

Dokumentvorlage, Version 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanidatamab (Ziihera®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zanidatamab bindet biparatopisch ECD2 und ECD4 von jeweils benachbarten HER2-Proteinen.....	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismen von Zanidatamab.	11
Abbildung 2-3: Capping der HER2-Proteine durch biparatopische Bindung von HER2-Antikörpern.	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ADCP	Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTC	Biliäre Karzinome (Biliary tract cancer)
C1q	Komplementkomponente 1q
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität
ECD	Extrazelluläre Domäne
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EPAR	European Public Assessment Report
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 Dossier 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.
Fab	Fragment antigen-binding
Fc-Rezeptor	Fragment crystallisable-Rezeptor
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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
PZN	Pharmazentralnummer
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
scFv	Single chain variable fragment
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zanidatamab
Handelsname:	Ziihera®
ATC-Code:	L01FD07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19445615	EU/1/25/1931/002	300 mg	2 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zanidatamab (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 [1].

Bei Zanidatamab handelt es sich um einen neuartigen bispezifischen Antikörper gegen den Humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2, Human epidermal growth factor receptor 2) [2]. HER2 gehört zu einer Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK), die zahlreiche Signalwege mit Auswirkungen auf Zellwachstum, -proliferation und -überleben steuern [3]. Durch die Überexpression von HER2 werden zahlreiche Signaltransduktionswege aktiviert, die die Zellproliferation stimulieren und folglich zur Tumorgenese beitragen [4]. Bei soliden Tumoren wie Brust-, Magen- und Speiseröhrenkrebs sind HER2-Aberrationen (Amplifikation, Mutation, Überexpression) als onkologische Treiber bekannt [5]. Darüber hinaus kann eine HER2-Positivität auch in BTC auftreten und somit die Tumorgenese bedingen [2]. Eine HER2-Positivität ist mit einer schlechteren Prognose im fortgeschrittenen BTC verbunden [6, 7].

Zur Behandlung von HER2-positiven Krebsarten sind, neben anderen therapeutischen Optionen, auch zielgerichtete Antikörpertherapien wie Trastuzumab, Pertuzumab und die Fixdosiskombination Trastuzumab-Pertuzumab zugelassen und klinisch etabliert [8-11]. Im Vergleich zu diesen monospezifischen HER2-gerichteten Antikörpern weist Zanidatamab eine bispezifische Bindungsart auf (siehe Abbildung 2-1): statt nur eines der vier extrazellulären Domänen (ECD) des HER2-Rezeptors zu binden, bindet Zanidatamab gleichzeitig zwei sich nicht überlappende Epitope (ECD2 und ECD4) zweier benachbarter HER2-Rezeptoren in trans (biparatopische Bindung) [2].

Das einzigartige, biparatopische Design von Zanidatamab und die dadurch verstärkte Bindung an HER2 führen zur:

- doppelten HER2-Signalblockade
- Entfernung des HER2-Proteins von der Zelloberfläche
- immunvermittelten Zytotoxizität.

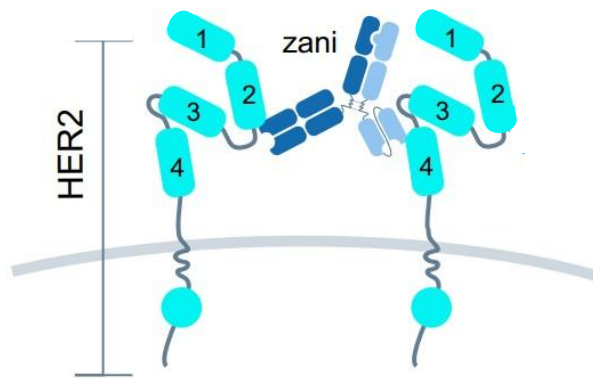


Abbildung 2-1: Zanidatamab bindet biparatopisch ECD2 und ECD4 von jeweils benachbarten HER2-Proteinen.

Zanidatamab bindet in trans an ECD2 und ECD4 von benachbarten HER2-Proteinen, wodurch Letztere durch Crosslinking miteinander verknüpft werden. Diese Form der Bindung (biparatopisch) steht im Kontrast zur monospezifischen Bindung von HER2-Antikörpern, welche gegen jeweils nur eine singuläre Domäne eines HER2-Proteins gerichtet sind.

