragen. In Deutschland umfasst die betroffene Population lediglich etwa 30 bis 158 GKV-Patientinnen und -Patienten. Gerade vor diesem Hintergrund besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf.

Zanidatamab ist ein neuartiger bispezifischer HER2-Antikörper und stellt als erstes zugelassenes Arzneimittel in diesem spezifischen Anwendungsgebiet eine relevante therapeutische Innovation dar. Die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. Mai stellt den klinischen Nutzen von Zanidatamab nicht grundsätzlich infrage, fokussiert jedoch unter anderem auf die methodische Einordnung der Evidenz. Grundlage der Bewertung ist die einarmige Phase-IIb-Studie HERZION_BTC 01. Diese zeigt für die relevante Patientengruppe ein medianes Gesamtüberleben von 18 Monaten, eine 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 65 Prozent sowie eine objektive Ansprechrate von über 51 Prozent. Gleichzeitig zeigen sich unter Behandlung von Zanidatamab ein stabiler Gesundheitszustand und eine angemessene Verträglichkeit ohne die chemotherapieüblichen Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund fehlender randomisierter Vergleichsdaten wurde ein indirekter Vergleich mit einer externen Kontrollpopulation durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil zugunsten von Zanidatamab mit einem medianen Gesamtüberleben von 18 Monaten gegenüber drei Monaten unter Chemotherapie. Uns ist bewusst, dass externe Vergleichsanalysen methodischen Limitationen unterliegen, insbesondere bei fehlender Randomisierung und begrenzter Datenverfügbarkeit. Diese Herausforderungen sind jedoch typisch für seltene onkologische Indikationen und wurden im vorliegenden Fall systematisch und transparent adressiert.

Vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht entscheidend, die Konsistenz, Größenordnung und klinische Relevanz der beobachteten Effekte in den Mittelpunkt zu stellen. Insbesondere der robuste Endpunkt Gesamtüberleben zeigt einen klaren und klinisch bedeutsamen Vorteil für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Eine vollständige Nichtberücksichtigung dieser Ergebnisse für die Nutzenquantifizierung erscheint uns daher, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs und der limitierten Evidenzbasis, nicht angemessen. Die heutige Anhörung bietet die wichtige Gelegenheit, gemeinsam zu erörtern, in welchem Umfang die vorgelegte bestverfügbare Evidenz in dieser seltenen aggressiven Tumorerkrankung eine belastbare Aussage zum Zusatznutzen ermöglicht. – Vielen Dank für die Möglichkeit einer kurzen Einleitung, und für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Tattersall, für diese kurze Einführung. Wir werden es in der Tat überwiegend mit methodischen Fragestellungen zu tun haben. Bevor ich Frau Teupen das Wort gebe, ist meine erste allgemeine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert und die Bedeutung von Zanidatamab? Frau Tattersall hat gerade auf die Daten in der Versorgung hingewiesen, damit wir noch einmal aus Ihrem Munde hören, wie wir das insgesamt einordnen können.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Ich könnte als Kliniker direkt etwas zu sagen. Man muss sagen, das ist eine zielgerichtete Therapie und überall, wo man eine zielgerichtete Therapie einsetzen kann, sollte man es tun. Die Patienten sind vorbehandelt, danach haben sie wenige Optionen. Das heißt, die klassische Option ist ehrlicherweise eine Chemotherapie, FOLFOX- oder Irinotecan-basiert, und im Grunde ist ein Patient nach der Firstline platinvorbehandelt. Die Oxaliplatin-basierte Therapie ist jetzt kein Novum, um daran anzuschließen. Dann hat Oxaliplatin das Problem, dass wir eine Neuropathie bekommen, und das haben wir unter Zanidatamab in dem Sinne nicht. Das ist sogar eine chemofreie Therapieoption. Das ist ideal, muss man sagen.

