

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanidatamab (Ziihera[®])

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	41
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	57
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	80
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	81
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	82
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	91
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	91
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	92
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	95
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	118

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	119
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der biliären Karzinome.....	27
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung nach UICC der biliären Karzinome.....	29
Tabelle 3-3: Fallzahlen des iCCA zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.	48
Tabelle 3-4: Fallzahlen des eCCA zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.....	51
Tabelle 3-5: Fallzahlen des GBC (C23) zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.	53
Tabelle 3-6: Fallzahlen des AVC (C24.1) zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.....	55
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 3-8: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für iCCA.....	64
Tabelle 3-9: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für eCCA.....	68
Tabelle 3-10: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für GBC.....	71
Tabelle 3-11: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für AVC	74
Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit iCCA in den nächsten fünf Jahren	76
Tabelle 3-13: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit eCCA in den nächsten fünf Jahren	77
Tabelle 3-14: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit GBC in den nächsten fünf Jahren	78
Tabelle 3-15: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit AVC in den nächsten fünf Jahren	79
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren	80
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	80
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	94
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	97

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	98
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	99
Tabelle 3-25: Beschreibung der Routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken.....	114
Tabelle 3-26: Zusammenfassende Tabelle von Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken.....	114
Tabelle 3-27: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter "Besonderen Bedingungen"	115
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: BTC-Klassifikation anhand von anatomischer Lokalisation.....	21
Abbildung 3-2: Diagnosealgorithmus nach der S3-Leitlinie der AWMF.....	24
Abbildung 3-3: Algorithmus zur Bewertung der HER2-Proteinexpression mittels IHC-Assay	26
Abbildung 3-4: Verteilung der UICC-Stadien für die ICD-10-Diagnosen C22 in Deutschland (2019–2020), getrennt nach Geschlecht.....	31
Abbildung 3-5: Verteilung der UICC-Stadien für die ICD-10-Diagnosen C23 - C24.1 in Deutschland (2021–2023), getrennt nach Geschlecht.....	32
Abbildung 3-6: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2021–2023	32
Abbildung 3-7: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM).....	33
Abbildung 3-8: Relative Überlebensraten in Deutschland bis 10 Jahre nach Erstdiagnose biliärer Karzinome, nach Lokalisation	34
Abbildung 3-9: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Lokalisation und Geschlecht, ICD-10 C23 – C24, Deutschland 2021–2023.....	35
Abbildung 3-10: Algorithmus für die Primärtherapie des BTC.....	37
Abbildung 3-11: Therapiealgorithmus im Stadium IV von biliären Karzinomen nach DGHO-Leitlinie	38
Abbildung 3-12: Therapiealgorithmus von biliären Karzinomen nach S3-Leitlinie der AWMF	39
Abbildung 3-13: Fallzahlen des iCCA (C22.1) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	47
Abbildung 3-14: Fallzahlen des iCCA (C22.1, C22.7, C22.9) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.....	47
Abbildung 3-15: Fallzahlen der Obergrenze (C22.1, C22.7, C22.9) und der Untergrenze (C22.1) der iCCA zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	48
Abbildung 3-16: Fallzahlen des eCCA (C24.0) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	49
Abbildung 3-17: Fallzahlen des eCCA (C24.0, C24.8, C24.9) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.....	50
Abbildung 3-18: Fallzahlen der Obergrenze (C24.0, C24.8, C24.9) und der Untergrenze (C24.0) der eCCA zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	51
Abbildung 3-19: Fallzahlen des GBC (C23) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	53
Abbildung 3-20: Fallzahlen nach dem Diagnosecode C24.1 zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.	55

Abbildung 3-21: Inzidenzraten pro 100.000 Personenjahre von BTC-Subtypen, stratifiziert nach Land und Geschlecht, 2008-2012 56

Abbildung 3-22: Schematisches Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASC	Aktive Symptomkontrolle
AST	Aspartataminotransferase
AVC	Karzinom der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Ampulla of Vater carcinoma)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
BTC	Biliäre Karzinome (Biliary tract cancer)
CCA	Cholangiokarzinom
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dMMR	Defiziente Mismatch-Reparatur
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate)
ENSCCA	Europäisches Netzwerk zur Erforschung des Cholangiokarzinoms
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.
EURD	European Union Reference Dates
EPAR	European Public Assessment Report

ERBB2	Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
FOLFOX	Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBC	Gallenblasenkarzinom
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10, German Modification
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase 1
IHC	Immunhistochemisch
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion Related Reaction)
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-aktiviertes Protein-Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n. a.	Nicht anwendbar
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase

PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PL	Packungsbeilage (Package Leaflet)
PSUR	Periodic Safety Update Report
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwert (Upper limit of normal)
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
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Zanidatamab (Ziihera®) wird zur Behandlung von „Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“ angewendet [1].

Auf Basis der Verordnung [Europäische Gemeinschaft (EG)] Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) hat Zanidatamab am 19.07.2021 für das o. g. Anwendungsgebiet eine Orphan Drug Designation erhalten [2]. Die Europäische Kommission bestätigte den Orphan Drug Status mit der Zulassung am 27.06.2025 [3]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 im Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt [4]. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [4]. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien bestimmt [5]. In der Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zanidatamab bei Erwachsenen mit nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BTC und einer Amplifikation des Humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2, Human epidermal growth factor receptor 2), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, untersucht [6, 7]. Gemäß der Zulassung von Zanidatamab werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur die Patienten mit HER2-positivem

(Immunohistochemie [IHC] 3+) biliären Karzinom (BTC, Biliary tract cancer) berücksichtigt [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bei Zanidatamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Folglich ist keine Bestimmung der zVT erforderlich und der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt [4]. Unabhängig davon fand am 28.11.2024 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) und § 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer 2024-B-242), in der Jazz Pharmaceuticals eine potenzielle zVT beim G-BA angefragt hat [8]. Der G-BA bestimmte die zVT für Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Orphan Drug Status wie folgt [8]:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Folsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
 - nur für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2)-Fusion, FGFR2-Rearrangement, Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1)-R132-Mutation, Mikrosatelliteninstabilität-High oder defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR) ^a,
- Ivosidenib
 - nur für Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation,
- Pemigatinib
 - nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement,
- Pembrolizumab
 - nur für Patientinnen und Patienten mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und dMMR und
- Best-Supportive-Care

Unter Berücksichtigung

- der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, IDH1-R132-Mutation, MSI-H, dMMR)
- der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie

^a Vorbehaltlich der Aufnahme von FOLFOX zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie in der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes beinhaltet Patienten mit einem spezifischen molekularen, aggressiven Subtyp der BTC, 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 befinden sich im fortgeschrittenen 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. Die Therapieoptionen der zweiten Linie sind auf Chemotherapien begrenzt [9], da molekulare Alterationen, welche die Zielstrukturen der anderen Therapieoptionen darstellen, i. d. R. nicht gleichzeitig mit einer HER2-Überexpression auftreten [10-12]. Bis zur Phase-III-Studie der ABC-06 beschränkte sich die Evidenzlage zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten BTC (unabhängig von einer molekularen Stratifizierung) im Wesentlichen auf die Empfehlung einer aktiven Symptomkontrolle. Die ABC-06-Studie war die erste randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die eine systemische Chemotherapie – FOLFOX – evaluierte. Zwar zeigte sich ein signifikanter, aber lediglich moderater Überlebensvorteil für FOLFOX gegenüber der rein symptomorientierten Behandlung. Es bleibt jedoch unklar, wie sich FOLFOX im Vergleich zu anderen potenziellen systemischen Optionen verhält. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der G-BA aktuell den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX in dieser Indikation von der Expertengruppe Off-label gemäß seinem Beschluss vom 22.11.2024 überprüfen lässt [13]. Zuvor gab es keine Evidenz dafür, dass Chemotherapien in der Zweitlinie einen Vorteil für Patienten in dieser Population darstellten [14].

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um „Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“ [1]. Der aktuell von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfohlene Therapiealgorithmus für Patienten mit inoperablem BTC sieht in der Zweitlinientherapie vor, die Patienten, sofern möglich, mit einer molekularstratifizierten Therapie zu behandeln [9, 13]. Dabei werden gezielt Arzneimittel eingesetzt, deren Zielstrukturen spezifische Treiber der Karzinome sind [9, 13]. Zanidatamab stellt die erste zugelassene, zielgerichtete Arzneimitteltherapie speziell bei Vorliegen eines HER2-positiven (IHC 3+) BTC dar [1].

Der G-BA benennt für die zVT von Zanidatamab unter anderem das systemische Therapieregime FOLFOX, vorbehaltlich dessen Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung [8]. In den Leitlinien wird FOLFOX in der zweiten Therapielinie für Patienten empfohlen, für die keine molekularstratifizierte Therapie in Frage kommt [9, 13, 15]. FOLFOX wird in diesem Anwendungsgebiet als Zweitlinientherapie off-label eingesetzt. Aktuell ist die Expertengruppe Off-label gemäß des G-BA-Beschlusses vom 22.11.2024 damit beauftragt, eine Bewertung über den Off-label-Einsatz von FOLFOX in diesem Anwendungsgebiet vorzunehmen [16]. Zanidatamab ist die erste zugelassene zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Ohne zielgerichtete Therapien verbleiben ausschließlich Chemotherapien. Zu diesen zählen [9, 13]:

- FOLFOX
- 5-FU/Leucovorin (LV)
- Capecitabin
- Irinotecan
- 5-FU/LV und Irinotecan
- Capecitabin und Irinotecan oder
- Capecitabin und Oxaliplatin.

Folglich stellen Chemotherapien adäquate Therapiealternativen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Des Weiteren zieht der G-BA für die zVT Therapieoptionen in Betracht, die unabhängig vom HER2-Status und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen [8]. Die benannten Wirkstoffe Ivosidenib, Pemigatinib und Pembrolizumab sind zielgerichtete Therapieoptionen für BTC mit jeweils anderen molekularen Alterationen. Ivosidenib ist zugelassen für Patienten mit IDH1-R132-Mutation, Pemigatinib bei Patienten

mit FGFR2-Fusionen oder einem FGFR2-Rearrangement und Pembrolizumab bei Patienten mit MSI-H oder einer dMMR [17-19]. Es liegt keine Evidenz vor, dass mehrere Alterationen bei BTC gleichzeitig auftreten, wie dies bei anderen Tumorarten wie beispielsweise Brustkrebs der Fall ist. Verschiedene Studien zeigten, dass bei BTC-Patienten mit HER2-Überexpression nicht gleichzeitig eine FGFR2-Fusion oder -Rearrangement oder IDH1-Mutation auftrat [10-12].

Zusätzlich benennt der G-BA Best Supportive Care (BSC) als geeignete Behandlung im Rahmen der patientenindividuellen Therapie [8]. BSC bezeichnet eine Therapie, die eine bestmögliche, individuell auf den Patienten abgestimmte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bietet. In der Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 waren unterstützende Therapien einschließlich Transfusionen, Bisphosphonaten, Wachstums- und koloniestimulierenden Faktoren, sowie Kortikosteroide nur unter definierten Bedingungen wie lokaler Anwendung, physiologischer Ersatzdosis, Prämedikation, Prophylaxe oder zeitlich begrenzt bei akuten Erkrankungen eingesetzt, erlaubt. Im Rahmen der HERIZON-BTC-01 bezogen 100 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten Begleitmedikamente zu Zanidatamab [6].

Zusammenfassend ist ein Vergleich gegenüber einer zVT nicht erforderlich, da der medizinische Zusatznutzen aufgrund des Orphan Drug Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsgrundlage der Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2 sind die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs vom 28.11.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-242) [8], sowie die aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit BTC [9, 13, 15].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>, [Aufgerufen am: 05.09.2025]. 2025

2. European Medicines Agency (EMA), Public summary of opinion on orphan designation Zanidatamab for the treatment of gastric cancer. 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
3. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), European Public Assessment Report (EPAR). URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ziihera-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 2025
4. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/35a.html, [Aufgerufen am: 01.04.2025]. 1988
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf, [Aufgerufen am: 23.01.2026]. 2025
6. Jazz Pharmaceuticals. Clinical Study Report ZWI-ZW25-203: HERIZON-BTC-01 - A Phase 2b, Open-label, Single-arm Study of Zanidatamab (ZW25) Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic HER2-amplified Biliary Tract Cancers 2025.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2025-B-2422025.
9. Onkopedia, Sinn, M., Arnold, D., Borner, M., Caca, K., Esposito, I. et al. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 01.04.2025]. 2024
10. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol* 2018; 2: 1-12.
11. Jusakul, A., Cutcutache, I., Yong, C. H., Lim, J. Q., Huang, M. N. et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(10): 1116-1135.
12. Mahipal, A., Tella, S. H., Kommalapati, A., Anaya, D., Kim, R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2019; 78: 1-7.

13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2, Juni 2025, AWMF-Registernummer: 032-053OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>, [Aufgerufen am: 09.01.2026]. 2025
14. Lamarca, A., Palmer, D. H., 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. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690-701.
15. Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klumpen, H. J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127-140.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6913/2024-11-22_AM-RL-VI_Auftrag-Folinsaure.pdf, [Aufgerufen am: 24.03.2025]. 2024
17. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD), Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand November 2025. URL: www.fachinfo.de, [Aufgerufen am: 23.01.2026]. 2025
18. Les Laboratoires Servier, Fachinformation Tibsovo® 250 mg Filmtabletten, Stand Dezember 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>, [Aufgerufen am: 23.01.2026].
19. Incyte Biosciences Distribution B. V., Fachinformation Pemazyre® 4,5 mg/-9 mg/-13,5 mg Tabletten, Stand Juli 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023344>, [Aufgerufen am: 12.09.2025]. 2025

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Einleitung

Zanidatamab ist ein innovativer, bispezifischer Antikörper, der an zwei verschiedene Epitope von benachbarten HER2-Rezeptoren bindet. Zanidatamab wird zur Behandlung von „Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“ angewendet [1].

Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

Alterationen von HER2 sind wichtige Treiber der Genese verschiedener Tumorentitäten. Bei HER2 handelt es sich um eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase, welche eine Rolle in der Zellproliferation und -differenzierung spielt. Im Normalzustand sind HER2-Proteine an der Membranoberfläche von Epithelzellen nur geringfügig exprimiert. Im Fall von Mutationen oder Amplifikationen, beispielsweise durch zellulären Stress aufgrund von Entzündungen, kann es zu einer Überexpression von HER2-Proteinen auf der Membranoberfläche kommen [2]. Eine HER2-Überexpression führt zu einer Dimerisierung dieser Proteine, wodurch nachgeschaltete intrazelluläre Signalkaskaden, wie beispielsweise die PI3K-AKT-mTOR- und MAPK-Signalwege, aktiviert werden [3-5]. Diese wirken sich disruptiv auf die Balance zwischen Zellproliferation und Zelltod aus, was zum unregulierten Tumorwachstum beiträgt [4-6].

HER2-gerichtete Antikörper werden zur Behandlung diverser Tumorentitäten mit HER2-Überexpression, darunter beispielsweise Brustkrebs und Magenkrebs, verwendet [7]. Mit Zanidatamab steht nun erstmals ein HER2-spezifischer Antikörper mit Zulassung zur Behandlung von HER2-positiven (IHC 3+) BTC zur Verfügung [1].

Biliäre Karzinome

BTC umfassen eine heterogene Gruppe von aggressiven und seltenen Krebserkrankungen der Gallengänge (synonym Cholangiokarzinome) und der Gallenblase, die mit einer schlechten

Prognose assoziiert sind (5-Jahres-Überlebensrate insgesamt: 15 % und bei metastasierter Erkrankung 3 %) [8, 9]. Zumeist handelt es sich bei BTC um Adenokarzinome, welche aus den Epithelzellen der Gallenblase, den Gallengängen oder dem Zystikus entstehen [10-12]. Die BTC umfassen abhängig von ihrer Lokalisation folgende Entitäten (siehe Abbildung 3-1) [11, 13]:

- Cholangiokarzinome (CCA)
 - Intrahepatische Cholangiokarzinome (iCCA)
 - Extrahepatische Cholangiokarzinome (eCCA)
- Gallenblasenkarzinom (GBC)
- Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; AVC, Ampulla of Vater carcinoma)

Cholangiokarzinome werden anhand der Lokalisation innerhalb oder außerhalb der Leber in iCCA und eCCA subklassifiziert [11]. Weiterhin zählen GBC zu den BTC [11]. Die AVC werden oftmals gesondert aufgeführt, da sie histologisch betrachtet pankreatobiliär oder intestinal sein und sowohl im Gallengangepithel als auch im Dünndarmepithel entstehen können [12]. Aus einem US-amerikanischen Register, das etwa 65.000 untersuchte BTC-Fälle umfasst, ergibt sich, dass 22,9 % dem iCCA, 26,3 % dem eCCA, 29,7 % dem GBC und 15,1 % dem AVC zugeordnet werden können [14].

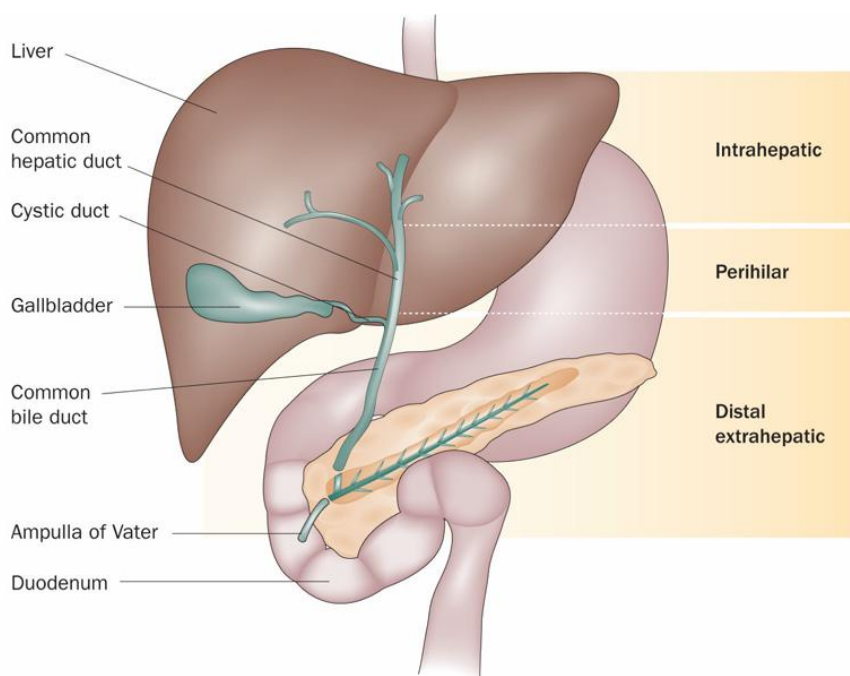


Abbildung 3-1: BTC-Klassifikation anhand von anatomischer Lokalisation.

Quelle: Verändert nach Blehacz et al., 2011 [15]

Eine HER2-Überexpression ist bei BTC mit einem aggressiveren Phänotyp verbunden, der sich durch eine erhöhte Metastasierungsrate, späteres Tumorstadium bei Erstdiagnose und damit einhergehend durch eine ungünstigere Prognose auszeichnet [16-18]. Sie tritt bei ca. 4–5 % aller intrahepatischen, 3–20 % aller extrahepatischen, 31,3 % aller Gallenblasenkarzinome und 16,4 % aller AVC auf [19, 20]. In das Anwendungsgebiet von Zanidatamab fallen nur eindeutig HER2-positive BTC, wobei diese HER2-Positivität durch einen immunhistochemischen Nachweis (IHC 3+) bestätigt wird [21]. 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 [17, 18].

