

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanidatamab (Ziihera[®])

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt.....	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	Biliäres Karzinom
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cORR	Bestätigte objektive Ansprechrate (Confirmed Objective Response Rate)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
dMMR	Defiziente Mismatch-Reparatur
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECA	Externe Kontrollpopulation
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossiers enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
FOLFOX	Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase 1
IHC	Immunhistochemie
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
NE	Nicht auswertbar
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
SAESI	Schwerwiegendes AESI
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	Standardized Mortality Ratio
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	UE, das unter Behandlung auftritt (Treatment-emergent adverse event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH c/o Design Offices Einsteinstrasse 174 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Anschrift:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited 5th Floor Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4 D04 E5W7 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zanidatamab
Handelsname:	Ziihera®
ATC-Code:	L01FD07
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	50082
Pharmazentralnummer (PZN)	19445615
ICD-10-GM-Code	C22.1, C22.7, C22.9, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9
Alpha-ID	C22.1: I66866, I127375, I103064, I103063, I103241, I103243, I29979, I103242, I103244, I103245, I110602, I68100, I29983, I29978, I29980, I68878, I83427 C22.7: I94080, I95280, I93848, I81241, I111434, I112041, I127376, I81240 C22.9: I15845, I106712, I111279, I18662, I15844, I18685, I18710, I15848, I15849, I15850, I128531 C23: I129222, I131108, I26089, I26091, I26090, I127377, I129224, I131109 C24.0: I29982, I112816, I84695, I107095, I84696, I84697, I84698, I84737, I29985, I103065, I17711, I125385, I16876, I111137, I29987, I29981, I29986, I129851, I129223, I129225 C24.1: I84940, I84939, I25416, I104902, I126832, I25417 C24.8: I85652, I132058 C24.9: I103101, I29989, I29991, I29990, I29988, I111138

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	27.06.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Entfällt ^c		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Da es sich bei Zanidatamab um ein Orphan Drug handelt, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zanidatamab (Ziihera[®]) als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2, Human epidermal growth factor receptor 2)-positivem (Immunhistochemie [IHC] 3+) biliärem Karzinom (BTC, Biliary Tract Cancer), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. Bei Zanidatamab handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug). Der Orphan Drug Status wurde durch die Europäische Kommission mit der Marktzulassung am 27.06.2025 bestätigt. Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 SGB V gilt für ein Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Zugleich müssen keine Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 vorgelegt werden. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden basierend auf der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudie festgestellt. Für Zanidatamab ist daher die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Überblick

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. Während der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten nur noch wenige Monate.

Darüber hinaus ist eine HER2-Überexpression bei BTC auf Basis einer gesteigerten Proliferation, Migration und Angiogenese mit einem aggressiveren Phänotyp verbunden, der sich in einer erhöhten Metastasierungsrate, einem späteren Tumorstadium bei Erstdiagnose und damit einhergehend durch eine ungünstigere Prognose manifestiert.

Mit Zanidatamab steht erstmals eine zugelassene zielgerichtete Therapie für Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zur Verfügung. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung.

Für das Dossier werden die Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 sowie die Studie JZP598-515 dargestellt.

Bei der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie, 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 – im Weiteren als Kohorte 1 (IHC 3+) bezeichnet. Ergänzend wird die gesamte Kohorte 1 präsentiert, welche Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+ und IHC 2+ – bestätigt durch in situ Hybridisierung) umfasst. In diesem Nutzendossier

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird der finale Datenschnitt vom 28.07.2024, welcher Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens war, dargestellt.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wird darüber hinaus ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie präsentiert (Studie JZP598-515). Hierbei handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) der einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 mit Real-World-Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS). Die externe Kontrollpopulation (ECA) wurde mittels Standardized Mortality Ratio (SMR) auf Basis eines Propensity Scores unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren entsprechend der Kohorte 1 (IHC 3+) gewichtet (SMR-gewichtete ECA).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden,

- ein medianes Gesamtüberleben von 18,07 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 12,22; 22,87),
- ein medianes PFS mit 7,16 Monaten (95 %-KI: 5,36; 9,43),
- eine gleichbleibend niedrige Schmerzintensität,
- eine gleichbleibend niedrige Beeinträchtigung durch Schmerz,
- ein unverändert hoher Gesundheitszustand und
- eine angemessene Verträglichkeit gezeigt.

Zur Einordnung der Ergebnisse wird ein indirekter Vergleich der HER2-positiven BTC-Patienten der HERIZON-BTC-01 gegenüber der SMR-gewichteten ECA präsentiert. Die vorgelegte Evidenz auf Basis dieses indirekten Vergleichs zeigt einen erheblichen Zusatznutzen durch die Therapie mit Zanidatamab gegenüber Chemotherapie, dem derzeitigen Therapiestandard in diesem Anwendungsgebiet.