Abkürzungen: ECD = Extrazelluläre Domäne, HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, zani = Zanidatamab

Quelle: Modifiziert nach Weisser et al., 2023 [2]

Biliäre Karzinome (BTC)

Unter BTC werden maligne Erkrankungen der Gallenblase und der Gallengänge sowie der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) zusammengefasst [8]. Mit einer Gesamtinzidenz in Deutschland von ungefähr 8.000 Neuerkrankungen im Jahr handelt es sich bei BTC um seltene Erkrankungen (siehe Modul 3A). Die Prognose für Patienten mit BTC ist sehr schlecht: Die derzeitigen 5-Jahres-Überlebensraten betragen < 5 % für nicht resezierbare und < 40 % für resezierbare Tumore. Die meisten Patienten (ca. 65 %) befinden sich bei Diagnosestellung bereits in einem so weit fortgeschrittenen Stadium, dass entweder bereits Metastasen vorliegen oder der Tumor nicht mehr resezierbar ist [12]. Darüber hinaus entwickeln 49–64 % aller Patienten, welche sich einer potenziell kurativen Operation unterziehen, Rezidive [13].

Biliäre Karzinome weisen, je nach Karzinomtyp, in 3,0–31,3 % aller Fälle eine HER2-Positivität auf [14, 15]. In der medikamentösen Behandlung von Tumoren wird eine molekularstratifizierte Therapie immer wichtiger, da molekulare Veränderungen in onkogenen Treibern gute Angriffspunkte für zielgerichtete Therapeutika bieten [8, 16]. HER2 ist ein bekanntes und validiertes Target-Protein in der Antitumorthherapie und ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden [6, 7]. HER2-Proteine gehören zu den RTK, welche eine wichtige Rolle bei zellulären Prozessen wie Wachstum, Motilität, Differenzierung und Stoffwechsel einnehmen. Aus diesem Grund sind RTK unter normalen physiologischen Bedingungen stark reguliert. In

der Folge von onkologischer Aktivierung wirken RTK disruptiv auf die Balance zwischen Zellwachstum/Proliferation und Zelltod, deren Resultat die Tumorgenese ist [3].

Biparatopischer Wirkmechanismus von Zanidatamab

Aktuell gibt es keine zugelassene Therapie für Patienten im Anwendungsgebiet von Zanidatamab. Aus anderen Indikationen etablierte HER2-Antikörpertherapien wie Trastuzumab oder Pertuzumab kommen zwar im Einzelfall bei der Behandlung von HER2-positiven BTC in der Zweitlinie zulassungsüberschreitend („off-label“) zum Einsatz, allerdings liegt keine allgemeine Empfehlung von deutschen Leitlinien zur Off-Label-Anwendung vor [8, 17]. Folglich besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patienten in dieser Indikation. Trastuzumab und Pertuzumab sind durch eine monospezifische Bindung gekennzeichnet – Trastuzumab bindet an ECD4 und Pertuzumab an ECD2. Damit binden Trastuzumab und Pertuzumab jeweils eines der ECD von HER2 [18, 19].

Im Unterschied dazu ist Zanidatamab ein bispezifischer HER2-Antikörper, der gleichzeitig zwei sich nicht überlappende Epitope (ECD2 und ECD4) zweier benachbarter HER2-Rezeptoren in trans binden kann (biparatopische Bindung) [2]. Die trans-Bindung wird gewährleistet durch zwei Arme des Antikörpers: das single chain variable fragment (scFv) bindet an ECD2, während die fragment antigen-binding (Fab)-Domäne an ECD4 bindet. Durch die starre Konformation der HER2-Proteine können die Fab- und scFv-Arme von Zanidatamab nicht in cis an ECD2 und ECD4 desselben HER2-Proteins binden. Somit kommt es durch die trans-Bindung zu einem Crosslinking von benachbarten HER2-Proteinen, welche sich zu Clustern aggregieren und das Capping auf der Zelloberfläche initiieren. Durch das HER2-Crosslinking resultiert eine hocheffektive Inhibition des Tumorwachstums über multiple Wirkmechanismen [2]. Insgesamt resultiert die biparatopische Bindung von Zanidatamab an HER2 in einer Signalinhibition, der Internalisation sowie zur Hexamerisierung des HER2-Rezeptor/Zanidatamab-Komplexes. Dies führt wiederum zur antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC), zur antikörperabhängigen zellulären Phagozytose (ADCP) und zur Aktivierung der komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC) sowie durch Inhibition der intrazellulären Signaltransduktion zu reduziertem Zellüberleben und -proliferation (siehe Abbildung 2-2).