Risikofaktoren

Die Karzinogenese der BTC ist mit einer Vielzahl von Risikofaktoren verbunden, wobei diese sich auch zwischen den einzelnen Entitäten unterscheiden. Eine Theorie ist, dass die vielfältigen Risikofaktoren chronische Entzündungen und Cholestase (Gallenstau) verursachen, die in einem Kreislauf von reaktiver Zellproliferation, genetischen und epigenetischen Mutationen, und schließlich in der Karzinogenese von BTC münden [22].

Gemeinsame Risikofaktoren bei CCA

Für CCA stellt die primär sklerosierende Cholangitis ein bedeutendes Risiko dar: das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines CCA beträgt 13–15 % [22, 23]. Zusätzlich tragen Gallengangszysten zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von CCA bei, mit Lebenszeitinzidenzraten zwischen 6–30 % [23]. Ebenfalls ist Parasitenbefall mit *Opisthorchis viverrini* und *Chlonorchis sinensis* mit CCA assoziiert. Diese Parasiten sind jedoch hauptsächlich in bestimmten Gegenden Südostasiens endemisch und stellen im europäischen Raum kaum Risikofaktoren für CCA dar [22, 23]. Auch Thorotrast als Röntgenkontrastmittel, welches heute jedoch nicht mehr eingesetzt wird, stellt einen generellen Risikofaktor für CCA dar [11].

Risikofaktoren bei iCCA

Ein wichtiger Risikofaktor bei iCCA sind entsprechend ihrer Lokalisation Erkrankungen der Leber, darunter Leberzirrhose, Hepatitis B- und C-Infektionen. Zusätzlich sind der Konsum von Alkohol und Nikotin, Adipositas, die Steatosis hepatis (Fettleber) und Diabetes mellitus als Risikofaktoren bekannt [11].

Risikofaktoren bei eCCA

Hinsichtlich des eCCA sind insbesondere chronische Entzündungen der Gallengänge als Risikofaktor identifiziert worden. Im Einzelnen zählen hierzu vor allem die primär sklerosierende Cholangitis, sowie Strikturen der Gallenwege bei Gallenwegszysten und dem Caroli-Syndrom [11, 23].

Risikofaktoren bei GBC

Das wichtigste Risiko für GBC stellen Gallenblasensteine dar, insbesondere bei einer Steingröße von > 3 cm [11]. Es wird vermutet, dass Gallensteine die Schleimhaut chronisch reizen und zu Entzündungen beitragen, sodass präneoplastische Läsionen entstehen, welche in

Gallenblasenkarzinomen münden können [24]. Etwa 70–90 % aller Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom weisen Gallensteine auf [11]. Daneben sind wichtige Faktoren die primär sklerosierende Cholangitis, die sog. Porzellangallenblase (Kalzifizierung der Gallenblasenwand), Gallenblasenpolypen und Adipositas [11, 25]. Darüber hinaus sind chronische Infektionen mit Salmonellen (z. B. *S. typhi* und *S. paratyphie*), sowie mit *Helicobacter* (*H. pylori* und *H. bilis*) mit GBC assoziiert [11, 25].

Risikofaktoren bei AVC

Als Risikofaktor für die Ausbildung eines AVC ist die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) bekannt [11]. Bei 50–90 % der Patienten mit FAP treten Adenome im Duodenum bzw. der Ampulle auf, wobei das Risiko einer malignen Entartung im Vergleich zur Normalbevölkerung um den Faktor 200 erhöht ist [11]. Entsprechend beträgt das Lebenszeitrisko eines Patienten mit FAP, an einem periampullären Karzinom zu erkranken, 12 % [11].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Median erkranken Männer mit 73 Jahren und Frauen mit 76 Jahren [11]. Allgemein betrachtet steigt die Inzidenz von BTC mit zunehmendem Lebensalter an, wobei es keine wesentlichen Unterscheidungen der Altersverteilung nach Lokalisation gibt [11].

Während CCA und AVC häufiger bei Männern auftreten, ist die Inzidenz des GBC bei Frauen höher [26]. Die deutlich erhöhte Inzidenz des GBC bei Frauen gegenüber Männern wird u. a. mit einer vermehrten Gallenblasensteinbildung bei Frauen in Verbindung gebracht [25]. Es ist bekannt, dass das Hormon Östrogen die Sättigung von Cholesterin in der Galle erhöht, was eine Gallensteinbildung begünstigt [25]. Gallensteine wiederum sind mit einem relativen Risiko (RR) von 4,9 ein bekannter Risikofaktor für GBC [25].

Klinische Präsentation

Diagnostik

Bildgebende Verfahren

Die nationalen Leitlinien der DGHO und der AWMF, sowie der internationalen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) empfehlen bei der Initialdiagnostik bildgebende Verfahren (siehe Abbildung 3-2). Hierunter fallen die abdominale Sonographie, und eine abdominale Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) [11, 12, 27]. Hierbei kommt die Sonographie vor allem bei der initialen Einschätzung bei Verdacht auf ein BTC, beispielsweise bei erhöhten Leberwerten, zum Einsatz und stellt damit häufig das primäre Diagnoseverfahren dar [27]. Die kontrastverstärkte CT ermöglicht es, den Grad der biliären Obstruktion, der Kapselrektion und der hepatischen Atrophie zu erkennen [27]. Weiterhin kann eine dynamische CT-Untersuchung dabei unterstützen, ein iCCA von einem hepatozellulären Karzinom, einer Differenzialdiagnose des iCCA, zu unterscheiden [27]. Die MRT gilt allerdings aufgrund ihres überlegenen Weichteilkontrasts gegenüber der kontrastverstärkten CT als bildgebendes

Verfahren der Wahl für die Diagnose und das Staging von CCA, da die Ausbreitung des Tumors entlang der Gallengänge besser erkennbar ist [27].

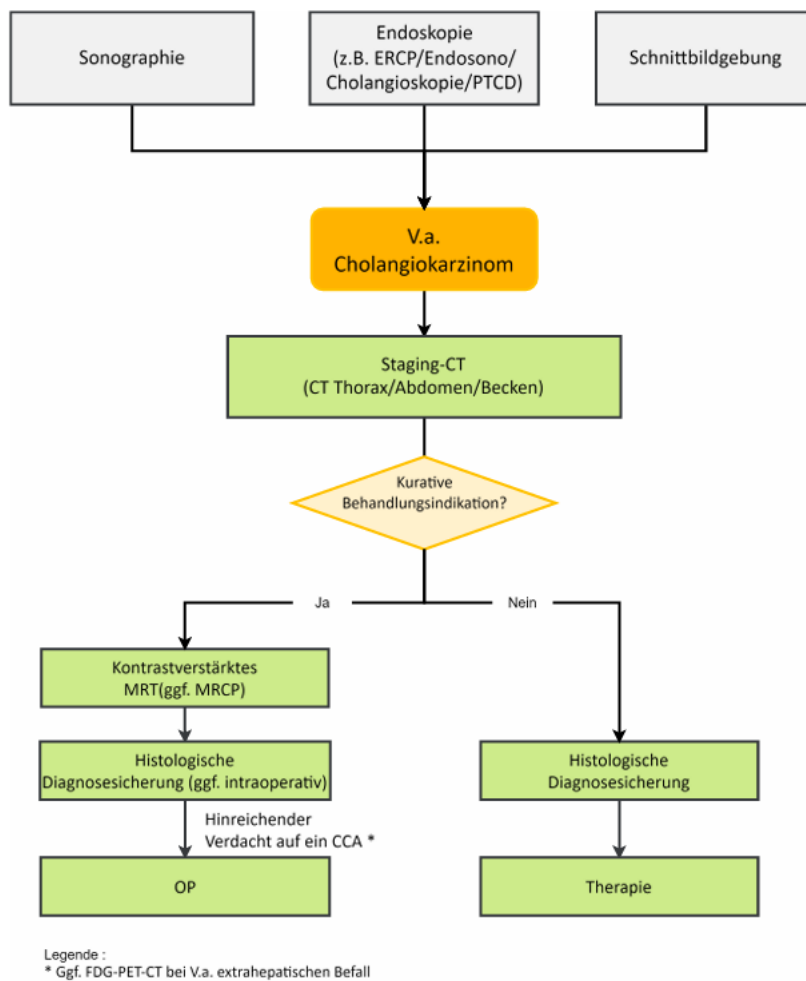


Abbildung 3-2: Diagnosealgorithmus nach der S3-Leitlinie der AWMF

Abkürzungen: CT = Computertomographie; ERCP = Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie; FDG-PET-CT = Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomografie; MRCP = Magnetresonanztomographie-Cholangiographie; MRT = Magnetresonanztomographie; OP = Operation; PTCD = Perkutane transhepatische Cholangiodrainage

Quelle: S3-Leitlinie der AWMF [27]

Biopsie des Tumorgewebes

Zu den invasiven Maßnahmen zählen verschiedene Biopsietechniken, mit welchen eine histopathologische Sicherung der Diagnose und die Klärung des Ausbreitungsmusters gewährleistet werden kann [11]. Einerseits kann eine endoskopische retrograde Cholangiographie eingesetzt werden, um mittels Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie eine Gewebeprobe zu entnehmen [11]. Andererseits kann eine endoskopische Ultraschall-geführte Feinnadelaspirationszytologie zur Gewebeentnahme herangezogen werden [11]. Beide Techniken sollten jedoch nur bei Patienten mit nicht eindeutigem Befund oder solchen mit

Cholestase und Cholangitis und einer dadurch erforderlichen Dekompression der Gallenwege durchgeführt werden [11].

Molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes

Mittels der biopsierten Gewebeprobe kann im Anschluss ein Screening auf verschiedene genetische Alterationen durchgeführt werden, welche in bis zu 50 % der BTC-Patienten vorliegen [11]. In der DGHO-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass eine frühzeitige Analyse genetischer Alterationen ein optimales Management ermöglicht [11]. Während die S3-Leitlinie der AWMF eine molekulare Charakterisierung des Tumors spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie empfiehlt, sieht die ESMO-Leitlinie eine molekulare Charakterisierung vor oder während der Erstlinientherapie vor [12, 27]. Für einige der genetischen Alterationen sind bereits molekular zielgerichtete Therapieoptionen zugelassen oder es werden solche in klinischen Studien untersucht [11]. Die Bestimmung des HER2-Status für die zielgerichtete Behandlung mit Zanidatamab, der Behandlung von „Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“, ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

Bestimmung des HER2-Status

Der HER2-Status wird üblicherweise durch ein zweistufiges Verfahren bestimmt. Zuerst wird ein immunhistochemischer (IHC) Test durchgeführt, um die Expression von HER2 auf der Zelloberfläche des Tumorgewebes zu analysieren (siehe Abbildung 3-3). Ein positiver Test färbt die Tumorzellen an. Das Resultat der Färbungsintensität wird auf einer Skala von 0 bis 3+ angegeben: 0/1+ ist HER2-negativ, während 3+ HER2-positiv ist [21]. Ein Ergebnis von 2+ ist nicht eindeutig und benötigt eine weiterführende molekulare Untersuchung – eine in-situ-Hybridisierung, um eine Amplifikation des HER2-Gens (*ERBB2*, Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2) zu überprüfen [21]. Eine derartige *HER2*-Genamplifikation führt zur Klassifizierung des Tumors als HER2-positiv [21]. In das vorliegende Anwendungsgebiet von Zanidatamab fallen ausschließlich eindeutig HER2-positive BTC-Patienten gemäß IHC 3+-Nachweis [1].

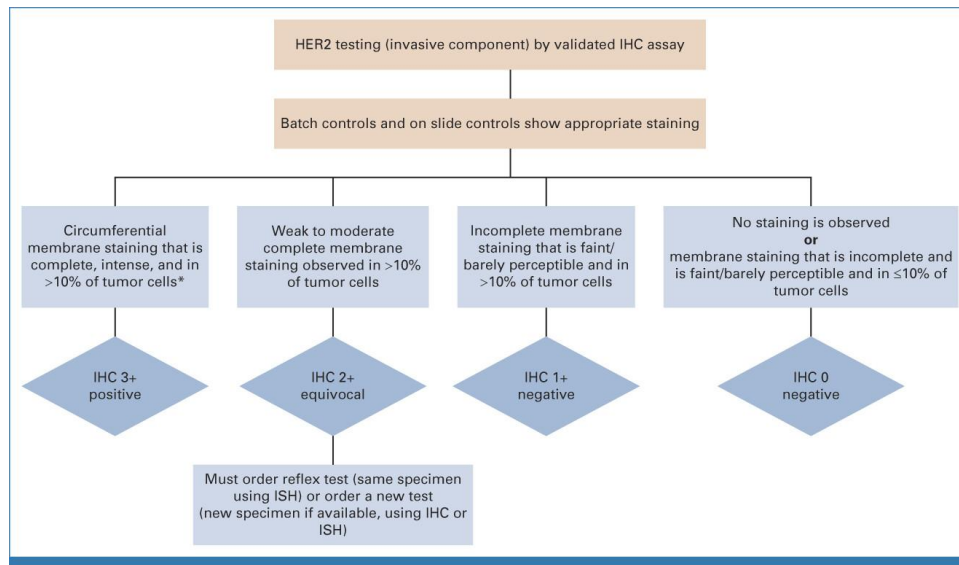


Abbildung 3-3: Algorithmus zur Bewertung der HER2-Proteinexpression mittels IHC-Assay

Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; ISH = In situ-Hybridisierung

Quelle: Adaptiert von Wolff et al., 2023 [21]

Klassifikation

BTC werden zunächst grundsätzlich nach ihrer Lokalisation klassifiziert, was sich auch in der Kodierung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10, German Modification (ICD-10 GM) widerspiegelt [28]:

- **C22.-:** Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
 - C22.1: Intrahepatisches Gallengangkarzinom
 - C22.7: (Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber)
 - C22.9: (Leber, nicht näher bezeichnet)
- **C23:** Bösartige Neubildung der Gallenblase
- **C24.-:** Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege
 - C24.0: Extrahepatischer Gallengang
 - C24.1: Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]
 - C24.8: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend
 - C24.9: Gallenwege, nicht näher bezeichnet

Ebenfalls wird eine Klassifikation nach den Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Kriterien nach der Union for International Cancer Control (UICC) / American Joint Committee on Cancer vorgenommen. Die achte Auflage stellt die aktuelle Version dar [11]. Die einzelnen BTC-Subtypen nach Lokalisation werden anhand ihrer Größe und des Ausmaßes der Invasion ihres Primärtumors (T), des metastatischen Lymphknotenbefalls (N) und der Präsenz von Fernmetastasen (M) klassifiziert [11]. Für alle Lokalisationen bestehen eigene Klassifikationen nach TNM, welche in Tabelle 3-1 abgebildet sind.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der biliären Karzinome

Klassifikation	Tumor
iCCA	
T	Primärtumor
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Perihiläres CCA (Subtyp des eCCA)	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Distales CCA (Subtyp des eCCA)	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 6-12 mm
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs > 12 mm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
GBC	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z.B. Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge
T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

AVC	
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor begrenzt auf Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) oder Oddi-Sphincter
T1b	Tumor infiltrierte jenseits des Oddi-Sphincter (perisphinkterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenum
T2	Tumor infiltrierte in die Muscularis propria des Duodenum
T3a	Tumor infiltrierte in Pankreas $\leq 0,5$ cm
T3b	Tumor infiltrierte in Pankreas $\geq 0,5$ cm oder infiltrierte das peripankreatische Weichgewebe ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der A. mes. sup.
T4	Tumor mit Beteiligung der Gefäßwände des Truncus coeliacus oder der A. mes. sup. oder A. hep. communis
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Abkürzungen: AVC = Karzinom der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Ampulla of Vater carcinoma); dCCA: distales Cholangiokarzinom; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom; M = Fernmetastase; N = Regionärer Lymphknotenbefall; pCCA: perihiläres Choalangiokarzinom; T = Primärtumor Quelle: Sinn et al., 2024 [11]	

Weiterhin wird ein Staging nach den Kriterien der UICC vorgenommen. Dieses Staging leitet sich aus den Angaben gemäß TNM-Klassifikation ab und wird bei BTC anhand der Stadien I–IV vorgenommen [11]. Stadium I beschreibt hierbei einen nicht-invasiven Tumor ohne regionäre Metastasen oder Fernmetastasen, während das Stadium IV das weitestmöglich fortgeschrittene Stadium, meist mit Metastasen, darstellt (siehe Tabelle 3-2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Zanidatamab sind nur Patienten in den Stadien III und IV relevant, da diese die Population von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem BTC abdecken [26].

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung nach UICC der biliären Karzinome

Stadium	T	N	M
iCCA			
I	T1	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0

Stadium	T	N	M
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
Perihiläres CCA (Subtyp des eCCA)			
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
IVa	Jedes T	N2	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1
Distales CCA (Subtyp des eCCA)			
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
IIIb	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
GBC			
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T	N0, N1	M0
IVb	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
AVC			
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b, T2	N0	M0
IIa	T3a	N0	M0
IIb	T3b	N0	M0
IIIa	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
IIIb	Jedes T	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Stadium	T	N	M
Die Stadien III und IV fallen unter das Anwendungsgebiet von Zanidatamab bezüglich des lokal fortgeschrittenen und metastasierten biliären Karzinoms. Die Stadien I und II (grau) sind nicht durch das Anwendungsgebiet von Zanidatamab abgedeckt.			
Abkürzungen: AVC = Karzinom der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Ampulla of Vater carcinoma); dCCA: distales Cholangiokarzinom; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom; M = Fernmetastase; N = Regionärer Lymphknotenbefall; pCCA = perihiläres Choalangiokarzinom; T = Primärtumor; UICC = Union for International Cancer Control			
Quelle: [11]			

Prognose

Die Prognose der BTC-Patienten ist über alle Subtypen hinweg ungünstig, wobei sich dennoch Unterschiede anhand der Lokalisationen, der Stadien und des molekularen Profils erkennen lassen [11, 16, 27]. Grundsätzlich ergibt sich mit einer Diagnose in frühen Stadien eine bessere Prognose als im späten Stadium [11, 27]. Eine Diagnose in einem frühen Stadium ist jedoch nur bei einer Minderheit der Patienten möglich, da das BTC typischerweise lange symptomlos bleibt und entsprechend spät diagnostiziert wird (siehe Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5) [11, 29, 30].

Die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) der Jahre 2021 bis 2023 zeigen beim Diagnosecode C22 (Leberkrebs und iCCA), dass 57 % (Männer) bzw. 62 % (Frauen) der Fälle in Stadium III/IV diagnostiziert werden [29]. Der Anteil der Diagnosen in den Stadien III/IV ist bei den Codes C23 und C24 (GBC, eCCA und AVC) noch höher: Männer werden zu 64 % in den Stadien III/IV diagnostiziert, bei Frauen sind es 71 % [29].

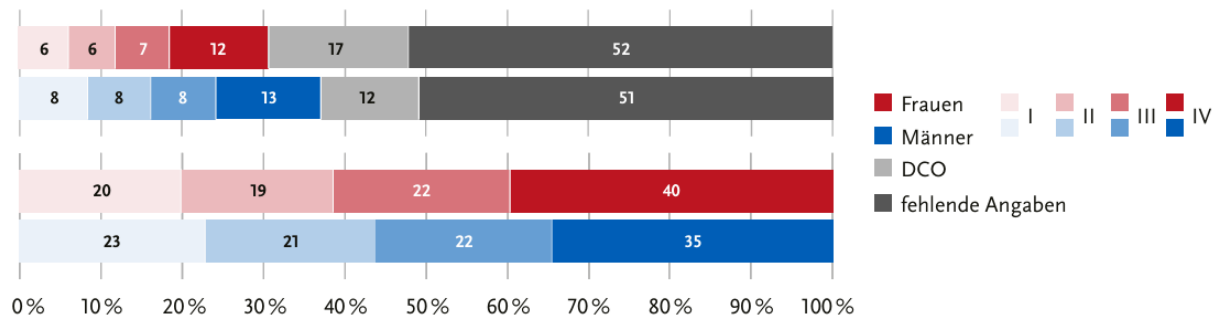


Abbildung 3-4: Verteilung der UICC-Stadien für die ICD-10-Diagnosen C22 in Deutschland (2019–2020), getrennt nach Geschlecht

Oben abgebildet sind Werte inklusive fehlender Angaben und Death Certificate only (DCO)-Fälle, unten sind ausschließlich gültige Werte abgebildet.