Wenn man sich den Vergleich anschaut, auch Pertuzumab, Trastuzumab als MyPathway-Studie, das waren früher die Anträge, die wir bei den Kassen gestellt haben, die die gleichen Ectodomänen adressieren, liegen wir von der Objective-Response-Rate bei der Hälfte. Ich meine, das ist schon enorm, wenn man sieht, was Zanidatamab an dieser Stelle für die Patienten leistet. Im Sinne der Patienten ist das ein Novum, wenn man den Patienten 3+ getestet hat, ihm eine sinnhafte Therapie anzubieten. Dem Patienten verwehrt man damit nicht die Option auf Chemotherapie, sondern in einer weiteren Linie kann man ihm noch einmal eine Chemotherapie zukommen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Götze. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben inzwischen, und das ist vielleicht auch für den Vergleich relevant, fünf oder sechs sehr gezielte Optionen. Einige haben wir mit Ihnen hier diskutiert, dass ist das Pemigatinib. Wir haben das bei den Mikrosatelliteninstabilen mit dem Pembrolizumab diskutiert. Wir diskutieren jetzt Ivosidenib bei IDH-Mutationen, sodass wir insgesamt, auch potenziell mit BRAF-Inhibitoren, auf fünf oder sechs gezielte Therapien kommen. Wie Herr Götze gesagt hat, sind diese Therapien nach allen Erfahrungen bei den vorbehandelten Patienten besser verträglich, als das, was wir mit einer Chemotherapie wiederholt machen würden.

Dazu kommen wir hier auf eine Ansprechrate von etwa 50 Prozent. Das ist für eine Chemotherapie unvorstellbar. Alle Daten, die man sich im Vergleich anschaut, sind deutlich schlechter als das und obendrein mit schlechterer Lebensqualität, sodass das von uns aus sehr vielversprechende Daten sind.

Vielleicht noch kurz zur Einordnung: Es ist, glaube ich, das mehr als zehnte Medikament, das wir mit Ihnen in der Indikation für HER2-positive Karzinome diskutieren. Wir haben ursprünglich mit Trastuzumab angefangen, dann kam Pertuzumab, danach kamen die bispezifischen Antikörper mit Deruxtecan und Emtansin, und jetzt haben wir hier einen, der nicht an einen Giftstoff gekoppelt ist, sondern es ist ein dualer Antikörper, der beide an das Oberflächenmolekül andockt. Damit haben wir auch nicht die Toxizität eines dort angeschlossenen Antikörperkonjugates. Auch das haben wir hier öfter mit Ihnen diskutiert. Emtansin oder Deruxtecan, das über den Topoisomerase I-Hemmer wirkt, sind relativ toxisch, was die Hämatologie angeht. Das fällt hier weg. Nebenwirkung ist hier, dass wir auch normale Zellen stärker treffen, die HER2-positiv sind, und das können zum Beispiel Herzmuskelzellen sein. Das muss man berücksichtigen.

Wir waren uns mit den Fachgesellschaften sehr schnell einig, ja, eine randomisierte Studie wäre deutlich besser, wäre aussagekräftiger. Aber die Daten an sich, wie sie hier stehen, wirken sehr robust.

Vielleicht, wenn ich die Frage des indirekten Vergleichs gleich dazu sagen sollte: Die Firma hat es eben angesprochen. Alle vergleichenden Untersuchungen mit historischen Daten sind ein wenig schwierig, weil wir heute die Molekularbiologie einbeziehen. Das heißt, wir müssten eigentlich eine Studie haben, bei der schon diese anderen Optionen der Molekularbiologie berücksichtigt worden sind. Das heißt, wir selektionieren heute die Patienten anders als bei allen etwas älteren Studien. Das macht den Vergleich methodisch noch etwas herausfordernder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Teupen, PatV, bitte. Danach Frau Müller.

**Frau Teupen (PatV):** Wir haben eine Frage zu dem indirekten Vergleich, der vorgelegt wurde, an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht können Sie dazu noch zwei Sätze sagen, weil die Kritik da relativ umfassend ist. Wenn ich es richtig sehe, dann sind das Patienten aus einer US-Datenbank. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, auch was Herr Wörmann gerade gesagt hat, inwieweit diese Aspekte der zielgerichteten Therapie eingeflossen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das vom pU?