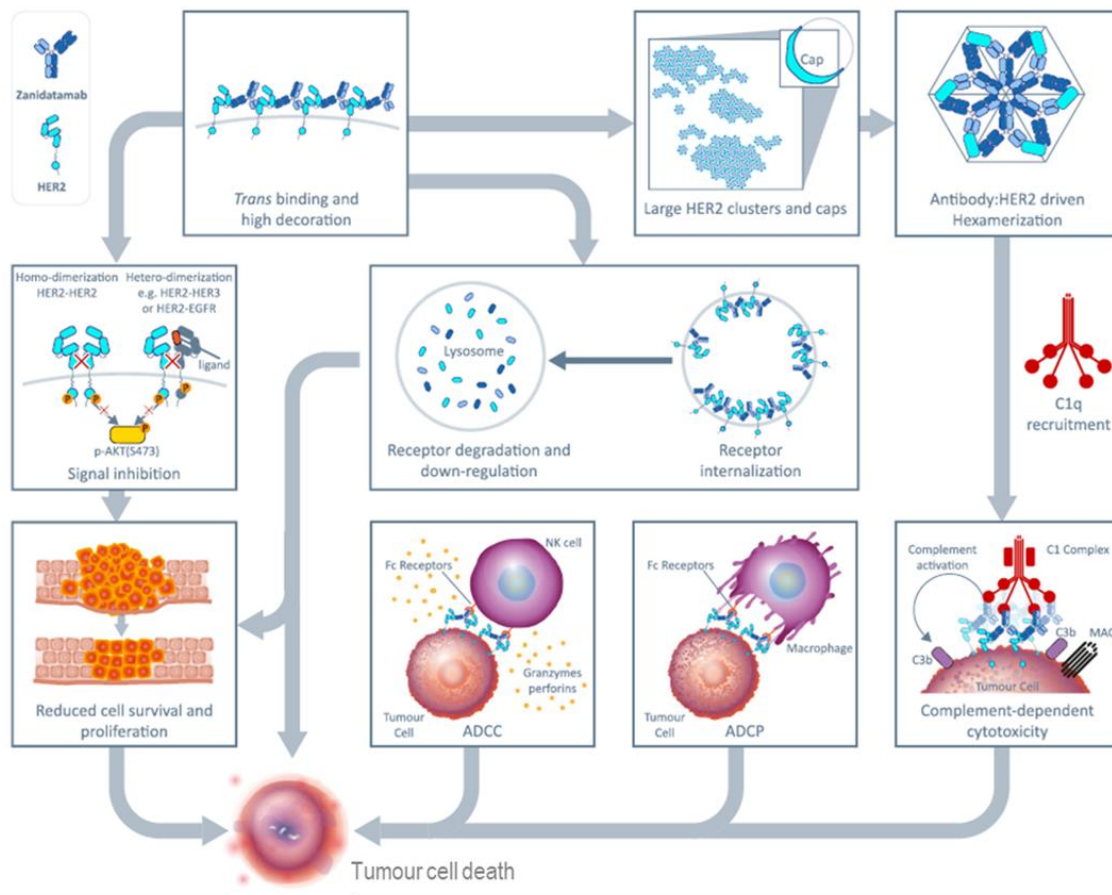


Abbildung 2-2: Wirkmechanismen von Zanidatamab.