Quelle: RKI [29]

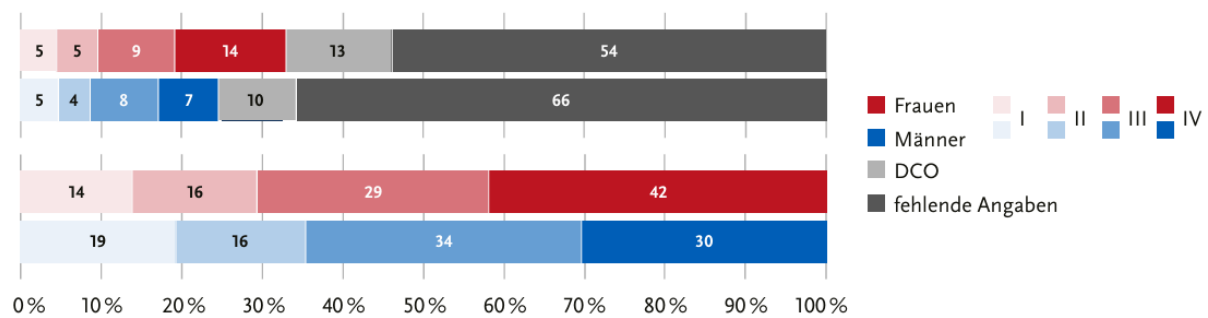


Abbildung 3-5: Verteilung der UICC-Stadien für die ICD-10-Diagnosen C23 - C24.1 in Deutschland (2021–2023), getrennt nach Geschlecht

Oben abgebildet sind Werte inklusive fehlender Angaben und Death Certificate only (DCO)-Fälle, unten sind ausschließlich gültige Werte abgebildet.

Quelle: RKI [29]

Die relative 5-Jahresüberlebensrate für GBC, eCCA und AVC (Abbildung 3-7) beträgt in Stadium III 24 % (Männer & Frauen), in Stadium IV beträgt sie 6 % (Männer) bzw. 3 % (Frauen). Für den ICD-10 Code C22, welcher auch das iCCA umfasst (Abbildung 3-6), beträgt die 5-Jahresüberlebensrate in Stadium III 13 % (Männer) bzw. 12 % (Frauen) und in Stadium IV 4 % (Männer) bzw. 8 % (Frauen) [29]. Durch die späten Diagnosen verbleiben für einen Großteil der Patienten nur palliative Therapieoptionen.

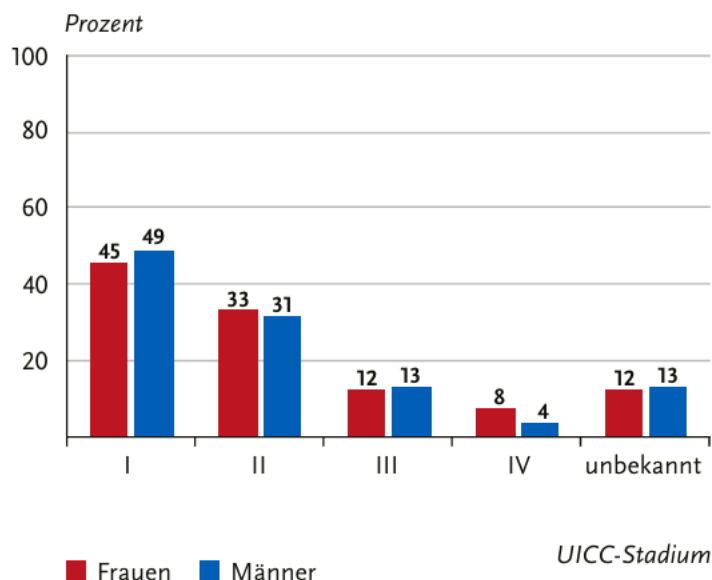


Abbildung 3-6: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2021–2023

Abkürzung: UICC = Union for International Cancer Control

Quelle: RKI [29]

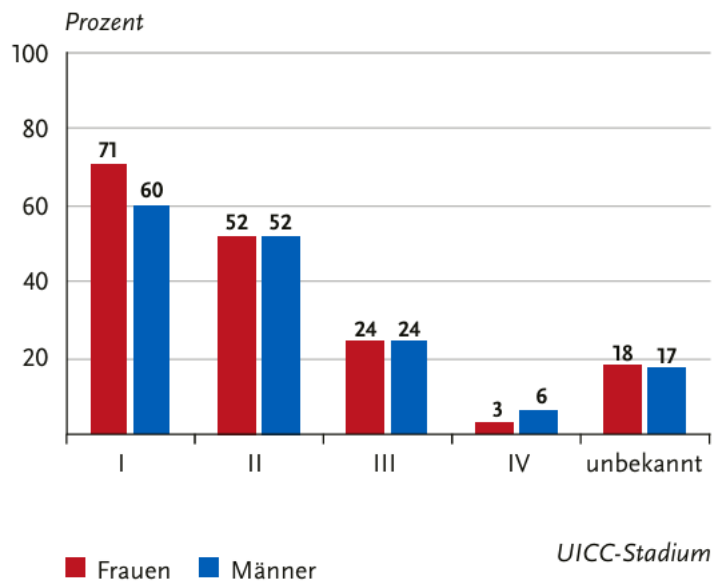


Abbildung 3-7: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM)

Abkürzung: UICC = Union for International Cancer Control

Quelle: RKI [29]

Insgesamt ist die Prognose für BTC-Patienten aufgrund der Aggressivität der Tumore und der meist späten Diagnose sehr schlecht: Die derzeitigen 5-Jahres-Überlebensraten betragen < 5 % für Patienten mit nicht resezierbaren und < 40 % für Patienten mit resezierbaren Tumoren [26, 30]. Die meisten Patienten (ca. 65 %) befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem so weit fortgeschrittenen Stadium, dass entweder bereits Metastasen vorliegen oder der Tumor nicht mehr resezierbar ist [26]. Darüber hinaus entwickeln 49–64 % aller Patienten, welche sich einer potenziell kurativen Operation unterziehen, Rezidive [31]. In der Folge werden die meisten der BTC-Patienten schlussendlich palliativ behandelt [32].

Anhand der in der DGHO-Leitlinie präsentierten relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lässt sich darstellen, wie ungünstig die Prognose von Patienten mit den verschiedenen Entitäten ist (siehe Abbildung 3-8) [11]. Patienten mit iCCA weisen eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10 % auf, während Patienten mit eCCA und GBC eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % haben [11]. Anschließend ändern sich die relativen Überlebensraten nach 10 Jahren nur noch geringfügig: mit iCCA liegt sie bei knapp unter 10 %, mit eCCA oder GBC liegt sie bei knapp unter 20 % [11]. Im Median sterben Patienten ungefähr ein Jahr nach ihrer BTC-Diagnose [11]. 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) [33].

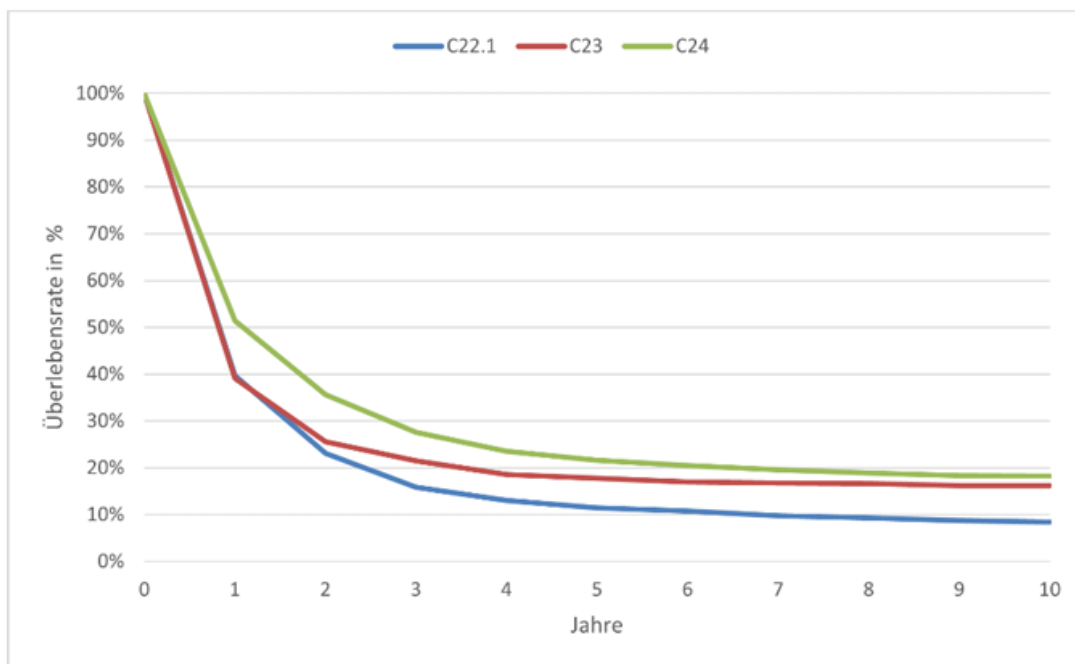


Abbildung 3-8: Relative Überlebensraten in Deutschland bis 10 Jahre nach Erstdiagnose biliärer Karzinome, nach Lokalisation

C22.1: Intrahepatisches Cholangiokarzinom; C23: Gallenblasenkarzinom; C24: Extrahepatisches Cholangiokarzinom

Quelle: DGHO-Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [11]

Daten des RKI aus den Jahren 2021 bis 2023 zufolge weisen Männer und Frauen mit GBC eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 20 % auf (siehe Abbildung 3-9) [29]. Beim eCCA betragen die 5-Jahres-Überlebensraten 15 % (Männer) und 13 % (Frauen) [29]. Bei AVC ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von 37 % (Männer) und 40 % (Frauen) etwas besser als bei anderen BTC-Entitäten, jedoch immer noch ungünstig [29].

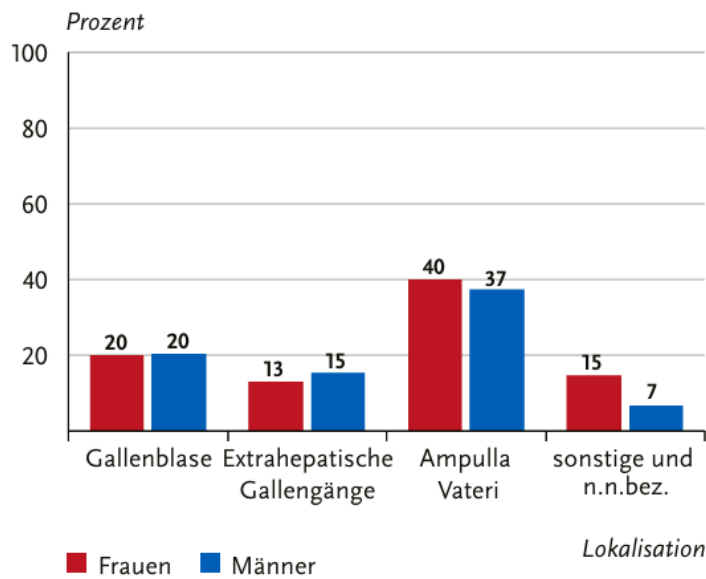


Abbildung 3-9: Relatives 5-Jahres-Überleben nach Lokalisation und Geschlecht, ICD-10 C23 – C24, Deutschland 2021–2023

Abkürzung: n. n. bez. = nicht näher bezeichnete

Quelle: RKI [29]

Prognose für HER2-positive BTC-Patienten

Die bereits grundsätzlich schlechte Prognose für BTC-Patienten entwickelt sich mit einem HER2-positivem Nachweis noch ungünstiger. HER2-Überexpressionen sind mit einem aggressiveren Phänotyp der Tumoren verbunden, der sich durch eine erhöhte Metastasierungsrate und ein späteres Tumorstadium bei Diagnose auszeichnet [16]. Dies schlägt sich nach einer retrospektiven Studie auch im Trend einer ungünstigeren Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem BTC gegenüber Patienten mit HER2-negativem BTC nieder (Gesamtüberleben: 13,7 vs. 17,1 Monate, p : 0.084, HR: 1,246; 95 %-KI: 0,97; 1,60) [17]. Auch in anderen Indikationen, wie beispielsweise Brustkrebs, ist bekannt, dass HER2-Positivität mit einer verschlechterten Prognose verbunden war, bevor HER2-gerichtete Therapien zur Behandlung zur Verfügung standen [34]. Durch die Anwendung von HER2-gerichteten Therapien konnte die Prognose auch in diesen anderen onkologischen Indikationen an die Prognose von HER2-negativen Patienten angeglichen werden [34]. Mit Zanidatamab ist nun erstmalig auch eine zielgerichtete Therapie von HER2-positivem (IHC 3+) BTC möglich.

Symptome

BTC, insbesondere das iCCA, ist in früheren Stadien generell asymptomatisch, was häufig zu einer späten Diagnose in einem weit fortgeschrittenen Stadium führt [2, 11, 30]. Zumeist treten die Symptome erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und/oder beim Vorliegen von Metastasen auf. Zu diesem späten Zeitpunkt präsentieren sich BTC-Patienten oftmals mit folgenden Symptomen [2, 11, 30]:

- Ikterus (Gelbsucht)
- Abdominalschmerzen (häufig rechtsseitig)
- Pruritus (Juckreiz)
- Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Aszites
- Fatigue
- Nächtliche Schweißausbrüche

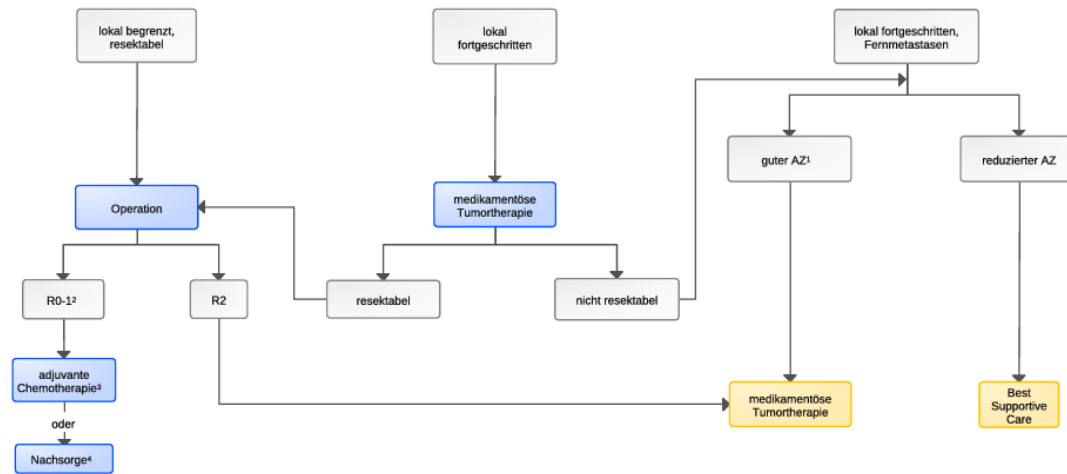
Auch eine tastbare Raumforderung im rechten Oberbauch in Form einer vergrößerten Gallenblase, das sog. Courvoisier-Zeichen, kann beim Patienten auftreten [11, 30].

Therapie

Erstlinientherapien

Aktuell stellt die chirurgische Entfernung des vollständigen Tumorgewebes (R0-Resektion) die einzige kurativ intendierte Behandlungsoption von BTC-Patienten dar (siehe Abbildung 3-10) [11]. Es wird von der DGHO-Leitlinie und der AWMF-Leitlinie empfohlen, nach der Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin über 6 Monate anzubieten [11, 12, 27]. In geeigneten Fällen kann eine neoadjuvante Chemotherapie dazu führen, dass irresektable oder grenzwertig resektable Tumoren sekundär resektabel behandelt werden können [11]. Bei knapp zwei Drittel aller Patienten (65 %) ist eine R0-Resektion nicht möglich, sodass rein palliative Therapieoptionen verbleiben [26]. Darüber hinaus rezidivieren die Tumore in 49–64 % der Fälle nach einer chirurgischen Entfernung, insbesondere bei iCCA, sodass das Ziel einer Kuration in den meisten Fällen nicht erreicht werden kann [31].

Patienten, die einen inoperablen Tumor oder eine fortgeschrittene Erkrankung in Form von Fernmetastasen (Stadium IV) aufweisen, werden gemäß den aktuellen Leitlinien palliativ behandelt [11, 12, 27]. In Abhängigkeit vom Gesundheitszustand empfehlen Leitlinien der AMWF, DGHO und ESMO eine Chemotherapiekombination aus Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor (Durvalumab oder Pembrolizumab) [11, 12, 27]. Das mediane Gesamtüberleben (OS, Overall Survival) mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin beträgt 12 Monate (95 %-KI: 8,3; 16,7) [35]. Alternativ empfehlen die AWMF-Leitlinie und die ESMO-Leitlinie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand eine Monotherapie mit Gemcitabin [12, 27].



Legende:

■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ AZ – Allgemeinzustand;

² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors;

³ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28],
[Link zu https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final];

⁴ Nachsorge - bei Kontraindikationen gegen adjuvante Chemotherapie

Abbildung 3-10: Algorithmus für die Primärtherapie des BTC.

Quelle: DGHO-Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [11]

Zweitlinientherapien

Im Falle einer Unverträglichkeit oder eines Versagens der Erstlinientherapie soll den Patienten gemäß ihrem Gesundheitszustand eine adäquate Therapie angeboten werden [11, 27, 36]. Therapiealgorithmen der DGHO-Leitlinie und AWMF-Leitlinie sind in Abbildung 3-11 und Abbildung 3-12 dargestellt. Die Therapieentscheidung wird anhand des Allgemeinzustands, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischen Komorbidität und der Patientenpräferenz getroffen [27].