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Die Frau Woods, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Woods, bitte.

**Frau Dr. Woods (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Genau, diese Daten entstanden aus elektronischen Patientenakten, Fallakten in den USA. Bei dem begrenzten Evidenzlevel, das es gibt, bei dem begrenzten Datenlevel, war das die bestverfügbare Datenquelle, die wir für einen indirekten Vergleich verwenden konnten, eben im Hinblick auf diese molekularspezifische Population. Wir sind in der Zweitlinientherapie BTC und darüber hinaus Patienten mit HER2-Positivität, aber auch spezifisch IHC-3+, bedeutet, dass sie einen immunhistochemischen Nachweis HER2-Überexpression benötigen. Solche Informationen sind in der Vergangenheit nicht angemessen oder nicht in dem Umfang erhoben worden, weil es für die therapeutische Relevanz nicht so einen hohen Stellenwert hatte, wie wir eben gehört haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Trümper, Sie hatten sich auch gemeldet. Haben Sie etwas zu ergänzen?

**Herr Trümper (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Ja, vielleicht kurz zur Ergänzung: Aus unserer Sicht stellt es tatsächlich die bestverfügbare Datenquelle für diese seltene biomarkerdefinierte Population dar. Im Dossier haben wir die Limitationen transparent dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Teupen (PatV):** Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich wollte an das anknüpfen, was eben von der Patientenvertretung angesprochen wurde, den indirekten Vergleich. Mir hat zu denken gegeben, dass es tatsächlich nur zwölf Patienten sind, die da identifiziert wurden, trotz einer relativ automatisierten Suche, wenn auch mit medizinischem Input. Sie haben hier Natural Language Processing mit Machine Learning kombiniert. Ich habe es jetzt so verstanden, dass das im Wesentlichen darauf basiert, dass bei vielen die HER2-Überexpression so nicht bestimmt wurde. Ist das richtig, dass es so wenige sind? In der Studie haben wir immerhin 62 Patienten und das ist ungefähr ein Fünftel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer kann sich für den pU dazu äußern? – Herr Trümper, bitte.

**Herr Trümper (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Die starke Reduktion der Fallzahl spiegelt vor allem die Seltenheit der betrachteten Population wider. Das ist richtig, und zum einen handelt es sich bei BTC um eine seltene Tumorentität und zum anderen um die nochmals kleinere biomarkerdefinierte Subpopulation der HER2-ICH 3+-positiven Patienten in der Zweitlinie. In der Real-World-Datenquelle können leider nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien der Studie vollständig operationalisiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Woods, Sie haben sich auch gemeldet.