Im vorliegenden Nutzendossier zeigt 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**. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für Zanidatamab basierend auf der vorliegenden Evidenz und den Ergebnissen des vorgestellten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Mortalität		
Gesamtüberleben		
OS (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	18,07 (12,22; 22,87)	15,54 (10,38; 18,66)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	96,7 (87,5; 99,2)	93,6 (85,4; 97,3)
6 Monate	90,1 (79,2; 95,4)	80,3 (69,4; 87,6)
9 Monate	78,4 (65,7; 86,8)	69,6 (57,9; 78,6)
12 Monate	65,0 (51,6; 75,6)	56,2 (44,3; 66,5)
Morbidität		
Tumoransprechen		
cORR ^c , n (%)	32 (51,6)	33 (41,3)
95 %-KI	(38,6; 64,5)	(30,4; 52,8)
CBR, n (%) ^d	36 (58,1)	38 (47,5)
95 %-KI	(44,8; 70,5)	(36,2; 59,0)
DCR, n (%) ^e	49 (79,0)	55 (68,8)
95 %-KI	(66,8; 88,3)	(57,4; 78,7)
DOR, n (%) ^f	18 (56,3)	18 (54,5)
DOR (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	14,92 (7,39; 23,98)	14,92 (7,39; 23,98)
PFS		
PFS-Zeit (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	7,16 (5,36; 9,43)	5,49 (3,65; 7,29)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,5; 85,8)	67,2 (55,7; 76,4)
6 Monate	55,6 (41,8; 67,3)	45,3 (33,8; 56,1)
9 Monate	41,8 (28,7; 54,5)	33,4 (22,8; 44,3)
12 Monate	35,9 (23,3; 48,6)	28,8 (18,8; 39,6)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Verträglichkeit		
Gesamtraten TEAE		
Jegliche TEAE	61 (98,4)	78 (97,5)
CTCAE-Grad 1	6 (9,7)	9 (11,3)
CTCAE-Grad 2	15 (24,2)	19 (23,8)
CTCAE-Grad 3	36 (58,1)	44 (55,0)
Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)	40 (64,5)	50 (62,5)
CTCAE-Grad 4	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche SUE	33 (53,2)	43 (53,8)
Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten	2 (3,2)	2 (2,5)
Jegliche UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche AESI/ausgewählte UE	48 (77,4)	59 (73,8)
CTCAE-Grad 1/2	42 (67,7)	53 (66,3)
CTCAE-Grad 3	10 (16,1)	11 (13,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jegliche SAESI	4 (6,5)	4 (5,0)
<p>^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das KI basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation.</p> <p>^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation.</p> <p>^c Beinhaltet ausschließlich bestätigte CR und PR.</p> <p>^d SD oder Non-CR/Non-PD ≥ 24 Wochen oder bestätigtes bestes Gesamtansprechen von CR oder PR.</p> <p>^e Bestes Gesamtansprechen von SD, Non-CR/Non-PD, oder bestätigte CR oder PR.</p> <p>^f Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR in Kohorte 1 (IHC3+) mit N = 32 Patienten und in Kohorte 1 mit N = 33 Patienten.</p> <p>Abkürzungen: cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR = vollständiges Ansprechen; CBR = klinische Nutzenrate; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht auswertbar; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; SAESI = Schwerwiegendes AESI; SD = stabile Erkrankung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg – Kohorte 1 (IHC 3+) vs. Chemotherapie – SMR-gewichtete ECA	Ausmaß des Zusatznutzens ¹
Mortalität		
Gesamtüberleben		
HR (95 %-KI)	0,34 (0,15; 0,74)	Erheblicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Morbidität		
PFS		
HR (95 %-KI)	0,44 (0,23; 0,84)	Beträchtlicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Abkürzungen: ECA = externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht auswertbar; PFS = Progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da es sich bei der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 um eine multizentrische, einarmige, offene Studie der Phase II handelt, liegt kein direkter Vergleich gegenüber dem bisherigen Therapiestandard vor. Zur Einordnung der Ergebnisse wird in diesem Nutzendossier ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie präsentiert (Studie JZP598-515). Dies ermöglicht eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sowie eine Quantifizierung von Ausmaß und Ergebnissicherheit. Die externe Kontrollkohorte wurde so analysiert, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation ähnelt. Im Rahmen der Studie JZP598-515 wird ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA herangezogen.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanidatamab sowohl die zulassungsrelevante Studie HERIZON-BTC-01 als auch zusätzlich der indirekte Vergleich gegenüber einer externen Kontrollpopulation mit Patienten aus der Zielpopulation von Zanidatamab unter Behandlung mit Chemotherapie vor.