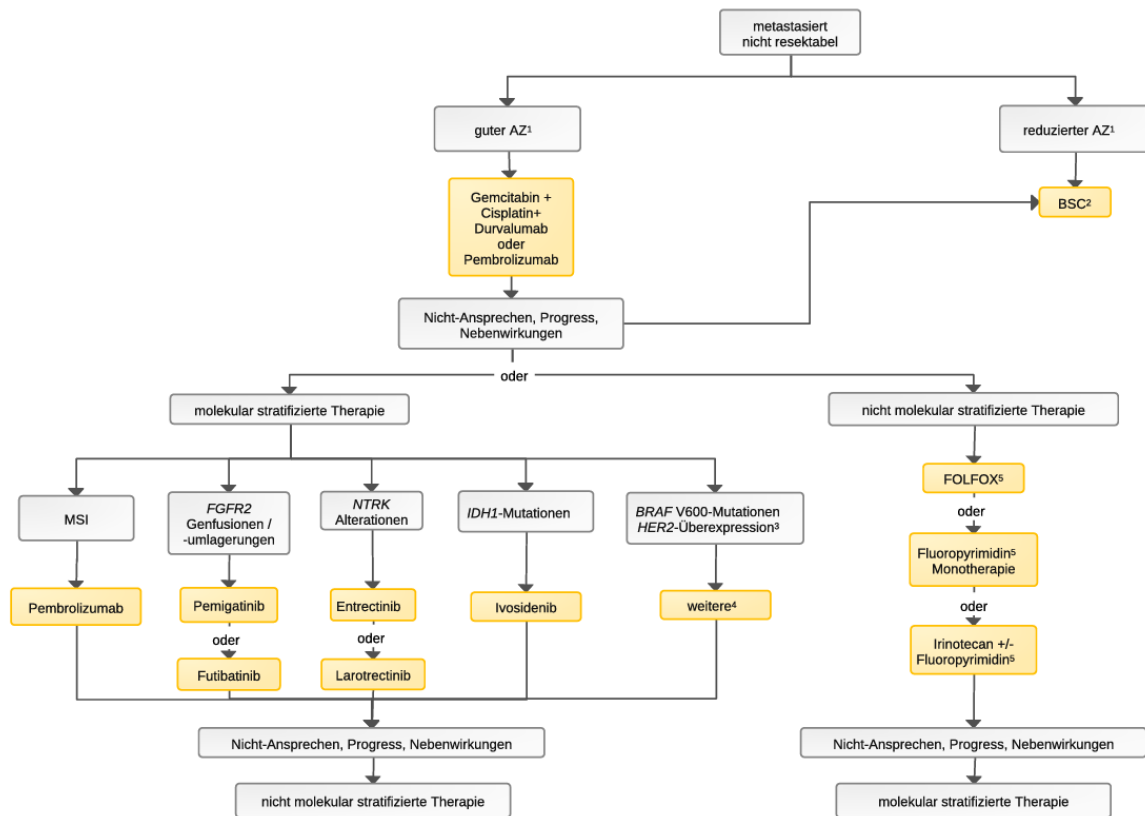


Abbildung 3-11: Therapiealgorithmus im Stadium IV von biliären Karzinomen nach DGHO-Leitlinie

¹ AZ = Allgemeinzustand

² BSC = Best Supportive Care

³ für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU

⁴ Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen – Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe Kapitel 6.1.2.1.4.5

⁵ vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden, [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final]

⁶ wenn keine bzw. länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie

Abkürzungen: FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; FOLFOX = Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IDH1 = Isocitrat-Dehydrogenase 1; MSI = Mikrosatelliteninstabilität

Quelle: DGHO-Leitlinie „Biliäre Karzinome“ [11]

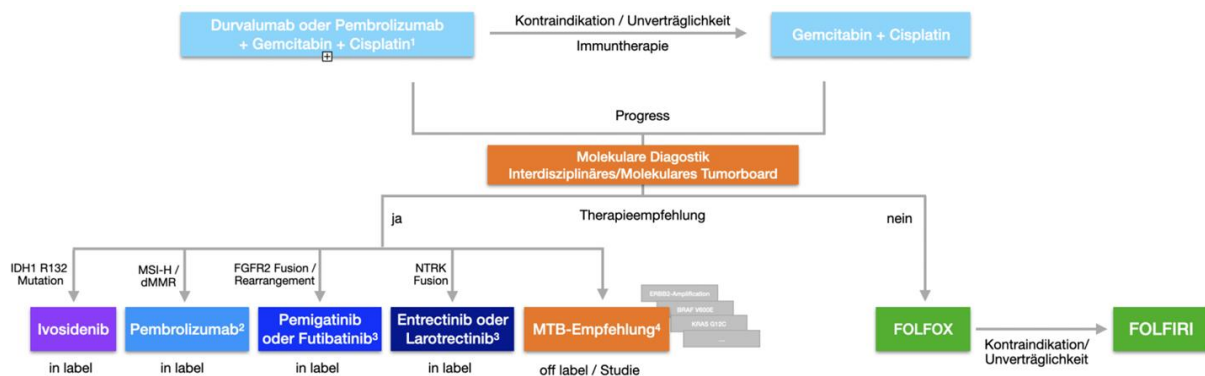


Abbildung 3-12: Therapiealgorithmus von biliären Karzinomen nach S3-Leitlinie der AWMF

¹ Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Erstlinientherapie

² Immuntherapie-naive Patienten mit MSI-H/dMMR Tumoren ohne Durvalumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie

³ Zulassung für diese Indikation besteht für beide Substanzen

⁴ Nach Vorstellung in einem interdisziplinären Molekularen-/Tumorboard

Abkürzungen: dMMR = defiziente Mismatch-Reparatur; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; FOLFIRI = Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX = Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IDH1 = Isocitrat-Dehydrogenase 1; MTB = Molekulares Tumorboard; NTRK = Neurotrophe Tyrosinkinase; MSI = Mikrosatelliteninstabilität

Quelle: S3-Leitlinie der AWMF [27]

Nicht molekular stratifizierte Therapie

Falls für den Patienten keine molekularstratifizierte Therapie in Frage kommt, wird aktuell das chemotherapeutische Kombinationsregime FOLFOX von den nationalen Leitlinien und der ESMO-Leitlinie als Therapiestandard empfohlen [11, 27, 36]. Diese Therapieempfehlung basiert auf den Ergebnissen der ABC-06-Studie, in der FOLFOX + aktive Symptomkontrolle (ASC) gegenüber ASC eine statistisch signifikante, geringfügige Verbesserung des medianen OS mit 6,2 (95 %-KI: 5,4; 7,6) vs. 5,3 (95 %-KI: 4,1; 5,8) Monaten (HR: 0,69; p: 0,031) zeigen konnte [33]. Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebensrate unter FOLFOX-Therapie betrug jeweils 50,6 % (95 %-KI: 39,3; 60,9) und 25,9 % (95 %-KI: 17,0; 35,8) vs. ASC mit 35,5 % (95 %-KI: 25,2; 46,0) und 11,4 % (95 %-KI: 5,6; 19,5). FOLFOX ist aktuell nicht für die Behandlung von BTC zugelassen und wird gerade im Auftrag des G-BA von der Expertengruppe Off-Label bezüglich dessen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse untersucht [11, 27, 37].

Molekular stratifizierte Therapie

Nach einer gezielten molekularpathologischen Testung kann bei Vorliegen von genetischen Alterationen mit zielgerichteten Therapien behandelt werden. Für HER2-positive (IHC 3+) BTC-Patienten stand vor der Zulassung von Zanidatamab keine zugelassene, zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Für die Wirksamkeit von weiteren HER2-gerichteten Therapien existiert im vorliegenden Anwendungsgebiet keine ausreichende Evidenz und sie werden im deutschen Versorgungskontext nicht regelhaft eingesetzt [11]. Zanidatamab stellt den ersten bispezifischen anti-HER2-Antikörper mit einer Zulassung zur Behandlung des HER2-positiven

(IHC 3+) BTC dar. Die ESMO-Leitlinie hat bereits eine Empfehlung für den Einsatz von Zanidatamab bei HER2-positiven Patienten ausgesprochen [36].

Bei Präsenz von anderen molekularen Alterationen stehen die folgenden zugelassenen und wirksamen Therapien zur Verfügung:

- FGFR2-Fusion/-Rearrangement: Pemigatinib oder Futibatinib
- IDH1-Mutationen: Ivosidenib
- dMMR, MSI-H: Pembrolizumab (nur bei Immuntherapie-naiven Patienten)
- NTRK-Fusion: Entrectinib oder Larotrectinib

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, mittels Off-label-Use folgende Wirkstoffe einzusetzen:

- BRAF V600E-Mutation: Dabrafenib-Trametinib

Es liegt kein Hinweis vor, dass ein gleichzeitiges Auftreten der jeweiligen genomischen Alterationen zu erwarten ist. Verschiedene Studien zeigten, dass bei BTC-Patienten mit HER2-Expression nicht gleichzeitig eine FGFR2-Fusion oder -Rearrangement oder IDH1-Mutation auftrat [38-40]. Daher kommen die Therapieoptionen der anderen molekularen Alterationen nicht für Patienten mit HER2-positiven (IHC 3+) BTC in Frage. Mit Zanidatamab steht nun erstmals für diese Patientenpopulation eine zugelassene, hochwirksame zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Charakterisierung der Zielpopulation

Zanidatamab wird bei Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, angewendet [1].

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes beinhaltet Patienten mit einem spezifischen molekularen, aggressiven Subtyp der BTC (inkl. CCA, GBC, AVC), der durch eine Überexpression des HER2-Proteins auf der Zelloberfläche charakterisiert ist. Der Nachweis der HER-2-Überexpression erfolgt dabei durch eine standardisierte immunhistochemische Untersuchung (IHC 3+). Die Patienten der Zielpopulation befinden sich im fortgeschrittenen 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. Die Therapieoptionen der zweiten Linie sind auf Chemotherapien begrenzt [11], da molekulare Alterationen, welche die Zielstrukturen der anderen Therapieoptionen darstellen, i. d. R. nicht gleichzeitig mit einer HER2-Überexpression

auftreten [38-40]. Die Patienten der Zielpopulation weisen somit ein ungünstiges Risikoprofil auf und ihre Therapieoptionen sind nach Versagen der Erstlinientherapie begrenzt.

Mit Zanidatamab steht nun erstmalig eine zugelassene Arzneimitteltherapie für eine zielgerichtete Behandlung von HER2-positiven BTC zur Verfügung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Ungedeckter therapeutischer Bedarf

BTC sind Krebserkrankungen von hoher Mortalität – je nach Lokalisation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 7–40 % [29]. Die Stadien III und IV weisen eine 5-Jahresüberlebensrate von 12–24 % (Stadium III) bzw. 3–8 % (Stadium IV) auf [29].

Zielgerichtete molekulargenetische Therapien gewinnen auch bei BTC immer mehr an Bedeutung, da sie deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielen als Chemotherapien [41]. 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 FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, Pembrolizumab bei dMMR oder MSI-H, Ivosidenib bei IDH1-Mutationen und Entrectinib oder Larotrectinib bei NTRK-Fusion [11, 12, 27].

HER2-Überexpression zählt zu den bekannten molekularen Alterationen, welche auch bei BTC zwischen 3,0–31,3 % vorliegt [19, 20]. Mit einem aggressiven Phänotyp ist die Prognose für HER2-positivem BTC-Patienten ungünstiger als die bereits schlechte Prognose für BTC-Patienten im Allgemeinen [17, 18]. HER2 eignet sich als für zielgerichtete Therapie bei BTC, da bereits von anderen Tumorentitäten bekannt ist, dass die ungünstige Prognose bei HER2-Positivität durch eine zielgerichtete Therapie verbessert wird. Beispielsweise konnte beim HER2-positiven Mammakarzinom durch die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-gerichteten Antikörper, die 5-Jahres-Überlebensrate von HER2-positiven Mammakarzinomen an jene HER2-negativer Mammakarzinome, welche eine günstigere Prognose aufweisen, angeglichen werden (88,3 % vs. 90,4 %, HR: 1,24; p: 0,017) [34].

Für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC stand jedoch bis zur Zulassung von Zanidatamab keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Die einzige Therapiemöglichkeit bestand in einer Zweitlinienchemotherapie mit FOLFOX oder alternativ aus einer Monotherapie (5-FU/LV, Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU/LV oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin [11, 27]. Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit von Zweitlinienchemotherapien für Patienten mit BTC untersucht. Insgesamt weisen die chemotherapeutischen Zweitlinientherapieoptionen bei BTC einen begrenzten Überlebensvorteil mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 10 Monaten auf und gehen teils mit höherer Toxizität einher; die Prognose bleibt daher schlecht [33, 42-45].

Folglich verblieb Patienten im Anwendungsgebiet von Zanidatamab mit FOLFOX ausschließlich eine nicht-molekular stratifizierte Therapie, die das Leben nur geringfügig verlängert [11, 33].

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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs mit Zanidatamab

Zanidatamab ist ein innovativer, bispezifischer Antikörper, der an zwei verschiedene Epitope von benachbarten HER2-Rezeptoren bindet. Dies bewirkt, dass die nachgeschaltete Signalkaskade inhibiert wird und es zu einer Internalisierung des Rezeptor-Wirkstoff-Komplex und einer Hexamerisierung des Zanidatamab-HER2-Rezeptors kommt [46]. Dieser Wirkmechanismus führt zum Absterben der Tumorzellen [46]. Im Vergleich zu den monoklonalen Anti-HER2-Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab, welche nicht für die Behandlung von BTC zugelassen sind, weist Zanidatamab einzigartige und verbesserte Eigenschaften *in vitro* und *in vivo* auf (siehe Modul 2) [46, 47]. Bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem BTC zeigte die Behandlung mit 20 mg/kg Zandidatamab (alle zwei Wochen intravenös verabreicht) in der Phase-II-Studie HERIZON-BTC-01 eine dauerhafte und anhaltende Antitumoraktivität [48]. In Kohorte 1 (n = 80), die Patienten mit HER2-Überexpression (IHC2+ oder IHC 3+) – bestätigt durch in-situ-Hybridisierung – enthielt, lag die bestätigte Gesamtansprechrte (cORR; primärer Endpunkt) bei 41,3 %. Bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC (n = 62) lag die cORR dagegen bei 52 % [mediane Nachbeobachtungsdauer von 21,9 Monaten] [48]. Die mediane Ansprechdauer bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC lag bei 14,9 Monaten [48]. Insgesamt 59 % hatten eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten, und 44 % eine Ansprechdauer von ≥ 12 Monaten [48]. In dieser Population lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) bei 7,2 Monaten, die 12-monatige OS-Rate betrug 65,0 % und die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 18,1 Monate [49]. Die kürzlich publizierte Real-World-Evidence-Studie von Smolenschi et al., 2025 bestätigt die Vorteile der Behandlung mit Zandidatamab bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC [50]. Es konnte eine 75 %-ige Gesamtansprechrte in der Kohorte der

Patienten mit IHC 3+ gezeigt werden. Nach einem Jahr betrug das OS noch 79,1 % (95 %-KI: 53,2 %; 91,6 %), nach zwei Jahren lag das OS bei 73 % (95 %-KI: 46,5 %; 87,9 %) [50].

Zusammengefasst stellt Zanidatamab für Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, eine neue und zielgerichtete Therapieoption dar. Durch die selektive Blockade des HER2-Signals und das Clustern der HER2-Rezeptoren auf der Membranoberfläche kann Zanidatamab die Überlebenszeiten für Patienten in der Zweitlinie auf im Median 18 Monate verlängern (siehe Modul 4). Mit Zanidatamab steht nun erstmals eine Chemotherapie-freie Therapie für HER2-positive (IHC 3+) BTC-Patienten zur Verfügung. Entsprechend sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und für Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 51-53]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 53]. Damit deckt Zanidatamab einen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten für diese prognostisch ungünstige Patientengruppe erheblich.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz des BTC

Zur Prävalenz des BTC liegen keine Daten vor. Da die Patienten in der zweiten Therapielinie im Median eine Überlebensdauer von 6,2 Monaten und damit unter 12 Monaten aufweisen [11, 33], wird nachfolgend die Inzidenz anstatt der Prävalenz verwendet.

Inzidenz des BTC

In Deutschland erhebt das Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI bundesländerübergreifend neu aufgetretene Krebserkrankungen und führt die anonymisierten Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Zur Ermittlung der Inzidenz der Indikation „Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“, werden die folgenden rohen Fallzahlen des RKI verwendet [54]:

- ICD-10 GM Diagnosecodes [28]:
 - iCCA:
 - ICD-10 Diagnosecode C22.1 „Intrahepatisches Gallengangskarzinom“
 - ICD-10 Diagnosecode C22.7 „Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber“
 - ICD-10 C22.9 „Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet“
 - eCCA:
 - ICD-10 Diagnosecode C24.0 „Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang“
 - ICD-10 Diagnosecode C24.8 „Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend“

- ICD-10 Diagnosecode C24.9 „Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet“
- GBC:
 - ICD-10 Diagnosecode C23 „Bösartige Neubildung der Gallenblase“
- AVC:
 - ICD-10 Diagnosecode C24.1 „Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]“
- Aus den Diagnosejahren:
 - iCCA, eCCA, GBC und AVC: 2018–2023 [55], mittels linearer Regression auf das Jahr 2025 hochgerechnet [56]

Zur Berechnung der Inzidenz für die Jahre nach 2023 wird eine lineare Regression verwendet [56].

Inzidenz des iCCA

Zur Bestimmung der Inzidenz des iCCA wurden die Diagnosedaten der ICD-10 Codes C22.1 (intrahepatisches Cholangiokarzinom), C22.7 (sonstige, nicht näher bezeichnete Karzinome der Leber) und C22.9 (Leber, nicht näher bezeichnet), stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich) von den Diagnosejahren 2018 bis 2023 herangezogen [36] und auf das Jahr 2025 hochgerechnet [56]. Die Fallzahlen des Diagnosecodes C22.1 werden dabei als untere Grenze für die Ermittlung der Inzidenzspanne des iCCA verwendet. Die Gesamtanzahl der Fallzahlen aus den Diagnosecodes C22.1, C22.7 und C22.9 wird als Obergrenze verwendet, da das iCCA aufgrund der Heterogenität des Tumors auch unter den unspezifischen Diagnosecodes C22.7 und C22.9 erfasst werden könnte.

Die Daten des Diagnosecodes C22.1 zeigen eine Anzahl an Neuerkrankungen von 1.371 Männern und 1.064 Frauen (Gesamt 2.435) im Jahr 2018 (siehe Abbildung 3-13) [55]. Bis zum Jahr 2025 zeigt sich ein Wachstum der Inzidenz auf eine Anzahl von 1.479 Männern und 1.397 Frauen (Gesamt 2.876) [56]. Dies entspricht einem Gesamtwachstum von 18,12 % von 2018 bis 2025 und einer mittleren jährlichen Zunahme von 2,48 % [56]. Insgesamt sind mit 48,58 % nahezu genauso viele Frauen wie Männer mit 51,42 % betroffen [56]. Die geschätzte Gesamtinzidenz des Diagnosecodes C22.1 i. H. v. 2.876 Fällen im Jahr 2025 wird als Untergrenze für die Berechnung der Inzidenzspanne des iCCA festgelegt.

Unter Einbezug der Maßzahlen der Diagnosecodes C22.7 und C22.9 zusätzlich zu C22.1 ergibt sich eine höhere Fallzahl von 1.984 Männern und 1.450 Frauen, die im Jahr 2018 neu erkrankten. Insgesamt liegt die Fallzahl somit bei 3.434 Neuerkrankungen im Jahr 2018 (siehe Abbildung 3-14) [55]. Im Jahr 2025 zeigt sich eine leichte Abnahme der Neuerkrankungen bei Männern (1.903) und eine Zunahme bei Frauen (1.736). Insgesamt liegt die Fallzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2025 bei 3.639 und zeigt einen 5,97%-igen Anstieg an Neuerkrankungen seit 2018 (siehe Abbildung 3-14) [56]. Das mittlere jährliche Wachstum liegt bei 0,88 % [56]. Insgesamt sind mit 52,29 % kaum mehr Männer betroffen als Frauen mit 47,71 % [56]. Die geschätzte Gesamtinzidenz der Diagnosecodes C22.1, C22.7 und C22.9 i. H. v. 3.639 wird als Obergrenze für die Berechnung der Inzidenzspanne des iCCA festgelegt.

Gesamthaft ergibt sich für das Jahr 2025 eine geschätzte Inzidenzspanne von 2.876–3.639 Patienten mit iCCA (siehe Abbildung 3-15, Tabelle 3-3).