**Frau Dr. Woods (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Ich wollte dazu ergänzen: Dass die Patientenzahl so niedrig wurde, liegt, genau wie Sie es gesagt haben, an dieser molekular definierten Population. Darüber hinaus war es ein mehrstufiger Prozess, diese Patienten aus den elektronischen Fallakten in den USA zu identifizieren. Es kam hinzu, dass man auch Patienten selektiert hat, die in der Zweitlinie Chemotherapie erhalten haben. Also wir haben verschiedene Selektionskriterien gehabt, um möglichst eine vergleichende Population generieren zu können, die der zulassungsrelevanten Population der HERZION_BTC entsprach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Woods. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, vielen Dank. Aber daran schließt sich gleich eine Anschlussfrage an. Es hat das bestätigt, was ich vermutet habe. Sie haben beim medianen OS in diesem historischen Vergleich einen sehr großen Effekt benannt, 18 Monate in der HERZION-Studie und drei Monate bei diesem historischen Vergleich unter Chemotherapie. Jetzt ist meine Frage an die Fachgesellschaften: Ist die HER2-Überexpression neben dem prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf diese Therapie, was klar ist, weil das da andockt, auch ein prognostischer Faktor in dieser Entität?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Als erstes hat sich Herr Wörmann gemeldet, danach Herr Götze. Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte mich vorhin schon gemeldet, um die Daten einzuordnen. Es gibt Daten einer randomisierten Chemotherapiestudie mit dem FOLFOX und danach das mediane Überleben bei 6,2 Monaten. Also der Unterschied ist nicht ganz so dramatisch wie hier, aber es ist schon ein deutlicher Befund. Insofern ist es nicht völlig unplausibel, was hier in der Datenbank herauskommt, und die schwierige Frage gebe ich jetzt zu Herrn Götze.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Götze, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS):** Die schwierige Frage ist relativ. Es ist auf jeden Fall prädiktiv, das wissen wir. Das ist genauso wie beim Magenkarzinom. Bei beiden Entitäten wissen wir eigentlich, dass es zumindest nicht prognostisch ist. Obwohl wir beim Magenkarzinom immer Patienten haben, nur als Vergleich, die mit Trastu ewig laufen, ist es bis jetzt nicht bewiesen, dass es ein prognostischer Faktor ist und sehr viel weniger noch beim BTC. Man muss aber ehrlicherweise sagen, vergleichend, schauen wir uns aktuelle Firstlinedaten an, Gemcis/Durva, da schaffen Sie den Benchmark nicht über ein Jahr Gesamtüberleben, und das ist praktisch eine sehr aktuelle Population mit Zulassung Gemcis/Durva oder Gemcis-Pembrolizumab. Insofern ist das schon ein riesen Benchmark mit dem OS hier quasi von IHC 3+ 18,1 Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Götze. – Herr Professor Arnold ist jetzt auch da und hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Arnold.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Klare Antwort: Wir haben keine belastbaren oder wirklich gut belastbaren Daten für die prognostische Bedeutung. Gute Frage, Frau Müller, das interessiert uns auch. Wir wissen nur prädiktiv, dass die HER2-Überexpression für die Wirksamkeit der anderen Vergleichstherapie nicht prädiktiv ist, das heißt der Chemoimmuntherapie-Kombination. Aber wie genau die prognostische Bedeutung ist, wissen wir nur aus relativ unzureichenden Datensätzen. Demnach scheint kein Riesenunterschied dabei zu sein. Aber aus großen Kollektiven fehlt uns die Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Nein, vielen Dank. Das war für mich sehr wichtig. Es ist unklar, es scheint kein Riesenunterschied zu sein, aber es ist hier extrem relevant, weil man sonst eine wesentlich größere Gruppe hätte, und der Effekt liegt über dem Fünffachen, der hier in dem indirekt nicht Propensity-Score-Matching gesehen wurde. Das ist schon sehr groß.

Herr Wörmann, von Ihnen habe ich mitgenommen, dass in anderen vergleichbaren Studien das mediane OS – FOLFOX haben Sie, glaube ich, gesagt – unter FOLFOX eher bei sechs Monaten lag. Das wäre dann ein dreifacher. Also die Größe des Effektes ist schon wichtig. Aber ich nehme mit, dass es hier nicht endgültig geklärt ist, vermutlich nicht so riesig. Beim Mammakarzinom, war es ein negativer prognostischer Faktor und ein positiver prädiktiver dann fürs Therapieansprechen, als die zielgerichteten Therapien eingeführt wurden.

**Herr Prof. Dr. Arnold (AIO):** Das Gleiche ist auch beim Magenkarzinom, Frau Müller, genau das Gleiche. Insofern würde ich eigentlich damit rechnen, dass es wahrscheinlich in dieser Analogie eher ein negativer prognostischer Faktor ist.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Okay, gut, dann ist da keine Möglichkeit. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Dann wären wir durch. Frau Tattersall, wenn Sie möchten, dürfen Sie das, was wir besprochen haben, kurz replizieren.