Die biparatopische Bindung von Zanidatamab in trans an die HER2-Rezeptoren führt über mehrere Wirkmechanismen zu einer Antitumoraktivität. Die großen HER2-Cluster auf der Zelloberfläche, die durch Zanidatamab aggregiert werden, erleichtern die Aktivierung des Komplementsystems durch Komplementkomponente 1q (C1q)-Bindung. Zudem bewirkt Zanidatamab in HER2-exprimierenden Zellen die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP). Es wird angenommen, dass die Rezeptorvernetzung und das -clustering die Homodimerisierung von HER2 und die Heterodimerisierung mit anderen intrazellulären Signalpartnern verhindern, was zu der beobachteten ligandenabhängigen, als auch der ligandenunabhängigen Signalhemmung führt. Außerdem werden große Rezeptorcluster verstärkt internalisiert und abgebaut. Gemeinsam tragen diese Mechanismen zu dem Gesamteffekt des Absterbens und der Wachstumshemmung von Tumorzellen durch Zanidatamab *in vitro* und *in vivo* bei.

Abkürzungen: ADCC = Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität; ADCP = Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose; C1q = Komplementkomponente 1q; EGFR = epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Fc Receptors = Fragment crystallisable-Rezeptoren; HER2 = Human epidermal growth factor receptor 2

Quelle: Modifiziert nach Weisser et al., 2023 [2]

Das Capping ist ein charakterisierender Mechanismus von Zanidatamab und zeichnet sich durch ein einseitiges Clustern von HER2-Proteinen auf der Zelloberfläche aus. Dies ist als polarisierendes „HER-2-Cap“ erkennbar [2] (siehe Abbildung 2-3). Diese HER2-Cluster

aktivieren u. a. das komplementabhängige Immunsystem: Der Komplementfaktor C1q wird rekrutiert, wodurch es zur CDC kommt und die Tumorzellen zerstört werden. Dadurch wird die Kompetenz des körpereigenen Immunsystems zur Erkennung der Tumorzellen gesteigert. Diese CDC ist eine Funktionalität von Zanidatamab, welche bislang nicht bei den monospezifischen Antikörpern Trastuzumab, Pertuzumab und dessen Kombination Trastuzumab-Pertuzumab beobachtet wurde [2].

Zanidatamab vermittelt weitere Antitumor-Mechanismen, darunter die ADCC und ADCP, über fragment crystallisable-Rezeptoren (Fc-Rezeptoren). ADCC und ADCP hängen von der Interaktion zwischen der Fc-Region auf dem Antikörper und dem Fc-Rezeptor der Effektorzelle ab [20, 21]. Bei der ADCC werden vor allem natürliche Killerzellen (NK-Zellen) rekrutiert, welche als Reaktion auf die Antikörper-Bindung von HER2 die Zielzelle zerstören. Dieser Prozess trägt zur Tumor-Clearance bei [20]. Bei der ADCP sind Makrophagen dafür verantwortlich, die Tumorzellen als Antwort auf die Antikörperbindung zu zerstören [21]. Weiterhin führt die nur transient effektive HER2-Blockade von monospezifischen Antikörpern nicht zur Apoptose der Tumorzellen, was eine Ursache für die Resistenz gegenüber diesen Therapien bei dauerhafter Gabe von Immuntherapeutika darstellt [22].

Darüber hinaus wird die Zellproliferation von Tumorzellen durch das Crosslinking der HER2-Proteine inhibiert, indem die Phosphorylierung der Rezeptorproteine epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), HER2 und HER3 reduziert wird. Dies führt dazu, dass der nachgeschaltete intrazelluläre Signalweg durch die Mitogen-aktivierte Proteinkinase und die Phosphoinositid-3-Kinase inhibiert und die Zellproliferation des Tumors gehemmt wird.

Ein weiterer Effekt des Crosslinkings besteht in einer Internalisierung und Herunterregulierung der HER2-Rezeptoren, sodass deren Level auf der Oberfläche deutlich reduziert werden. Dies wiederum vermittelt ebenfalls eine Reduktion der Zellproliferation durch Inhibition der o. g. Signalwege und bewirkt zusätzlich die Zerstörung der betroffenen Tumorzellen. Zanidatamab hat zudem eine überlegene *In-vivo*-Antitumoraktivität in einem HER2-exprimierenden Xenotransplantationsmodell gezeigt [2].