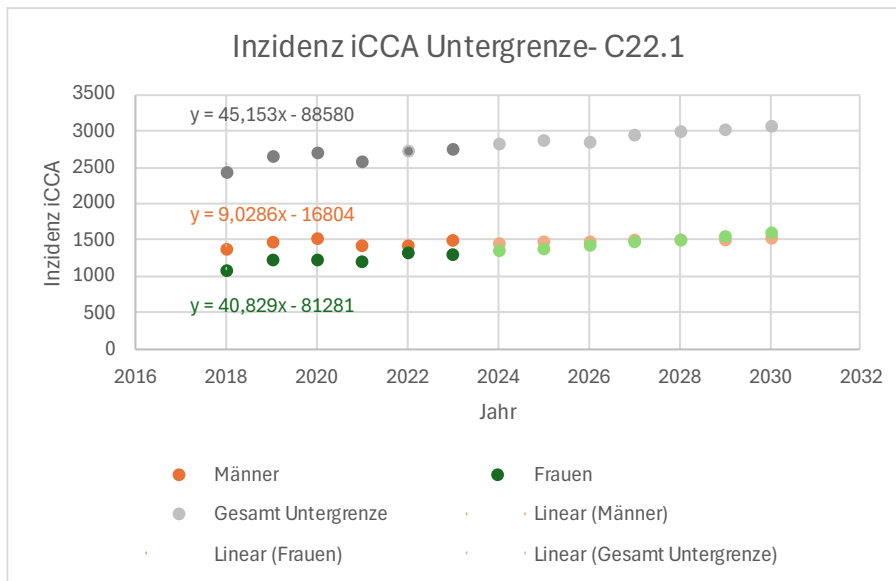


Abbildung 3-13: Fallzahlen des iCCA (C22.1) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.
 Abkürzungen: iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom, RKI = Robert Koch-Institut
 Quelle: [54, 56]

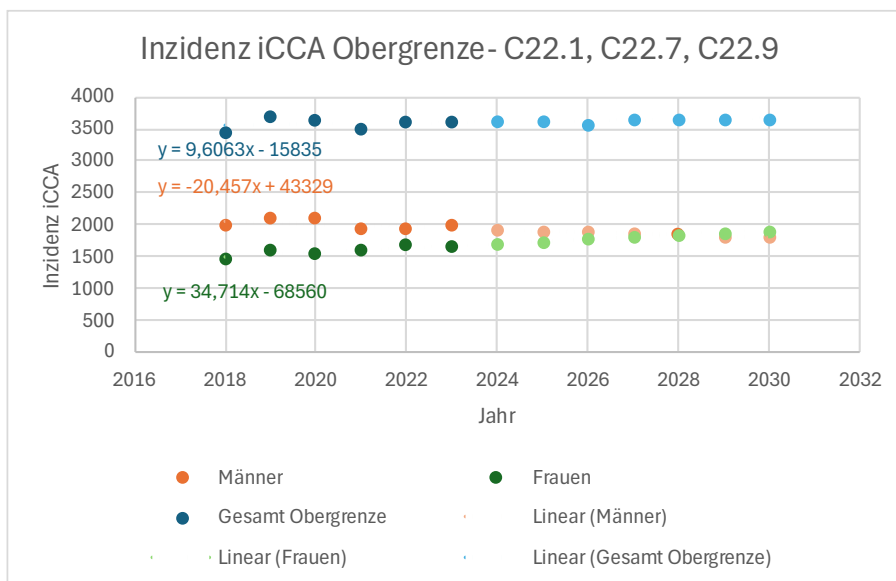


Abbildung 3-14: Fallzahlen des iCCA (C22.1, C22.7, C22.9) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.
 Abkürzungen: iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom, RKI = Robert Koch-Institut
 Quelle: [54, 56]

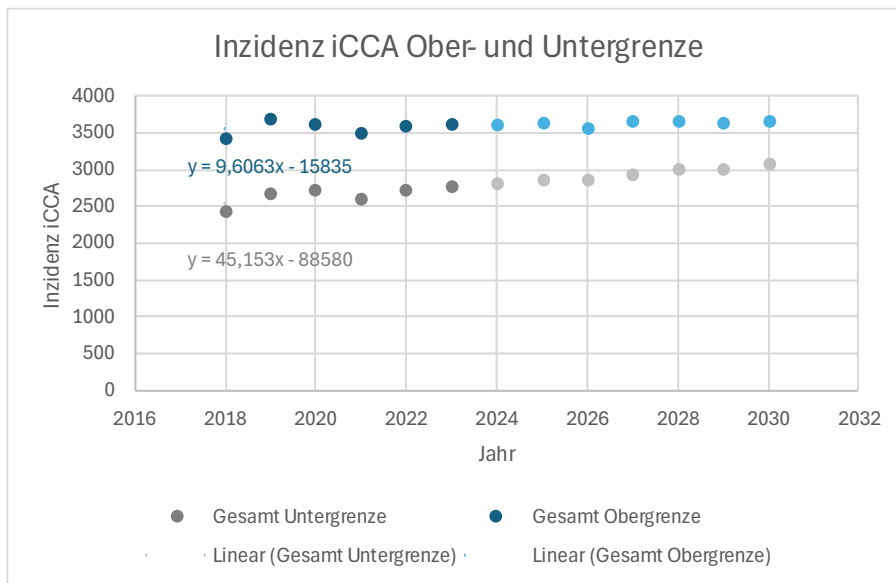


Abbildung 3-15: Fallzahlen der Obergrenze (C22.1, C22.7, C22.9) und der Untergrenze (C22.1) der iCCA zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzungen: iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom

Quelle: [54, 56]

Tabelle 3-3: Fallzahlen des iCCA zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.

Jahr	C22.1			C22.7			C22.9			Gesamt
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	
2018	1.371	1.064	2.435	71	53	124	542	333	875	3.434
2019	1.459	1.206	2.665	96	62	158	534	322	856	3.679
2020	1.500	1.215	2.715	81	65	146	500	267	767	3.628
2021	1.408	1.189	2.597	84	67	151	423	329	752	3.500
2022	1.410	1.321	2.731	95	72	167	429	276	705	3.603
2023	1.482	1.286	2.768	93	72	165	392	280	672	3.605
2024 ^a	1.470	1.356	2.826	98	78	176	356	267	623	3.625
2025 ^a	1.479	1.397	2.876	101	81	182	323	257	580	3.639

^a Vorausberechnung auf Basis der vorherigen Jahre mittels linearer Regression.
Abkürzungen: iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom
 C22.1 = intrahepatisches Cholangiokarzinom, C22.7 = sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber, C22.9 = Leber, nicht näher bezeichnet
Quelle: [54, 56]

Inzidenz des eCCA

Zur Bestimmung der Inzidenz des eCCA wurden die Diagnosedaten der ICD-10 Codes C24.0 (Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang), C24.8 (Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend) und C24.9 (Bösartige Neubildung:

Gallenwege, nicht näher bezeichnet) stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich) von den Diagnosejahren 2018 bis 2023 herangezogen [55] und auf das Jahr 2025 hochgerechnet [56]. Der Diagnosecode C24.0 kodiert spezifisch für bösartige Neubildungen des extrahepatischen Gallengangs und wird als untere Grenze zur Ermittlung der Inzidenz des eCCA verwendet, während die Diagnosecodes C24.8 und C24.9 für bösartige Neubildungen der Gallenwege (mehrere Teilbereiche überlappend und nicht näher bezeichnet) kodieren. Die Gesamtanzahl der Fallzahlen aus den Diagnosecodes C24.0, C24.8 und C24.9 wird als obere Grenze zur Ermittlung der Inzidenz des eCCA verwendet.

Im Jahr 2018 verzeichnen die Daten des Diagnosecode C24.0 eine Anzahl an Neuerkrankungen von 1.251 Männern und 963 Frauen (Gesamt 2.214) (siehe Abbildung 3-16) [55]. Die Anzahl der Neuerkrankungen zeigt einen rückläufigen Trend von -5,08 % von 2018 bis 2025 und einer durchschnittlichen jährlichen Änderung an Neuerkrankungen von -0,69 % [56]. Im Jahr 2025 ergibt sich eine Fallzahl von 1.235 Neuerkrankungen bei Männern und 867 neuerkrankten Frauen (siehe Abbildung 3-16) [56]. Insgesamt ergibt sich daraus eine Gesamtanzahl von 2.102 Neuerkrankungen für das Jahr 2025 [56]. Frauen erkranken seltener an eCCA als Männer (41,23 % vs. 58,77 %) [56]. Die geschätzte Gesamtinzidenz des Diagnosecodes C24.0 i. H. v. 2.102 Fällen wird als Untergrenze für die Berechnung der Inzidenzspanne des eCCA festgelegt.

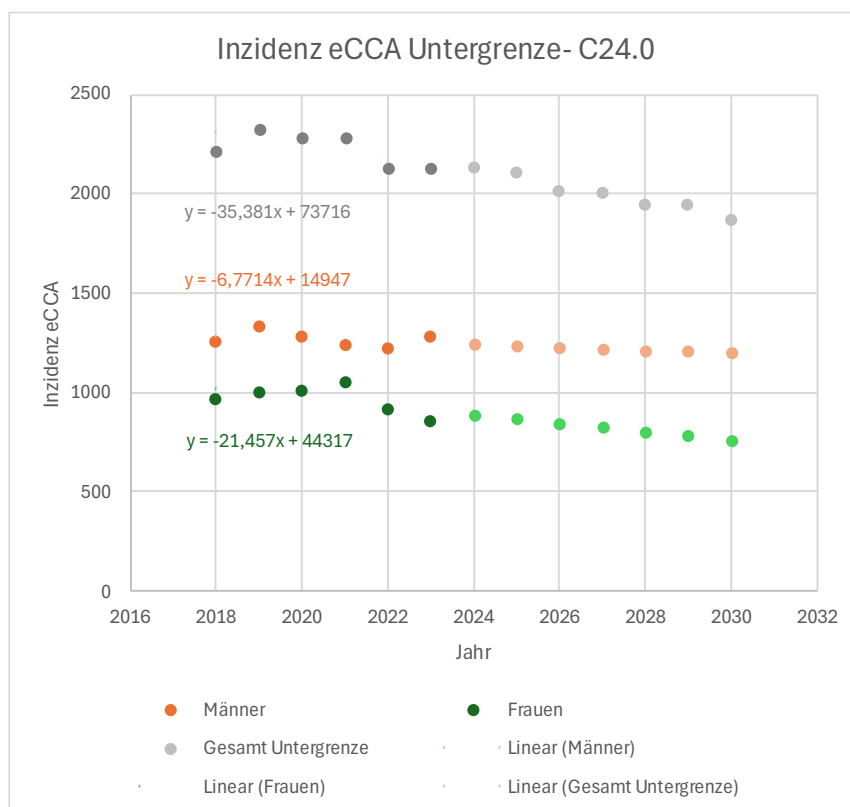


Abbildung 3-16: Fallzahlen des eCCA (C24.0) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom, RKI = Robert Koch-Institut

Quelle: [54, 56]

Die Fallzahlen der Diagnosecodes C24.0, C24.8 und C24.9 werden als Obergrenze für die Ermittlung der Inzidenzspanne des eCCA festgelegt, da eCCA-Tumore aufgrund ihrer Heterogenität mit verschiedenen Codes unter C24 kodiert werden können. Unter Einbezug der Maßzahlen des Diagnosecodes C24.8 und C24.9 zusätzlich zum Diagnosecode C24.0 ergibt sich im Jahr 2018 eine höhere Fallzahl von 1.521 Männern, 1.172 Frauen und einer Gesamtzahl von 2.693 Neuerkrankungen (siehe Abbildung 3-17) [55]. Im Jahr 2025 zeigt sich eine Abnahme der Neuerkrankungen bei Männern (1.376) und bei Frauen (1015) (siehe Abbildung 3-17) [56]. Insgesamt liegt die Fallzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2025 bei 2.391 und zeigt einen 11,22%-igen Rückgang der Neuerkrankungen seit 2018 mit einer durchschnittlichen jährlichen Änderung von -1,65 % (siehe Abbildung 3-17) [56]. Es sind mehr Männer als Frauen betroffen (57,54 % vs. 42,46 %) [56]. Die geschätzte Gesamtinzidenz der Diagnosecodes C24.0, C24.8 und C24.9 i. H. v. 2.391 Fällen wird als Obergrenze für die Berechnung der Inzidenzspanne des eCCA festgelegt.

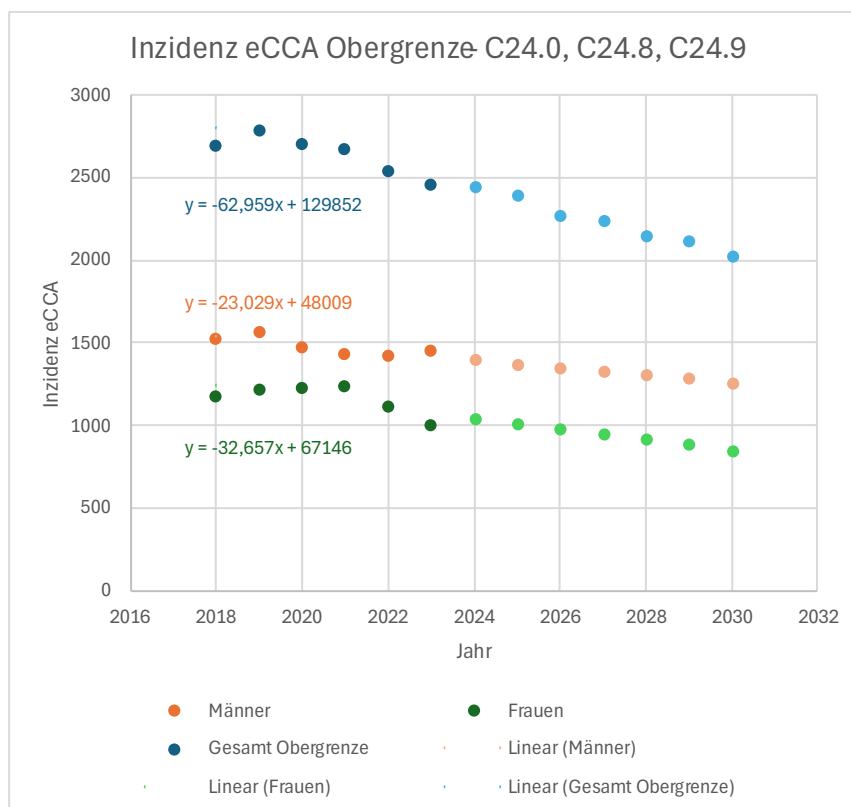


Abbildung 3-17: Fallzahlen des eCCA (C24.0, C24.8, C24.9) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom, RKI = Robert Koch-Institut

Quelle: [54, 56]

Gesamthaft ergibt sich für das Jahr 2025 eine geschätzte Inzidenzspanne von 2.102–2.391 Patienten mit eCCA (siehe Abbildung 3-18, Tabelle 3-4).

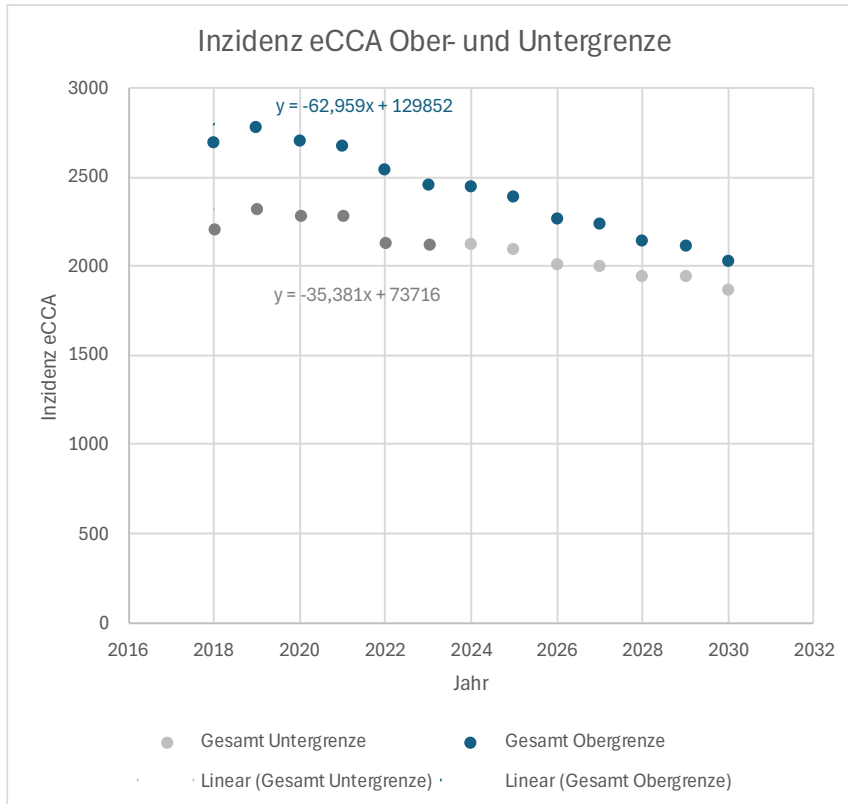


Abbildung 3-18: Fallzahlen der Obergrenze (C24.0, C24.8, C24.9) und der Untergrenze (C24.0) der eCCA zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom, RKI = Robert Koch-Institut
 C24.0 = extrahepatisches Cholangiokarzinom, C24.8 = Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend,
 C24.9 = Gallenwege, nicht näher bezeichnet

Quelle: [54, 56]

Tabelle 3-4: Fallzahlen des eCCA zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.

Jahr	C24.0			C24.8			C24.9			Gesamt
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	
2018	1.251	963	2.214	42	32	74	228	177	405	2.693
2019	1.329	994	2.323	48	44	92	188	183	371	2.786
2020	1.279	1.008	2.287	24	30	54	175	185	360	2.701
2021	1.236	1.047	2.283	43	36	79	155	155	310	2.672
2022	1.221	914	2.135	37	32	69	168	169	337	2.541
2023	1.277	853	2.130	29	27	56	146	124	270	2.456
2024 ^a	1.242	888	2.130	29	28	57	128	132	259	2.447
2025 ^a	1.235	867	2.102	27	26	53	114	122	236	2.391

^a Vorausberechnung auf Basis der vorherigen Jahre mittels linearer Regression.
Abkürzungen: iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom
 C24.0 = extrahepatisches Cholangiokarzinom, C24.8 = Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend, C24.9 = Gallenwege, nicht näher bezeichnet
Quelle: [54, 56]

Inzidenz des GBC

Zur Bestimmung der Inzidenz des GBC wurden die Diagnosedaten des ICD-10 Codes C23 (Bösartige Neubildung der Gallenblase), stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich) von den Diagnosejahren 2018 bis 2023 herangezogen [55] und auf das Jahr 2025 hochgerechnet. Im Jahr 2018 wurden bei 442 Männern und bei 1.052 Frauen Gallenblasenkarzinome diagnostiziert (Gesamt 1.494) (siehe Abbildung 3-19) [55]. Die Anzahl der Neuerkrankungen nimmt bis 2025 um 26,06 % mit einem mittleren jährlichen Rückgang von 4,18 % ab [56]. Insgesamt liegt die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2025 bei 1.105 Fällen, wobei mit 719 Fällen deutlich mehr Frauen betroffen sind als Männer mit 386 Fällen (siehe Abbildung 3-19, Tabelle 3-5) [56]. Dies ist dadurch begründet, dass Frauen ein höheres Risiko für Gallensteine aufweisen [25], welche wiederum das Risiko für GBC erhöhen (siehe Abschnitt 3.2.1) [25]. Symptomatische Gallensteine können durch eine Cholezystektomie behandelt werden, wodurch das Risiko, an Gallenblasenkrebs zu erkranken, erheblich gesenkt wird. Früher wurden Cholezystektomien als offene chirurgische Eingriffe durchgeführt. Ende der 1980er Jahre wurden laparoskopische Verfahren entwickelt, die die chirurgische Morbidität erheblich reduzierten [57]. Im Jahr 2006 wurden 90 % der Cholezystektomien laparoskopisch durchgeführt [58]. Der rückläufige Trend der Inzidenz bei Frauen und der beobachtete Rückgang der GBC-Fallzahlen könnte auf die Anwendung laparoskopischer Cholezystektomien zurückzuführen sein [58]. Für die Ermittlung der Inzidenz des GBC wird die geschätzte Gesamtinzidenz aus dem Jahr 2025 als i. H. v. 1.105 Fällen festgelegt (siehe Abbildung 3-19, Tabelle 3-5).