Die Prüfung der Homogenität für den indirekten Vergleich basiert auf Real-World-Daten aus einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte aus dem BTC-Netzwerk der Flatiron Health Research Analytic Database. Hinsichtlich der Patientenpopulation, der Operationalisierung der relevanten Endpunkte Gesamtüberleben und PFS ab Diagnose sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich ein positives Bild. Eine systematische Literaturrecherche ergab keine relevanten Treffer für einen indirekten Vergleich. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit des Endpunktes Gesamtüberleben ist das hohe Verzerrungspotential zu vernachlässigen. Insgesamt liegt ein methodisch robust durchgeführter indirekter Vergleich vor, der den Zusatznutzen von Zanidatamab gegenüber Chemotherapie belegt. Aufgrund dieser Beleglage wird ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie HERIZON-BTC-01 (siehe Tabelle 1-7) für Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) ein erheblicher Behandlungsfortschritt. Mit Zanidatamab steht nun erstmals eine zugelassene zielgerichtete Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zur Verfügung.

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) betrug 18,07 Monate (95 %-KI: 12,22; 22,87) und stellt eine erhebliche Verbesserung gegenüber der derzeitigen Standardtherapie in der Zielpopulation von Zanidatamab dar. Darüber hinaus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wiesen insgesamt 32 Patienten eine bestätigte objektive Ansprechrate (cORR) auf: Die cORR nach RECIST v1.1-Kriterien betrug 51,6 % (95 %-KI: 38,6; 64,5).

Zusätzlich sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten.

Die vorgelegte Evidenz auf Basis des indirekten Vergleichs der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA in den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS ermöglicht eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Zanidatamab gegenüber systemischen Chemotherapien. Hierbei zeigte sich unter Therapie mit Zanidatamab ein signifikant verbessertes Hazard Ratio (HR) mit 0,34 (95 %-KI: 0,15; 0,74; $p = 0,01$). Damit war bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die Zanidatamab als Zweitlinientherapie erhielten, im Beobachtungszeitraum das Sterberisiko im Vergleich zur Chemotherapie um 66 % reduziert. Zudem ist das mediane Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 13,44; 23,49) um fast 15 Monate länger als mit Chemotherapie mit 3,29 Monaten (95 %-KI: 1,77, -). Darüber hinaus ergibt sich im indirekten Vergleich zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA für den Endpunkt PFS ein signifikant besseres HR mit 0,44 (95 %-KI: 0,23; 0,84, $p = 0,01$) zugunsten von Zanidatamab. Damit haben Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC mit Zanidatamab als Zweitlinientherapie ein um 56 % geringeres Risiko ein Fortschreiten der Erkrankung zu haben als Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden. Zudem ist das mediane PFS unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 7,26 Monaten (95 %-KI: 5,35; 10,87) um fast 5 Monate länger als mit Chemotherapie mit 2,30 Monaten (95 %-KI: 1,77; 4,66).

Der erhebliche Zusatznutzen ergibt sich aus der hochsignifikanten Verlängerung des Überlebens bei diesem aggressiven Tumor. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals ergeben sich keine Einschränkungen hinsichtlich des indirekten Vergleichs, da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist und das hohe Verzerrungspotential der HERIZON-BTC-01 und der JZP598-515 daher keinen Einfluss hat.

Gemäß der Methodik des IQWiG wird aufgrund des deutlich verlängerten Gesamtüberlebens mit Unterschreitung des Schwellenwertes von 0,85 der oberen Grenzen des 95 %-igen KI des HR für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC unter Zanidatamab im indirekten Vergleich mit Chemotherapie mit einem $HR = 0,34$ (95 %-KI: 0,15; 0,74) ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes umfasst Patienten mit einem spezifischen molekularen, aggressiven Subtyp der BTC (inkl. Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome, Karzinom der Ampulla Vateri), der durch eine Überexpression des HER2-Proteins auf der Zelloberfläche charakterisiert ist. Der Nachweis der HER2-Überexpression erfolgt dabei durch eine standardisierte immunhistochemische Untersuchung (IHC 3+). Die Patienten der Zielpopulation sind charakterisiert durch ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, definiert durch einen lokalen Fortschritt des Tumors und/oder dem Vorliegen von Metastasen, wobei eine chirurgische Resektion des betroffenen Gewebes nicht möglich ist. Die Patienten haben weiterhin bereits eine oder mehrere systemische Therapien erhalten und haben entweder nicht auf diese angesprochen oder einen Rückfall erlitten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