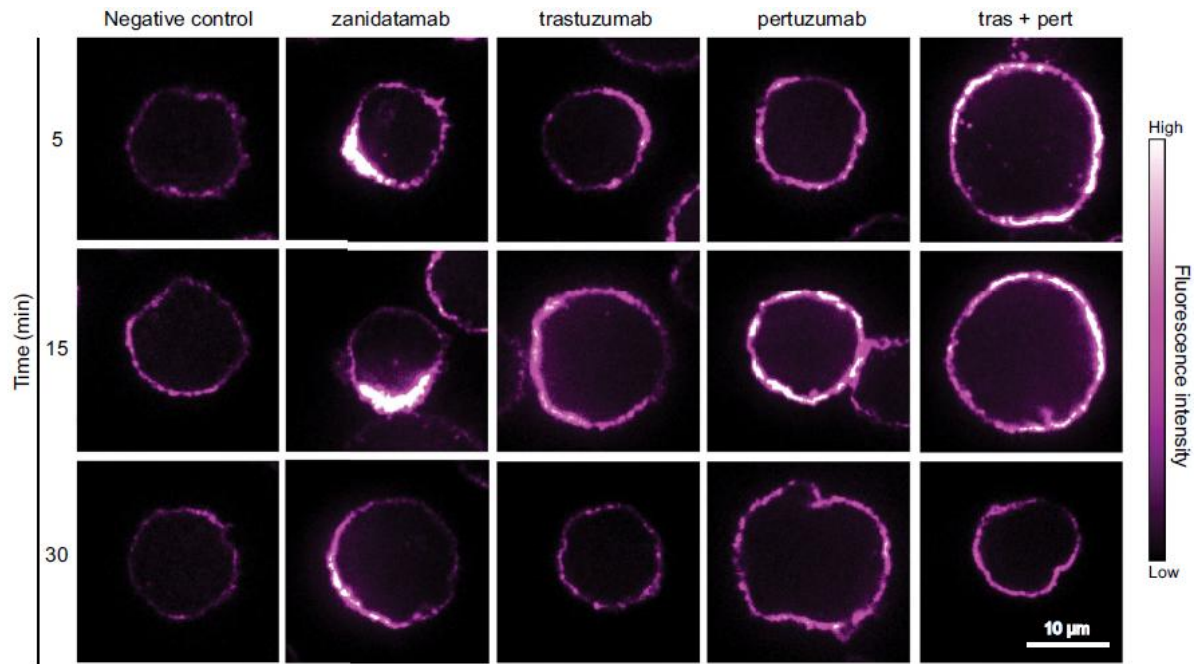


Abbildung 2-3: Capping der HER2-Proteine durch biparatopische Bindung von HER2-Antikörpern.

Abgebildet sind immunhistochemische Färbungen von HER2-Membranproteinen in SK-BR3-Zellen, welche entweder nicht (Negativkontrolle), mit Zanidatamab, Trastuzumab, Pertuzumab oder Trastuzumab + Pertuzumab (Kombination) behandelt wurden. Eine hellere Färbung zeigt ein Clustering der HER2-Proteine in der Membran an. Bei mit Zanidatamab behandelten Zellen ist eine einseitige Färbung besonders deutlich erkennbar, was auch als Capping bezeichnet wird.

Abkürzungen: µm = Mikrometer; min = Minuten; pert = Pertuzumab; tras = Trastuzumab

Quelle: Modifiziert nach Weisser et al. 2023 [2]

Ein weiterer entscheidender Vorteil der biparatopischen Bindung von Zanidatamab an HER2-Proteine ist die damit verbundene hohe Spezifität. Wenn vermehrt HER2-Proteine an der Zelloberfläche exprimiert sind, kann Zanidatamab an diese in trans binden und das Crosslinking initiieren, sodass die multiplen Wirkmechanismen ihre Antitumoraktivität auf die entartete Zelle ausüben [2]. Gleichzeitig ist das Nebenwirkungsprofil aufgrund der hohen Spezifität günstig [23, 24].