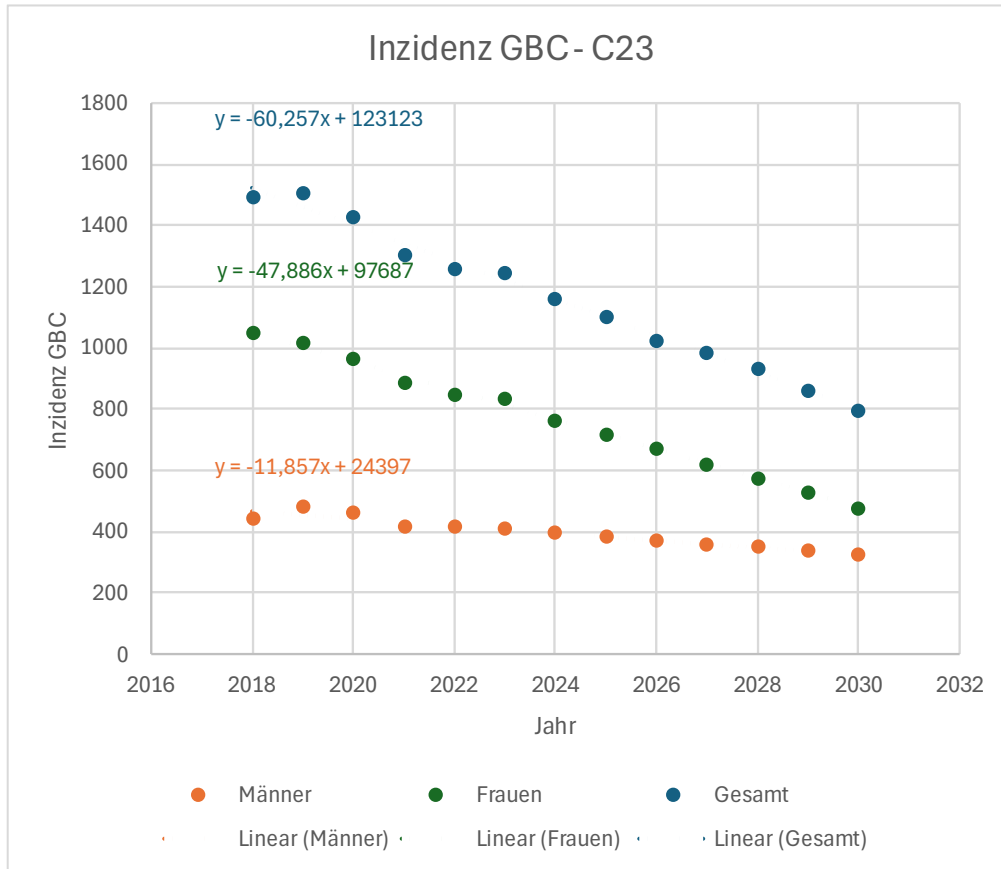


Abbildung 3-19: Fallzahlen des GBC (C23) zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzungen: GBC = Gallenblasenkarzinom, RKI = Robert Koch-Institut

C23 = bösartige Neubildung der Gallenblase

Quelle: [54, 56]

Tabelle 3-5: Fallzahlen des GBC (C23) zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.

Jahr	C23		
	Männer	Frauen	Gesamt
2018	442	1.052	1.494
2019	485	1.020	1.505
2020	463	965	1.428
2021	420	886	1.306
2022	416	846	1.262
2023	409	837	1.246
2024 ^a	398	767	1.164
2025 ^a	386	719	1.105

^a Vorausberechnung auf Basis der vorherigen Jahre mittels linearer Regression.
 Abkürzungen: GBC = Gallenblasenkarzinom
 C23 = bösartige Neubildung der Gallenblase
 Quelle: [54, 56]

Inzidenz AVC

Zur Bestimmung der Inzidenz des AVC wurden die Diagnosedaten des ICD-10 Codes C24.1 (Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]), stratifiziert nach Geschlecht (männlich, weiblich) von den Diagnosejahren 2018 bis 2023 herangezogen [55] und auf das Jahr 2025 hochgerechnet [56]. Diese Fallzahlen sind mit Unsicherheit behaftet, da eine spezifische Diagnose AVC sich oftmals nur schwer von u. a. distalen Gallengangskarzinomen abgrenzen lässt [11]. Zudem bestehen Unsicherheiten, da AVC histologisch betrachtet pankreatobiliär oder intestinal sein und sowohl im Gallengangepithel als auch im Dünndarmepithel entstehen können [12].

Im Jahr 2018 liegt die Inzidenz für diesen Diagnosecode bei insgesamt 964 Neuerkrankungen (527 Männer, 437 Frauen, siehe Abbildung 3-20) [55]. Die Anzahl der Neuerkrankungen zeigt einen rückläufigen Trend bis 2025 (siehe Abbildung 3-20) [56]. Für das Jahr 2025 zeigt sich eine Anzahl von 464 Neuerkrankungen bei Männern und 390 Neuerkrankungen bei Frauen (Gesamt 854, siehe Abbildung 3-20) [56]. Insgesamt zeigt sich somit ein 11,38%-iger Rückgang der Fallzahlen von 2018 bis 2025, entsprechend einem Rückgang von 1,63 % pro Jahr [56].

Für die Ermittlung der Inzidenz des AVC wird die geschätzte Gesamtinzidenz aus dem Jahr 2025 als i. H. v. 854 Fällen festgelegt (siehe Abbildung 3-20, Tabelle 3-6).

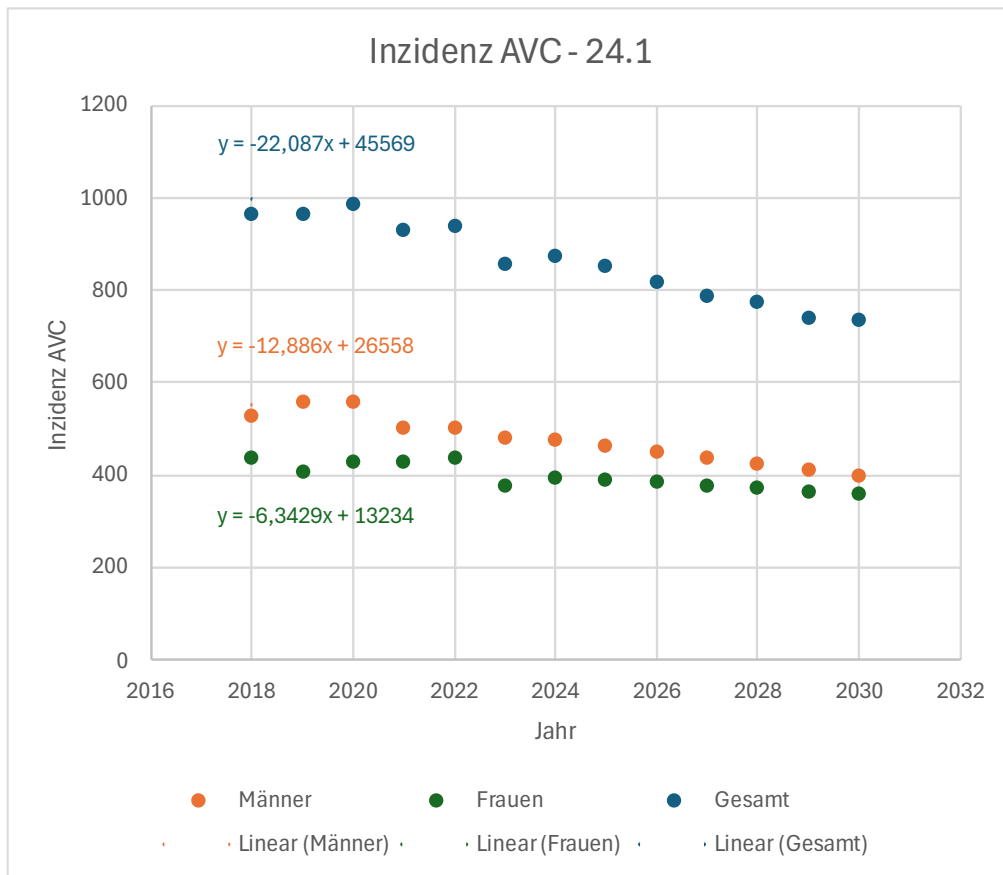


Abbildung 3-20: Fallzahlen nach dem Diagnosecode C24.1 zwischen 2018 und 2030 nach Daten des RKI.

Abkürzung: RKI = Robert Koch-Institut

Quelle: [54, 56]

Tabelle 3-6: Fallzahlen des AVC (C24.1) zwischen 2018 bis 2025 nach Daten des RKI.

Jahr	C24.1		
	Männer	Frauen	Gesamt
2018	527	437	964
2019	558	408	966
2020	560	428	988
2021	504	427	931
2022	503	436	939
2023	481	376	857
2024 ^a	477	396	874
2025 ^a	464	390	854

^a Vorausberechnung auf Basis der vorherigen Jahre mittels linearer Regression.
 Abkürzungen: AVC = Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Ampulla of Vater carcinoma)
 C24.1 = Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri)
 Quelle: [54, 56]

Inzidenz des BTC in Europa und auf internationaler Ebene

Ausgehend von einer Analyse von Baria et al. 2022, welche Daten der Five Continents Plus Datenbank des Zeitraums 2008–2012 zugrunde legt, reichen die Inzidenzen für BTC weltweit von 1,1 pro 100.000 Personenjahre in Vietnam bis zu 12,4 in Chile [59]. Für Europa wird eine Inzidenz von 2,00–3,59 pro 100.000 Personenjahre und spezifisch für Deutschland eine Inzidenz von 2,84 pro 100.000 Personenjahre angegeben [59]. Weltweit tritt GBC am häufigsten auf, während iCCA die höchste Mortalität verursachen [59]. Zudem ist die weltweite Tendenz der Inzidenzen des iCCA ansteigend, während die Inzidenzen des eCCA eine stabile oder rückläufige Tendenz aufweisen [59]. In Deutschland hingegen treten laut Baria et al. 2022 iCCA und eCCA häufiger auf als GBC [59]. Dies stimmt mit den Daten des RKI (siehe Abbildung 3-13 bis Abbildung 3-19) überein. Sowohl international als auch in Deutschland stellen Karzinome der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri) den seltensten Subtyp dar (siehe Abbildung 3-21).

Country	ECC		ICC		GBC		AVC	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Argentina	0.12	0.10	0.68	0.55	1.69	2.36	0.16	0.19
Australia	0.67	0.44	0.74	0.55	0.52	0.94	0.43	0.25
Brazil	0.51	0.40	0.51	0.46	0.64	1.27	0.40	0.32
Bulgaria	0.42	0.24	0.42	0.24	0.69	1.39	0.32	0.18
Canada	0.83	0.58	0.51	0.45	0.54	0.89	0.43	0.28
Chile	0.38	0.45	0.28	0.24	5.05	13.75	0.92	0.72
China	1.01	0.85	0.70	0.47	1.07	1.63	0.27	0.19
France	0.80	0.42	1.32	0.76	0.45	0.64	0.52	0.34
Germany	0.98	0.56	0.80	0.59	0.48	0.85	0.53	0.31
Hong Kong	0.99	0.55	0.72	0.62	0.84	0.99	0.55	0.32
India	0.13	0.11	0.51	0.38	0.98	1.96	0.53	0.34
Italy	1.06	0.73	0.88	0.59	0.81	1.23	0.50	0.30
Japan	3.68	1.85	0.90	0.49	1.96	1.89	0.61	0.32
Poland	0.11	0.13	0.47	0.47	0.80	2.17	0.51	0.32
Republic of Korea	3.81	1.89	3.10	1.41	2.99	2.83	1.16	0.75
Spain	0.89	0.49	0.88	0.57	0.66	0.96	0.63	0.30
Switzerland	0.72	0.51	0.97	0.73	0.39	0.63	0.51	0.23
Thailand	1.50	0.72	2.26	1.28	0.71	1.03	0.49	0.39
Turkey	0.57	0.39	0.35	0.28	0.55	1.04	0.57	0.33
United Kingdom	0.37	0.31	0.76	0.69	0.34	0.68	0.42	0.28
United States	0.68	0.47	0.72	0.57	0.47	0.82	0.40	0.25
Vietnam	0.10	0.10	0.18	0.14	0.33	0.42	0.29	0.15

Rates are age-standardized and reported as cases per 100,000 person-years.
AVC, ampulla of Vater cancer; BTC, biliary tract cancer; ECC, extrahepatic cholangiocarcinoma; F, female; GBC, gallbladder cancer; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma; M, male.

Abbildung 3-21: Inzidenzraten pro 100.000 Personenjahre von BTC-Subtypen, stratifiziert nach Land und Geschlecht, 2008-2012

Quelle: [59]

Zusammenfassung der Inzidenz des BTC

Die Inzidenz der verschiedenen BTC-Subtypen basiert auf Daten des RKI, welche mittels linearer Regression auf das Jahr 2025 hochgerechnet wurden. Es ergeben sich geschätzte absolute Inzidenzen i. H. v. 2.876–3.639 Patienten mit iCCA, 2.102–2.391 Patienten mit eCCA, 1.105 Patienten mit GBC und 854 Patienten mit AVC für Deutschland für das Jahr 2025. Insgesamt ergibt sich eine Gesamtinzidenz des BTC von 6.937–7.989 Patienten in Deutschland.

Die in den Daten des RKI beobachteten Tendenzen stimmen mit Angaben aus der Literatur überein [59].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zanidatamab (Ziihera®)	33–178	30–158
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Allgemeines Vorgehen

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird ein mehrstufiges Verfahren angewendet (siehe Abbildung 3-22). Die Schritte zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden für jeden Subtyp (iCCA, eCCA, GBC, AVC) separat durchgeführt. Die in Kapitel 3.2.3 aufgeführten, geschätzten Inzidenzen der BTC-Subtypen für das Jahr 2025 resultierend aus der linearen Regression der RKI-Daten werden in Schritt 1 als Ausgangswert verwendet. Anschließend wird in Schritt 2 der Anteil an inoperablen Patienten mit Erstlinientherapie, sowie der Anteil an operablen Patienten mit Rezidiv und Erstlinientherapie bestimmt. Anschließend erfolgt in Schritt 3 eine Schätzung derjenigen Patienten, die prinzipiell für eine Zweitlinienbehandlung geeignet sind. In Schritt 4 wird der Anteil an Patienten mit HER2-Überexpression (IHC 3+) errechnet. In Schritt 5 wird der Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) kalkuliert.

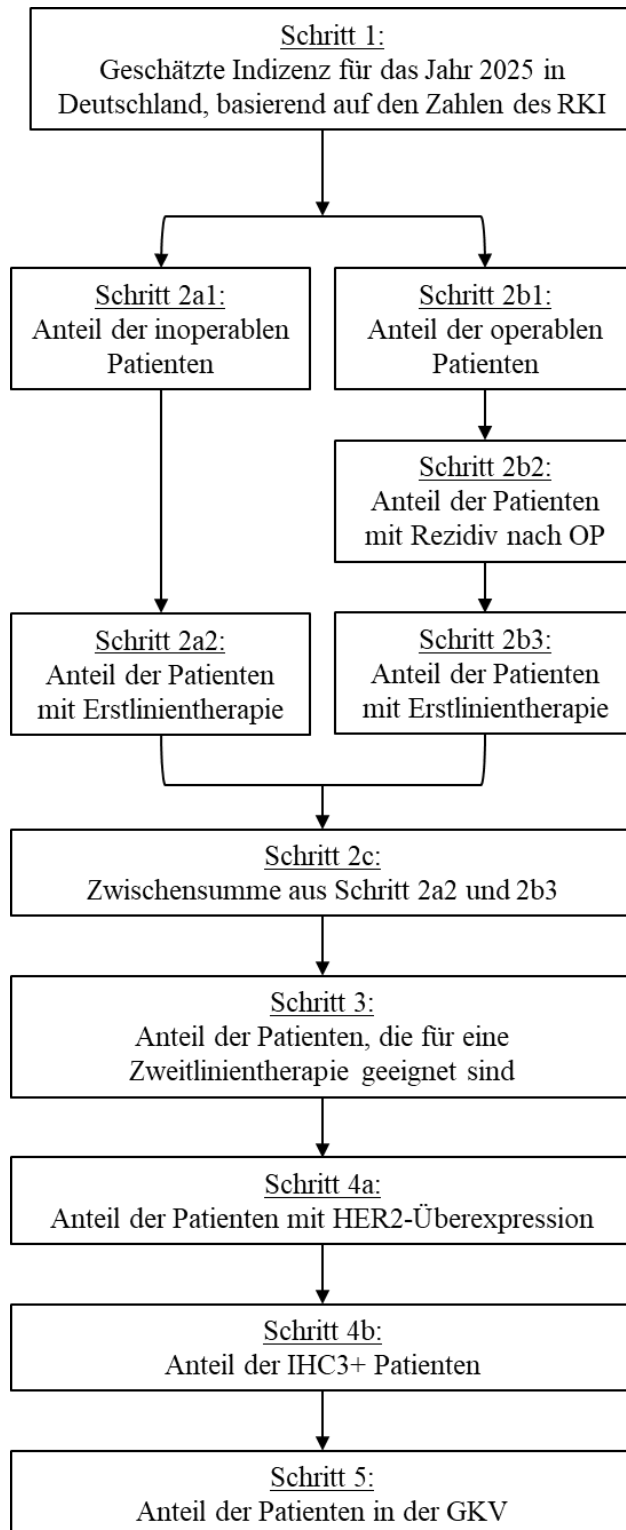


Abbildung 3-22: Schematisches Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, IHC = Immunhistochemie; OP = Operation; RKI = Robert Koch-Institut

Quelle: Abbildung gemäß [56]

iCCA

Schritt 1: Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI

Die in Kapitel 3.2.3 aufgeführte geschätzte Inzidenz i. H. v. **2.876–3.639** für das Jahr 2025 basiert auf der linearen Regression der RKI-Daten und wird als Ausgangswert für den ersten Schritt verwendet.

- Spanne iCCA für das Jahr 2025: 2.876–3.639

Die erhaltene Spanne liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Schätzungen aus vorherigen Nutzenbewertungen (Pemigatinib: 2.478–3.362 für das Jahr 2020, Pembrolizumab: 2.182–3.261 für das Jahr 2022 und 2.336–3.340 für das Jahr 2023; Durvalumab: 2.646 für das Jahr 2022; Ivosidenib: 2.728 für das Jahr 2023; Futibatinib: 2.722–3.434 für das Jahr 2024) [60–64].