BTC sind Krebserkrankungen von hoher Mortalität – 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. 25,9 % (95 %-KI: 17,0; 35,8). In der Zweitlinientherapie beträgt die 12-Monats-Überlebensrate unter dem Chemotherapie-Regime FOLFOX laut ABC-06-Studie 25,9 % (95 %-KI: 17,0; 35,8)

Zielgerichtete molekulargenetische Therapien gewinnen bei BTC in der Zweitlinientherapie immer mehr an Bedeutung, da sie deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielen als Chemotherapien. Für einige der bekannten genetischen Alterationen bei BTC stehen bereits wirksame und zielgerichtete Therapien zur Verfügung, welche zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patienten geführt haben. Hierzu zählen Pemigatinib oder Futibatinib bei Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2)-Fusion oder FGFR2-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rearrangement, Pembrolizumab bei defizienter Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), Ivosidenib bei Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1)-Mutationen und Entrectinib oder Larotrectinib bei Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Fusion.

HER2-Überexpression zählt zu den bekannten molekularen Alterationen, welche auch bei BTC zwischen 3,0–31,3 % vorliegt. HER2 eignet sich als Target für eine zielgerichtete Therapie bei BTC, da bereits von anderen Tumorentitäten bekannt ist, dass die ungünstige Prognose bei HER2-Positivität durch eine zielgerichtete Therapie verbessert wird.

Die Empfehlung zum off-label Einsatz von Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) als nicht molekular stratifizierte Therapie basiert auf den Ergebnissen der ABC-06-Studie. Patienten, welche mit dem Chemotherapie-Regime FOLFOX sowie aktiver Symptomkontrolle behandelt wurden, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 6,2 Monaten (95 %-KI: 5,4; 7,6) bzw. 5,3 Monaten (95 %-KI: 4,1; 5,8), bei einem Hazard Ratio von 0,69 (95 %-KI: 0,50; 0,97; $p = 0,031$). Da die Studie jedoch nicht molekular stratifiziert war, entspricht die untersuchte Population nicht exakt der Zielpopulation für Zanidatamab. Folglich verblieb Patienten im Anwendungsgebiet von Zanidatamab mit FOLFOX ausschließlich einer nicht molekular stratifizierten Therapie, die das Leben nur geringfügig verlängert.

Dies ändert sich mit der Zulassung von Zanidatamab, der einzigen zielgerichteten Therapie mit einer Zulassung durch die EMA zur Behandlung des HER2-positiven (IHC 3+) BTC. Patienten in diesem Anwendungsgebiet profitieren von einer zielgerichteten, hochwirksamen Antikörpertherapie mit guter Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	30–158
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Erheblich	30–158
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	623.031,51 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Entfällt ^b				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da es sich bei Zanidatamab um ein Orphan Drug handelt, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ziihera® beträgt 20 mg/kg und wird als i. v. Infusion alle 2 Wochen (alle 14 Tage) verabreicht, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die erste und zweite Dosis ist mit einer Infusionsdauer von 120–150 Minuten zu verabreichen, die dritte und vierte Dosis mit einer Infusionsdauer von 90 Minuten, wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden. Alle nachfolgenden Dosen sind mit einer Infusionsdauer von 60 Minuten zu verabreichen, wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 30 bis 89 ml/min unter Verwendung des CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung mit oder ohne Dialyse untersucht. Aufgrund der geringen Beteiligung renaler Prozesse an der Clearance von Zanidatamab wird jedoch keine Dosisanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamtbilirubin zwischen 1 und 1,5mal ULN und beliebige AST) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $>$ 1,5 bis \leq 3 ULN und beliebige AST) bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>$ 3 ULN und beliebige AST) untersucht. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse an der Clearance von Zanidatamab wird jedoch keine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist.

Ältere Personen

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 18 Jahren wurden nicht in die klinischen Studien einbezogen. Daher ist die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Zanidatamab in dieser Population nicht erwiesen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Bewertung des Potenzials von Zanidatamab für Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Zanidatamab ist ein Antikörper, von dem nicht erwartet wird, dass er Cytochrom-P450-Enzyme beeinflusst. Außerdem ist nicht bekannt, dass Zanidatamab auf Mechanismen abzielt, die mit proinflammatorischen Zytokinen in Zusammenhang stehen, oder auf Mechanismen, die mit proinflammatorischen Zytokinen in Zusammenhang stehen, welche die Pharmakokinetik (PK) gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen könnten.