Fazit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab werden aktuell in mehreren klinischen Studien als gezielte Behandlungsoption für Patienten mit soliden HER2-positiven Tumoren untersucht. Zanidatamab zeigte in frühen Studien ein signifikantes Ansprechen auf den Tumor, progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrolle und eine Verbesserung der Lebensqualität

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und ist somit eine hochwirksame Therapie bei BTC, aber auch bei Brustkrebs und dem gastroösophagealen Adenokarzinomen [25].

Mit Zanidatamab steht zum ersten Mal eine zielgerichtete Chemotherapie-freie Therapieoption zur Verfügung, die eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet erhalten hat. Zanidatamab füllt eine therapeutische Lücke als nachweislich hochwirksame, spezifische und gut verträgliche Zweitlinientherapie bei 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].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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 [1].	ja	27.06.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des EPAR entnommen [26].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Generelle Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel Ziihera® wurden dessen Fachinformation entnommen [1]. Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus wurden mittels einer unstrukturierten Handrecherche in MEDLINE identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL: [Ziihera_2025_Fachinformation.pdf](#), [Aufgerufen am: 05.09.2025]. 2025
2. Weisser, N. E., Sanches, M., Escobar-Cabrera, E., O'Toole, J., Whalen, E. et al. An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity. *Nat Commun* 2023; 14(1): 1394.
3. Du, Z., Lovly, C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer* 2018; 17(1): 58.
4. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2): 127-37.
5. Yan, M., Parker, B. A., Schwab, R., Kurzrock, R. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(6): 770-80.
6. Lee, C., 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. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43: 4 suppl.
7. 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.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 5.2. Stand: Juni 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.2.pdf, [Aufgerufen am: 02.02.2026]. 2025

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Roche Registration GmbH., Fachinformation Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung, Phesgo® 1 200 mg/600 mg Injektionslösung. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023235/phesgo-r>, [Aufgerufen am: 02.02.2026]. Stand 2025
10. Roche Registration GmbH., Fachinformation Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014535/perjeta-r>, [Aufgerufen am: 02.02.2026]. Stand 2025
11. Roche Registration GmbH., Fachinformation Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004044/herceptin-r-i-v>, [Aufgerufen am: 02.02.2026]. Stand 2025
12. Lamarca, A., Hubner, R. A., David Ryder, W., Valle, J. W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(12): 2328-2338.
13. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.
14. Hiraoka, N., Nitta, H., Ohba, A., Yoshida, H., Morizane, C. et al. Details of human epidermal growth factor receptor 2 status in 454 cases of biliary tract cancer. *Hum Pathol* 2020; 105: 9-19.
15. 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.
16. Lamarca, A., Kapacee, Z., Breeze, M., Bell, C., Belcher, D. et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med* 2020; 9(9).
17. 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#ID0E6CBI>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024
18. Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F. F., Leahy, D. J., de Vos, A. M. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5(4): 317-28.
19. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131.
20. Rajasekaran, N., Chester, C., Yonezawa, A., Zhao, X., Kohrt, H. E. Enhancement of antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: a new era in cancer treatment. *Immunotargets Ther* 2015; 4: 91-100.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Van Wagoner, C. M., Rivera-Escalera, F., Jaimes-Delgadillo, N. C., Chu, C. C., Zent, C. S. et al. Antibody-mediated phagocytosis in cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2023; 319(1): 128-141.
22. Kast, F., Schwill, M., Stuber, J. C., Pfundstein, S., Nagy-Davidescu, G. et al. Engineering an anti-HER2 biparatopic antibody with a multimodal mechanism of action. *Nat Commun* 2021; 12(1): 3790.
23. Harding, J. J., Fan, J., Oh, D. Y., Choi, H. J., Kim, J. W. 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* 2023; 24(7): 772-782.
24. Meric-Bernstam, F., Beeram, M., Hamilton, E., Oh, D. Y., Hanna, D. L. et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 2022; 23(12): 1558-1570.
25. Kanwal, W., Narjis, K., Musani, S., Nancy, F., Qureshi, L. et al. Exploring Zanidatamab's efficacy across HER2-positive Malignancies: a narrative review. *BMC Cancer* 2025; 25(1): 382.
26. European Medicines Agency (EMA), Zanidatamab: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ziihera-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 18.07.2025]. 2025