Schritt 2a1: Anteil der inoperablen Patienten

Für den Schritt 2a1 wird der Anteil an Patienten mit inoperabler, fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Stadium III/IV) basierend auf Angaben in der Literatur auf **59–80,5 %** geschätzt [29, 32, 65]. Es ergibt sich dementsprechend eine Fallzahl von **1.697–2.929** iCCA-Patienten mit inoperabler Erkrankung. Die Herleitung des Anteils der Patienten mit inoperablem iCCA folgt:

- In einer Studie von Elgenidy et al. (2022) mit einer US-amerikanischen Kohorte mit 8.900 iCCA-Patienten im Zeitraum von 2000–2018 unterzogen sich 19,5 % (1.757 von 8.926) iCCA-Patienten einer Operation [65], d. h. 80,5 % waren inoperabel. Anzumerken gilt jedoch, dass unklar ist, ob dies sich auf den Zustand bei der Erstdiagnose bezieht.
- In dem Review von Lamarca et al. (2014) wurde ein Anteil von 65 % der inoperablen Patienten mit BTC angegeben [26]. Da dieser Anteil ohne weitere Referenz angegeben wurde und sich auf das gesamte Spektrum des BTC und nicht spezifisch auf das iCCA bezieht [26], ist diese Schätzung mit Unsicherheiten behaftet.
- Liao et al. (2021) geben an, dass ein Drittel für eine Resektion in Frage komme (Umkehrschluss: zwei Drittel sind inoperabel) [66]. Dabei wird für diese Angabe eine Publikation von Cai et al. (2016) zitiert [67], in der diese Information jedoch nicht zu finden ist. Die Angabe von Liao et al. (2021) ist daher mit Unsicherheiten behaftet.
- In einer Publikation des RKI (2023) zu Leberkrebs (ICD-10-Code C22) wird berichtet, dass der Anteil, der sich bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befindet, bei Männern bei 56 % und bei Frauen bei 62 % liegt (ungewichteter Durchschnitt: 59 %) [29]. Da die Analyse den übergeordneten Diagnosecode C22 verwendet und angenommen wird, dass Patienten des Stadium III und IV als inoperabel gelten, ist diese Schätzung mit Unsicherheiten behaftet.

- ➔ Aus der oberen und unteren Grenze der Literatur wird eine Spanne von 59 % basierend auf dem RKI Bericht 2023 [29] und 80,5 % aus der Publikation von Elgenidy et al. 2022 abgeleitet [65]. Dies entspricht der Spanne, die ebenfalls in der Nutzenbewertung von Futibatinib im Jahr 2024 herangezogen wurde [62].

Schritt 2a2: Anteil Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der iCCA-Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind, ergibt sich aus einer Studie mit Daten des Registers des Europäischen Netzwerkes zur Erforschung des Cholangiokarzinoms (ENSCCA; Zeitraum: 2010–2019, 2.234 Patienten mit iCCA und eCCA [d. h. pCCA und dCCA]). Es ergibt sich dadurch ein Anteil von **79,4 %** Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind [68]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **1.347–2.326 Patienten**.

- In der Studie von Izquierdo-Sanchez et al. (2022) ergibt sich ein Anteil von 20,6 % von jeweils iCCA und eCCA-Patienten, die Best Supportive Care erhielten [68]. Daraus ergibt sich im Umkehrschluss ein geschätzter Anteil von jeweils 79,4 %, die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind. Dies entspricht dem Anteil, der ebenfalls in der Nutzenbewertung von Futibatinib im Jahr 2024 herangezogen wurde [62].

Schritt 2b1: Anteil der operablen Patienten

Für die Berechnung des Anteils der Patienten in Schritt 2b1 wurden die 59–80,5 % der inoperablen Patienten von der Gesamtpopulation (100 %) abgezogen. Dadurch bleiben **19,5–41 %**, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden (entsprechend **561–1.492 Patienten**). Dies entspricht der Spanne, die ebenfalls in der Nutzenbewertung von Futibatinib im Jahr 2024 herangezogen wurde [62].

Schritt 2b2: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation

Basierend auf der Literatur und dem Anteil der Patienten die operabel sind, wird der Anteil der Patienten, die **nach einer Operation zur Resektion des Tumors rezidiert sind auf 49–77,4 %** geschätzt [31, 68]. Daraus ergibt sich eine **Fallzahl von 275–1.155 Patienten**.

- In der Publikation von Blechacz et al. (2017) wird eine Spanne von 49 % bis 64 % an Patienten angegeben, die nach der Operation ein Rezidiv erleiden [31].
- Aus der Publikation von Izquierdo-Sanchez et al. (2022) geht hervor, dass 59,9 % der Patienten mit R0-Resektion und 77,4 % der Patienten mit R1-Resektion ein Rezidiv erlitten [68]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 59,9 % bis 77,4 %.

- ➔ Aus der oberen und unteren Grenze der Literatur wird eine Spanne von 49 % basierend auf der Publikation von Blechacz et al. (2017) [31] und 77,4 % aus der Publikation von Izquierdo-Sanchez et al. (2022) abgeleitet [68]. Die untere Grenze entspricht derjenigen, die ebenfalls in den Nutzenbewertungen von Pemigatinib (2022) und Ivosidenib (2023) herangezogen wurde [60, 64]. Die obere Grenze entspricht dabei derjenigen, die das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung von Ivosidenib (2023) vorgeschlagen hat [69].

Diese Schätzungen sind mit Unsicherheiten behaftet und können gegebenenfalls Unter- oder Überschätzungen sein.

Schritt 2b3: Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der Patienten, die eine Operation erhalten haben, aber rezidiviert sind und für eine Erstlinientherapie in Frage kommen ergibt sich aus der Literatur und beläuft sich auf **80 %** [70]. Somit ergibt sich eine **Fallzahl von 220–924 Patienten**.

- In der retrospektiven Analyse von Hahn et al. (2020) mit 186 iCCA-Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen aus einem Register für tertiäre Versorgung für die Jahre 1997–2018 aus Deutschland wurde gezeigt, dass 20 % der Operierten nach Auftreten der Fernmetastasen Best Supportive Care erhielten [70]. Daraus ergibt sich im Umkehrschluss eine Schätzung von 80 % der Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie erhalten.

Schritt 2c: Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3

Summiert man die Fallzahlen aus Schritt 2a2 und 2b3, so ergibt sich eine Anzahl von **1.567–3.250 iCCA-Patienten**, die für eine Erstlinien-Chemotherapie in Frage kommen.

Schritt 3: Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind

Zur Schätzung des Anteils der für Schritt 3 in Frage kommenden Patienten ergibt sich basierend auf der Literatur ein Anteil von **25–47 %** iCCA-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **392–1.527 iCCA-Patienten**, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind.

- Eine retrospektive Studie von Walter et al. (2013) mit Patienten mit fortgeschrittenem BTC im Zeitraum von 1991–2011 ergab, dass ca. 25 % derer, die eine Erstlinientherapie erhalten hatten, eine Zweitlinienchemotherapie bekamen [71].
- In einer retrospektiven Analyse aus Deutschland von Möhring et al. (2021) erhielten von 58 Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen BTC 36 % eine Zweitlinienchemotherapie [72].
- Eine Untersuchung aus Deutschland zu Real-World-Daten von Koch et al. (2020) zeigte, dass in einer Kohorte von 220 Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen CCA im Zeitraum von 2008–2012 insgesamt 23 von 59 Patienten (38,9 %) eine Zweitlinienchemotherapie erhielten [73].
- In der retrospektiven japanischen Studie von Takahara et al. (2018) wurden im Zeitraum von 2000–2016 Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem BTC untersucht. Von 294 Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie für ein fortgeschrittenes BTC

erhalten hatten, wurde 139 Patienten (47 %) eine Zweitlinienchemotherapie verabreicht [74].

- ➔ Aus der oberen und unteren Grenze der Literatur wird eine Spanne von 25 % basierend auf der Publikation von Walter et al. (2013) [71] und 47 % aus der Publikation von Takahara et al. (2018) abgeleitet [74]. Dies entspricht der Spanne, die ebenfalls in den Nutzenbewertungen von Pemigatinib (2022), Ivosidenib (2023) und Futibatinib (2024) herangezogen wurde [69, 75-77].

Schritt 4a: Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression

Die Auswertung der Literatur zum Anteil der iCCA-Patienten mit HER2-Überexpression ergab einen Anteil von **3,7–4,8 %** (entsprechend **14–73 Fälle**) [19, 20].

- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass 3,7 % der iCCA-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen.
- Aus der Publikation von Galdy et al. (2016) geht hervor, dass HER2-Überexpression in 4,8 % der iCCA-Patienten vorkommt.

Der Anteil an iCCA mit HER2-Überexpression ist im Vergleich zu anderen genetischen Alterationen geringer (aus vorherigen Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab 2022: 13–15% FGFR2, Ivosidenib 2023: 14,3 % IDH1-R132, Futibatinib 2024: 7,8–15,9% FGFR2) [69, 75, 76, 78].

Schritt 4b: Anteil der IHC 3+ Patienten

Eine HER2-Positivität (IHC 3+) ist Voraussetzung für die Behandlung mit Zanidatamab. Basierend auf der Literatur ergibt sich ein Anteil von **25 %** an iCCA-Patienten mit HER2-Überexpression, die IHC 3+ sind [20]. Daher ist eine Anzahl von **4–18 iCCA-Patienten geeignet für eine Behandlung mit Zanidatamab**.

Schritt 5: Anteil der Patienten der Zielpopulation in der GKV

Zum Stichtag 01. Juli 2024 waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert [79]. Bei einer Bevölkerungszahl von 83.577.140 im Jahr 2024 [80] entspricht dies einem Anteil von **88,13 %**. Damit ergibt sich eine Spanne von insgesamt **4–16 Patienten der Zielpopulation in der GKV**.

Alle Schritte zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation für iCCA sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für iCCA

Schritt	Item	Fallzahl iCCA	Quelle
1	Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI	2.876–3.639	Eigene Berechnung (lineare Regression auf Basis der RKI-Daten der Jahre 2018–2023 [56])
2a1	Anteil der inoperablen Patienten (59–80,5 %)	1.697–2.929	Elgenidy et al., 2022 [65] RKI (2023) Lamarca et al., 2014 [26]
2a2	Anteil Patienten mit Erstlinientherapie (79,4 %)	1.347–2.326	Izquierdo-Sanchez et al., (2022) [68]
2b1	Anteil der operablen Patienten (19,5–41 %)	561–1.492	100 % abzgl. % in Schritt 2a1
2b2	Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation (49–77,4 %)	275–1.155	Blechacz et a., 2017 [31] Izquierdo Sanchez et al., (2022)
2b3	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie (80 %)	220–924	Hahn et al., 2020 [70]
2c	Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3	1.567–3.250	Schritt 2a2 + Schritt 2b3 [42]
3	Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind (25–47 %)	392–1.527	Walter et al., 2013 [71] Möhring et al., 2021 [72] Koch et al., 2020 [73] Takahara et al., 2018 [74]
4a	Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression (3,7–4,8 %)	14–73	Hiraoka et al., 2020 [20] Galdy et al., 2016 [19]
4b	Anteil der IHC 3+ Patienten (25 %)	4–18	Hiraoka et al., 2020 [20]
5	Anteil der Patienten in der GKV (Anteil GKV: 88,13 %)	4–16	Mitglieder GKV [79] Destatis Bevölkerungsstand [80]
Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; RKI = Robert Koch-Institut; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [56]			

eCCA

Schritt 1: Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI

Die in Kapitel 3.2.3 aufgeführte geschätzte Inzidenz i. H. v. **2.102–2.391** für das Jahr 2025 basiert auf den RKI-Daten und wird als Ausgangswert für den ersten Schritt verwendet.

- Spanne eCCA für das Jahr 2025: 2.102–2.391

Die erhaltene Spanne liegt innerhalb der Größenordnung von Schätzungen aus vorherigen Nutzenbewertungen (Pemigatinib: 2.342–3.875 für das Jahr 2020; Durvalumab: 3.666 für das Jahr 2022; Ivosidenib: 3.842 für das Jahr 2023; Futibatinib: 1.919–3.144 für das Jahr 2024) [69, 75, 77, 81].

Schritt 2a1: Anteil der inoperablen Patienten

Zur Schätzung des Anteils der Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist, ergibt sich basierend auf der Literatur ein Anteil von **65 %**. Somit ergibt sich eine Fallzahl von **1.366–1.554 Patienten, die sich in einem inoperablen Stadium befinden**.

- Aus dem Review von Lamarca et al. (2014) geht hervor, dass mehr als 65 % der Patienten mit einem nicht resezierbaren BTC neu diagnostiziert werden. Diese Schätzung wurde in vorherigen Nutzenbewertungen (Pemigatinib 2020 und Futibatinib 2024 [75-77]) ebenfalls verwendet und ist bisweilen mit Unsicherheiten behaftet, da das BTC neben eCCA auch iCCA, GBC und AVC umfasst [26].
 - Aus der Publikation von Liao et al. (2021) geht hervor, dass der Anteil nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung bei Erstdiagnose bei 60–70 % liegt. Diese Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet, da unklar ist auf welchen Daten dieser Anteil beruht [66].
- ➔ Aufgrund der mit Unsicherheit behafteten Angaben aus der Literatur und der mehrfachen Verwendung der 65 % aus Lamarca et al. (2014) in vorherigen Nutzenbewertungen zu Pemigatinib (2021) und Futibatinib (2024) [75-77], wird von einem Anteil von 65 % für das inoperable eCCA ausgegangen. Diese Angabe unterliegt gegebenenfalls einer Unterschätzung [26].

Schritt 2a2: Anteil Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der eCCA-Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind, ergibt sich aus einer Studie mit Daten des Registers des Europäischen Netzwerkes zur Erforschung des Cholangiokarzinoms (ENSCCA; Zeitraum 2010–2019, 2.234 Patienten mit iCCA und eCCA (d. h. pCCA und dCCA)). In der Studie von Izquierdo Sanchez et al. (2022) ergibt sich ein Anteil von 20,6 % von jeweils iCCA und eCCA-Patienten, die Best Supportive Care erhielten. Es ergibt sich dadurch ein Anteil von **79,4 % Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind** [68]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **1.085–1.234 Patienten, die sich für eine Erstlinientherapie eignen**.

Der Anteil entspricht dabei demjenigen, den das IQWiG in der Nutzenbewertung von Ivosidenib (2023) vorgeschlagen hat [69].

Schritt 2b1: Anteil der operablen Patienten

Zur Berechnung des Anteils der operablen Patienten, wurden die 65 % der inoperablen Patienten von der Gesamtpopulation (100 %) abgezogen. Daraus ergibt sich ein Anteil

i. H. v. **35 %**, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden. Daraus resultiert eine Fallzahl von **736–837 operablen Patienten**.

Schritt 2b2: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation

Von den 35 % der Patienten deren Tumor bei Erstdiagnose operabel ist, erleiden laut zweier Publikationen 25,8–40,9% nach der Operation ein Rezidiv [82, 83]. Damit ergibt sich eine Fallzahl von **216–301 eCCA-Patienten**.

Die Angaben aus diesen Publikationen wurden in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Pemigatinib (2021), Ivosidenib (2023) und Futibatinib (2024) [69, 75, 77] verwendet und basieren gegebenenfalls auf Überschätzungen, da sich die Anteile nur auf lokoregionäre Rezidive beziehen und unklar ist, ob ein Rezidiv lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Zudem werden Metastasenbildungen nach der Operation vernachlässigt, wodurch der Anteil auch eine mögliche Unterschätzung darstellt.

Schritt 2b3: Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie

Die retrospektive Analyse von Hahn et al. (2020) mit 186 CCA-Patienten mit Fernmetastasen aus einem Register für tertiäre Versorgung für die Jahre 1997–2018 aus Deutschland hat gezeigt, dass 20 % der Operierten nach Auftreten der Fernmetastasen Best Supportive Care erhielten [70]. Der Anteil der Patienten, die eine Operation erhalten haben, aber rezidiert sind und für eine Erstlinientherapie in Frage kommen beläuft sich somit auf **80 %** [70]. Somit ergibt sich eine Fallzahl von **173–241 Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind**. Diese Angabe wurde ebenfalls innerhalb der vorherigen Nutzenbewertung zu Futibatinib (2024) verwendet [75].

Schritt 2c: Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3

Summiert man die Fallzahlen aus Schritt 2a2 und 3b3, so ergibt sich eine Anzahl von **1.257–1.475 eCCA-Patienten, die für eine Erstlinienchemotherapie in Frage kommen**.

Schritt 3: Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind

Der Anteil der eCCA-Patienten, die für eine Zweitlinienchemotherapie geeignet sind, wird basierend auf der Literatur auf **25–47 %** geschätzt. Analog zu iCCA wurden die gleichen Publikationen wie für das iCCA herangezogen [71-74]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **314–693 eCCA-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind**.

- Aus der Publikation von Walter et al. (2013) ergibt sich ein Anteil von 25 % der Patienten, welche für eine Zweitlinientherapie geeignet sind [71].
- Die Publikation von Takahara et al. (2018) gibt für diesen Anteil einen Wert von 47 % aus [74].

Dies entspricht der Spanne, die ebenfalls in den Nutzenbewertungen von Pemigatinib (2022), Ivosidenib (2023) und Futibatinib (2024) herangezogen wurde [69, 75, 77].

Schritt 4a: Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression

Der Anteil der eCCA-Patienten mit einer HER2-Überexpression, liegt basierend auf der Literatur bei **3,0–19,9 %** [19, 20]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **9–138 eCCA-Patienten mit HER2-Überexpression**.

- Aus der Publikation von Hiroaka et al. (2020) geht hervor, dass 3,0 % der Patienten mit pCCA und 18,5 % der Patienten mit dCCA eine HER2-Überexpression zeigen. Da sowohl pCCA und dCCA zu eCCA gehören, wurde eine Spanne von 3,0–18,5 % für die Schätzung herangezogen [20].
- Aus der Publikation von Galdy et al. (2016) geht hervor, dass 19,9 % der eCCA-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen [19].

Der Anteil an eCCA mit HER2-Überexpression ist im Vergleich zu anderen genetischen Alterationen höher (aus vorherigen Nutzenbewertungen zu Pemigatinib 2021: 1–3 % FGFR2, Ivosidenib 2023: 1 % IDH1-R132, Futibatinib 2024: 1–5,5 % FGFR2) [69, 75, 77, 81].

Schritt 4b: Anteil der IHC 3+ Patienten

Basierend auf der Auswertung der Literatur ergibt sich ein Anteil von **41–50 %** an eCCA-Patienten mit HER2-Überexpression, die IHC 3+ sind [20]. Daher ist eine Anzahl von **4–69 eCCA-Patienten geeignet für eine Behandlung mit Zanidatamab**.

- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass von 9/22 dCCA-Patienten mit HER2-Überexpression HER2-positiv (IHC 3+) sind. Dies entspricht einem Anteil von **41 %** [20].
- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass die Hälfte der pCCA-Patienten mit HER2-Überexpression HER2-positiv (IHC 3+) ist. Dies entspricht einem Anteil von **50 %** [20].

Schritt 5: Anteil der Patienten der Zielpopulation in der GKV

Zum Stichtag 01. Juli 2024 waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert [79]. Bei einer Bevölkerungszahl von 83.577.140 im Jahr 2024 [80] entspricht dies einem Anteil von **88,13 %**. Damit ergibt sich eine Spanne von insgesamt **4–61 Patienten der Zielpopulation in der GKV**.