**Frau Tattersall (Jazz Pharmaceuticals Germany):** Sehr gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von Jazz Pharmaceuticals möchte ich mich abschließend herzlich für die offene und sehr differenzierte Diskussion im Rahmen dieser Anhörung bedanken. Ihre Fragen und Beiträge waren für uns sehr wertvoll, denn sie haben aus unserer Sicht die zentralen Punkte des Verfahrens noch einmal klar herausgearbeitet und verdeutlicht, worauf es bei der Bewertung von Zanidatamab in diesem Anwendungsgebiet wirklich entscheidend ankommt.

Zusammenfassend möchte ich daher noch einmal folgende Aspekte hervorheben: Beim biliären Karzinom in der hier betrachteten HER2-positiven Subpopulation handelt es sich um eine sehr seltene, aggressive und prognostisch ungünstige Erkrankung mit einer sehr kleinen Patientengruppe und extrem begrenzten Therapieoptionen, insbesondere in fortgeschrittenen Therapielinien. Gerade diese Versorgungsrealität – und das ist aus unserer Sicht ganz entscheidend – ist geprägt von einem erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf, in dem bisher keine spezifische zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand.

Zanidatamab stellt die erste zugelassene Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet dar. Als erster gezielter bispezifischer HER2-Antikörper steht den Patientinnen und Patienten nun eine zielgerichtete chemotherapiefreie Therapieoption zur Verfügung. Die vorliegenden Daten sowohl aus der pivotalen Studie als auch aus dem indirekten Vergleich zeigen dabei konsistent eine klinisch relevante und substanzielle Verlängerung des Gesamtüberlebens von 18 Monaten unter Zanidatamab im Vergleich zu drei Monaten unter Chemotherapie. Naturgemäß unterliegen indirekte Vergleiche methodischen Limitationen, insbesondere in dieser seltenen Erkrankung. Dennoch ist es aus unserer Sicht entscheidend, dass diese Limitationen keine Besonderheit dieses Dossiers sind, sondern vielmehr Ausdruck der strukturellen Realität seltener biomarkerdefinierter onkologischer Erkrankungen.

Vor diesem Hintergrund wurden die Analysen mit erheblichem methodischem und operativem Aufwand durchgeführt, geeignete Datenquellen systematisch identifiziert und die Vergleichbarkeit der Populationen bestmöglich hergestellt. Damit spiegeln die vorgelegten Daten, und das ist aus unserer Sicht der zentrale Punkt, die bestverfügbare Evidenz unter realen Bedingungen wider. Gleichzeitig zeigt insbesondere der robuste, patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben einen klaren, konsistenten und klinisch bedeutsamen Vorteil für diese schwer erkrankte Patientengruppe.

Vor diesem Hintergrund möchten wir nochmals betonen, dass es aus unserer Sicht bei der Bewertung nicht darum gehen kann, die Evidenz ausschließlich an idealtypischen, randomisierten Studiendesigns zu messen, die in diesem Setting schlicht nicht verfügbar sind. Vielmehr sollte entscheidend sein, wie die vorliegenden Daten im Kontext der Versorgungsrealität und des ungedeckten medizinischen Bedarfs angemessen eingeordnet werden können. Die heutige Anhörung hat aus unserer Sicht deutlich gemacht, dass eine solche differenzierte Einordnung möglich ist. Wir möchten daher abschließend dafür plädieren, die beobachteten Effekte entsprechend zu würdigen und im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen zu berücksichtigen.

Vielen Dank für Ihre Zeit, für den offenen Austausch und Ihnen, Herr Professor Hecken, wünschen wir alles Gute für die Zukunft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Heute ist mein letzter Anhörungstag. Insofern verabschiede ich mich von allen, die ich in Zukunft bei Anhörungen nicht mehr sehe. Dieses Ritual alle 14 Tage montags wird mir irgendwie fehlen. Ich will nicht sagen, dass es immer Freude bereitet hat, aber es war jedenfalls spannend und hat den medizinischen Horizont erweitert.

Herzlichen Dank, Frau Tattersall, herzlichen Dank auch an Herrn Wörmann, Herrn Götze und Herrn Arnold als klinische Experten. Ich unterbreche die Sitzung, wünsche Ihnen einen schönen Resttag, und wir machen um 10:45 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:25 Uhr