Alle Schritte zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation für eCCA sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für eCCA

Schritt	Item	Fallzahl eCCA	Quelle
1	Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI	2.102–2.391	Eigene Berechnung (lineare Regression auf Basis der RKI-Daten der Jahre 2018–2019 [56])
2a1	Anteil der inoperablen Patienten (65%)	1.366–1.554	Lamarca et al., 2014 [26]
2a2	Anteil Patienten mit Erstlinientherapie (79,4 %)	1.085–1.234	Izquierdo-Sanchez et al., (2022) [68]
2b1	Anteil der operablen Patienten (35 %)	736–837	100 % abzgl. % in Schritt 2a1
2b2	Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation (25,8–40,9 %)	216–301	Kim et al., 2021 [84] Choi et al., 2018 [82]
2b3	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie (80 %)	173–241	Hahn et al., 2020 [70]
2c	Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3	1.257–1.475	Schritt 2a2 + Schritt 2b3 [42]
3	Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind (25–47 %)	314–693	Walter et al., 2013 [71] Möhring et al., 2021 [72] Koch et al., 2020 [73] Takahara et al., 2018 [74]
4a	Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression (3,0–19,9 %)	9–138	Hiraoka et al., 2020 [20] Galdy et al., 2016 [19]
4b	Anteil der IHC 3+ Patienten (41–50 %)	4–69	Hiraoka et al., 2020 [20]
5	Anteil der Patienten in der GKV (Anteil GKV: 88,13 %)	4–61	Mitglieder GKV [79] Destatis Bevölkerungsstand [80]
Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; RKI = Robert Koch-Institut; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [56]			

GBC

Schritt 1: Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI

Die in Kapitel 3.2.3 aufgeführte geschätzte Inzidenz i. H. v. **1.105** für das Jahr 2025 basiert auf der linearen Regression der RKI-Daten und wird als Ausgangswert für den ersten Schritt verwendet.

- Inzidenz GBC für das Jahr 2025: 1.105

Die erhaltene Fallzahl für das GBC liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Schätzungen aus einer vorherigen Nutzenbewertung, in der das GBC herangezogen wurde (Durvalumab: 1.434 für das Jahr 2022) [81].

Schritt 2a1: Anteil der inoperablen Patienten

Der Anteil der Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist, liegt, wurde, analog zu iCCA und eCCA-Patienten, basierend auf dem Review von Lamarca et al. (2014) auf einen Anteil von **65 %** geschätzt [26]. Somit ergibt sich eine Fallzahl von **718 GBC-Patienten, die sich in einem inoperablen Stadium befinden.**

Diese Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet, da das Review den Anteil für alle BTC-Subtypen in seiner Gesamtheit angibt [26].

Schritt 2a2: Anteil Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der GBC-Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind, ergibt sich aus einem Review von Rimassa et al. (2025) und beträgt weniger als **70 %** [41]. Diese Angabe bezieht sich auf Patienten, welche mit einem fortgeschrittenem BTC und inoperablem Tumor diagnostiziert wurden, aber für eine Erstlinientherapie geeignet sind [41]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **503 Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind.**

Diese Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet, da es sich um den Gesamtanteil der Patienten mit fortgeschrittenem BTC handelt und nicht nur von GBC-Patienten abgeleitet ist. Gegebenenfalls ist hier von einer Unter- oder Überschätzung auszugehen.

Schritt 2b1: Anteil der operablen Patienten

Nach Subtraktion der 65 % der inoperablen Patienten von der Gesamtpopulation (100 %) verbleiben **35 %**, die mit einem operablen Tumor neu diagnostiziert werden. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **387 operablen GBC-Patienten.**

Schritt 2b2: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation

Anhand der Literatur ergibt sich für den Anteil der GBC-Patienten mit Rezidiv nach einer Operation ein Wert von 31,6–64 %. Dies entspricht einem Anteil von **122–247 GBC-Patienten** [31, 85].

- Aus der Publikation von Blechacz et al. (2017) ist zu entnehmen, dass 49–64 % der BTC-Patienten zwei bis drei Jahre nach der Resektion ein Rezidiv erleiden. Diese Angabe ist mit Unsicherheit behaftet [31].
- Aus der Publikation von Catalano et al. (2025) geht hervor, dass 31,6 % der operativ behandelten GBC-Patienten ein Rezidiv erlitten [85].

Schritt 2b3: Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der Patienten, die eine Operation erhalten haben, aber rezidiviert sind und für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, beläuft sich anhand der Literatur auf **86,7 %** [86]. Aus der Publikation von Park et al. (2017) geht hervor, dass 86,7 % der Patienten mit metastasierten BTC eine Erstlinientherapie erhielten. Dieser Anteil ist mit Unsicherheit behaftet, da er auf die Gesamtheit der BTC-Patienten verweist [86]. Somit ergibt sich eine Fallzahl von **106–215**

Patienten, die für eine Erstlinienchemotherapie geeignet sind. Die Publikation von Park et al. (2017) wurde in einer vorherigen Nutzenbewertung zu Durvalumab (2023) ebenfalls herangezogen [61].

Schritt 2c: Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3

Summiert man die Fallzahlen aus Schritt 2a2 und 2b3, so ergibt sich eine Anzahl von **609–717 GBC-Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen.**

Schritt 3: Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind

Analog zu iCCA und eCCA, ergibt sich ein Anteil von **25–47 % GBC-Patienten**, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind [71-74]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **152–337 GBC-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind.** Diese Anteile sind bisweilen mit Unsicherheit behaftet, da die herangezogenen Studien die Anteile des gesamten BTC-Spektrums untersuchten und keine separate Analyse zu dem GBC durchgeführt wurde.

Schritt 4a: Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression

Die Auswertung der Literatur zum Anteil der GBC-Patienten mit HER2-Überexpression ergab einen Anteil von **19,1–31,3 %** [19, 20]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **29–106 Patienten mit HER2-Überexpression.**

- Aus der Publikation von Galdy et al. (2016) geht hervor, dass 19,1 % der GBC-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen [19].
- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass 31,3 % der GBC-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen [20].

Schritt 4b: Anteil der IHC 3+ Patienten

Basierend auf der Auswertung der Literatur ergibt sich aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) ein Anteil von **60 %** an GBC-Patienten mit HER2-Überexpression, die IHC 3+ sind [20]. Der Anteil von 60 % ergibt sich aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020), in welcher 15/25 GBC-Patienten mit HER2-Überexpression HER2-positiv (IHC3+) sind. Daher ist eine Anzahl von **17–63 GBC-Patienten geeignet für eine Behandlung mit Zanidatamab.**

Schritt 5: Anteil der Patienten der Zielpopulation in der GKV

Zum Stichtag 01. Juli 2024 waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert [79]. Bei einer Bevölkerungszahl von 83.577.140 im Jahr 2024 [80] entspricht dies einem Anteil von **88,13 %**. Damit ergibt sich eine Spanne von insgesamt **15–56 Patienten mit GBC in der GKV.**

Alle Schritte zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation für GBC sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für GBC

Schritt	Item	Fallzahl GBC	Quelle
1	Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI	1.105	Eigene Berechnung (lineare Regression auf Basis der RKI-Daten der Jahre 2018–2023 [56])
2a1	Anteil der inoperablen Patienten (65 %)	718	Lamarca et al., 2024 [26]
2a2	Anteil Patienten mit Erstlinientherapie (70 %)	503	Rimassa et al., 2025 [41]
2b1	Anteil der operablen Patienten (35%)	387	100 % abzgl. % in Schritt 2a1
2b2	Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation (31,6–64 %)	122–247	Blechacz et al., 2017 [31] Catalano et al., 2025 [55]
2b3	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie (86,7 %)	106–215	Park et al., 2017 [86]
2c	Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3	609–717	Schritt 2a2 + Schritt 2b3 [42]
3	Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind (25–47 %)	152–337	Walter et al., 2013 [71] Möhring et al., 2021 [72] Koch et al., 2020 [73] Takahara et al., 2018 [74]
4a	Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression (19,1–31,3 %)	29–106	Hiraoka et al., 2020 [20] Galdy et al., 2016 [19]
4b	Anteil der IHC 3+ Patienten (60 %)	17–63	Hiraoka et al., 2020 [20]
5	Anteil der Patienten in der GKV (Anteil GKV: 88,13 %)	15–56	Mitglieder GKV [79] Destatis Bevölkerungsstand [80]
Abkürzungen: RKI = Robert Koch-Institut; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [56]			

AVC

Schritt 1: Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI

Die in Kapitel 3.2.3 aufgeführte geschätzte Inzidenz i. H. v. **854** für das Jahr 2025 basiert auf der linearen Regression der RKI-Daten und wird als Ausgangswert für den ersten Schritt verwendet.

- Inzidenz AVC für das Jahr 2025: 854

Schritt 2a1: Anteil der inoperablen Patienten

Der Anteil der Patienten, deren Tumor bei Erstdiagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III oder IV) inoperabel ist liegt, wurde analog zu iCCA, eCCA und GBC auf **65 %** geschätzt [26]. Dadurch ergibt sich eine Fallzahl von **555 inoperablen Patienten**.

- Aufgrund der mit Unsicherheit behafteten Angaben aus der Literatur und der mehrfachen Verwendung der 65 % aus Lamarca et al. (2014) in vorherigen Nutzenbewertungen zu Pemigatinib (2021) und Futibatinib (2024) [75, 77], wird von einem Anteil von 65 % für das inoperable AVC ausgegangen. Diese Angabe unterliegt gegebenenfalls einer Unterschätzung [26].

Schritt 2a2: Anteil Patienten mit Erstlinientherapie

Es konnten keine Angaben zum Anteil von AVC-Patienten, welche für eine Erstlinientherapie geeignet sind, identifiziert werden. Entsprechend wird auf eine Publikation von Rimassa et al. (2025) zurückgegriffen, deren Angaben sich auf alle BTC-Patienten bezieht. Der dort angegebene Anteil der AVC-Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind, wird auf **70 %** geschätzt [41]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **389 Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind**.

Diese Angabe ist mit Unsicherheit behaftet, da es sich um den Gesamtanteil der Patienten mit fortgeschrittenem BTC handelt und nicht nur von AVC-Patienten abgeleitet ist. Es kann demnach eine Unter- oder Überschätzung vorliegen.

Schritt 2b1: Anteil der operablen Patienten

Zur Ermittlung der Patienten mit inoperablen AVC wird der Anteil der inoperablen Patienten aus Schritt 2a1 von der Gesamtheit (100 %) abgezogen [26]. Somit ergibt sich ein Anteil von **35 %** operabler Patienten. Dadurch ergibt sich eine Fallzahl i. H. v. **299 operablen AVC-Patienten**.

Schritt 2b2: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation

Basierend auf dem Anteil der Patienten mit einem operablen Tumor bei Erstdiagnose und der Literatur ergibt sich ein Anteil von **49–64 %** Patienten mit einem Rezidiv nach der Operation [31]. Diese Angabe lässt sich der Publikation von Blechacz et al. (2017) entnehmen, in welcher 49–64 % der BTC-Patienten zwei bis drei Jahre nach der Resektion ein Rezidiv

erleiden [31]. Damit ergibt sich eine Fallzahl von **147–191 Patienten, die nach der Operation ein Rezidiv erleiden**. Diese Angabe ist mit Unsicherheit behaftet.

Schritt 2b3: Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie

Der Anteil der Patienten, die eine Operation erhalten haben, aber rezidiert sind und für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, ergibt sich aus der Literatur und beläuft sich auf **86,7 %** [86]. Aus der Publikation von Park et al. (2017) geht hervor, dass 86,7 % der Patienten mit metastasierten BTC eine Erstlinientherapie erhielten [86]. Dieser Anteil ist mit Unsicherheit behaftet, da er auf die Gesamtheit der BTC-Patienten verweist.

Somit ergibt sich eine Fallzahl von **127–166 Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind**. Die Publikation von Park et al. (2017) wurde in einer vorherigen Nutzenbewertung zu Durvalumab (2023) ebenfalls herangezogen [81].

Schritt 2c: Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3

Aus der Summe der Fallzahlen aus Schritt 2a2 und 2b3 ergibt sich eine Anzahl von **516– 555 AVC-Patienten, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen**.

Schritt 3: Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind

Basierend auf der Literatur ergibt sich ein Anteil von **25–47 %** AVC-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind. Es wurden die gleichen Publikationen wie für das iCCA, das eCCA und das GBC herangezogen [71-74]. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **129–261 AVC-Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind**.

Diese Anteile sind bisweilen mit Unsicherheit behaftet, da die herangezogenen Studien die Anteile des gesamten BTC-Spektrums untersuchten und keine separate Analyse zu dem AVC durchgeführt wurde [71-74].

Schritt 4a: Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression

Die Auswertung der Literatur zum Anteil der AVC-Patienten mit HER2-Überexpression ergab einen Anteil von **16,4–27,9 %**. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von **21–73 AVC-Patienten mit HER2-Überexpression** [19, 20].

- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass 16,4 % der AVC-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen [20].
- Aus der Publikation von Galdy et al., (2016) geht hervor, dass 27,9 % der AVC-Patienten eine HER2-Überexpression zeigen [19].

Schritt 4b: Anteil der IHC 3+ Patienten

Basierend auf der Auswertung der Literatur ergibt sich ein Anteil von **38,46 %** an AVC-Patienten mit HER2-Überexpression, die IHC 3+ sind [20]. Daher ist eine Anzahl von **8–28 AVC-Patienten geeignet für eine Behandlung mit Zanidatamab**.

- Aus der Publikation von Hiraoka et al. (2020) geht hervor, dass 5/13 AVC-Patienten mit HER2-Überexpression HER2-positiv (IHC 3+) sind [20]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 38,46 %.

Schritt 5: Anteil der Patienten der Zielpopulation in der GKV

Zum Stichtag 01. Juli 2024 waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert [79]. Bei einer Bevölkerungszahl von 83.577.140 im Jahr 2024 [80] entspricht dies einem Anteil von **88,13 %**. Damit ergibt sich eine Spanne von insgesamt **7–25 Patienten mit AVC in der GKV**.

Alle Schritte zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation für AVC sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Herleitung der Inzidenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation für AVC

Schritt	Item	Fallzahl AVC	Quelle
1	Geschätzte Inzidenz für das Jahr 2025 in Deutschland, basierend auf den Zahlen des RKI	854	Eigene Berechnung (lineare Regression auf Basis der RKI-Daten der Jahre 2018–2023 [55])
2a1	Anteil der inoperablen Patienten (65 %)	555	Lamarca et al., 2014 [26]
2a2	Anteil Patienten mit Erstlinientherapie (70 %)	389	Rimassa et al., 2025 [41]
2b1	Anteil der operablen Patienten (35 %)	299	100 % abzgl. % in Schritt 2a1
2b2	Anteil der Patienten mit Rezidiv nach der Operation (49–64 %)	147–191	Blechacz et al., 2017 [31]
2b3	Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie (86,7 %)	127–166	Park et al., 2017 [86]
2c	Zwischensumme Schritt 2a2 und Schritt 2b3	516–555	Schritt 2a2 + Schritt 2b3 [42]
3	Anteil der Patienten die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind (25–47 %)	129–261	Walter et al., 2013 [71] Möhring et al., 2021 [72] Koch et al., 2020 [73] Takahara et al., 2018 [74]
4a	Anteil der Patienten mit HER2-Überexpression (16,4–27,9 %)	21–73	Hiraoka et al., 2020 [20] Galdy et al., 2016 [19]
4b	Anteil der IHC 3+ Patienten (38,46 %)	8–28	Hiraoka et al., 2020 [20]
5	Anteil der Patienten in der GKV (Anteil GKV: 88,13 %)	7–25	Mitglieder GKV [79] Destatis Bevölkerungsstand [80]
Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; RKI = Robert Koch-Institut; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			
Quelle: [56]			

Gesamtanzahl der Patienten in der Zielpopulation und der GKV

Aus den vorherigen Berechnungen ergibt sich für das Jahr 2025 die folgende Spanne der Gesamtanzahl an Patienten der Zielpopulation, welche sich für eine Behandlung mit Zanidatamab eignen:

- 4–18 iCCA-Patienten + 4–69 eCCA-Patienten + 17–63 GBC-Patienten + 8–28 AVC-Patienten = **33–178 Patienten in der Zielpopulation**
- Davon in der GKV versichert: 4–16 iCCA-Patienten + 4–61 eCCA-Patienten + 15–56 GBC-Patienten + 7–25 AVC-Patienten = **30–158 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Allgemeines Vorgehen

Ausgehend von den RKI-Daten für die Jahre 2018–2023 [55] wurde, wie in Kapitel 3.2.3 aufgeführt, eine Schätzung der Inzidenz späterer Jahre mittels linearer Regression vorgenommen [56]. Zur Schätzung der Entwicklung der Inzidenz, sowie der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, wurde das lineare Regressionsmodell bis zum Jahr 2030 fortgeführt und auf die in Kapitel 3.2.4 beschriebenen Schritte 2 bis 5 angewendet [56].

Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit iCCA in den nächsten fünf Jahren

Aus den Berechnungen geht hervor, dass, obwohl die Inzidenzen von iCCA einem steigenden Trend unterliegen, sich dieses Wachstum nicht in der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auswirkt. Wie in Tabelle 3-12 dargestellt, bleibt die Anzahl der iCCA-Patienten in der GKV-Zielpopulation über die nächsten fünf Jahre hinweg stabil bei einer Spanne von 4–16 Patienten.

Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit iCCA in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
Schritt					
1 (Inzidenz gemäß Vorausberechnung)	2.858–3.576	2949–3.655	3.008–3.657	3.016–3.642	3.080–3.663
2a1 (inoperabel)	1.686–2.879	1.740–2.943	1.775–2.944	1.780–2.931	1.817–2.949
2a2 (inoperabel mit Erstlinientherapie)	1.339–2.286	1.382–2.336	1.409–2.337	1.413–2.328	1.443–2.341
2b1 (operabel)	557–1.466	575–1.499	587–1.499	588–1.493	601–1.502
2b2 (Rezidiv)	273–1.135	282–1.160	287–1.160	288–1.156	294–1.162
2b3 (operabel mit Rezidiv und Erstlinientherapie)	218–908	225–928	230–928	231–924	235–930
2c (Zwischensumme 2a2 + 2b3)	1.558–3.194	1.607–3.264	1.639–3.266	1.644–3.252	1.678–3.271
3 (Zweitlinientherapie)	389–1.501	402–1.534	410–1.535	411–1.528	420–1.538
4a (HER2-Positivität)	14–72	15–74	15–74	15–73	16–74
4b (HER2-positiv [ICH 3+])	4–18	4–18	4–18	4–18	4–18
5 (Anteil GKV)	4–16	4–16	4–16	4–16	4–16
Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie Quelle: [56]					

Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit eCCA in den nächsten fünf Jahren

Aus den Berechnungen geht hervor, dass die Inzidenzen von eCCA bis 2030 einem rückläufigen Trend unterliegen. Der Rückgang der Inzidenzen spiegelt sich leicht in der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wider. Wie in Tabelle 3-13 aufgeführt, fällt die Anzahl der eCCA-Patienten in der GKV-Zielpopulation über die nächsten fünf Jahre hinweg leicht ab und resultiert in einer Spanne von 3–52 Patienten im Jahr 2030.

Tabelle 3-13: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit eCCA in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
Schritt					
1 (Inzidenz gemäß Vorausberechnung)	2.011–2.271	1.999–2.237	1.944–2.146	1.947–2.117	1.871–2.029
2a1 (inoperabel)	1.307–1.476	1.299–1.454	1.264–1.395	1.266–1.376	1.216–1.319
2a2 (inoperabel mit Erstlinientherapie)	1.038–1.172	1.032–1.155	1.003–1.108	1.005–1.092	965–1.047
2b1 (operabel)	704–795	700–783	680–751	682–741	655–710
2b2 (Rezidiv)	205–288	202–286	194–278	191–279	183–268
2b3 (operabel mit Rezidiv und Erstlinientherapie)	164–230	162–229	155–223	153–223	147–214
2c (Zwischensumme 2a2 + 2b3)	1.202–1.402	1.193–1.384	1.158–1.330	1.158–1.315	1.112–1.261
3 (Zweitlinientherapie)	300–659	298–650	290–625	289–618	278–593
4a (HER2-Positivität)	9–131	9–129	9–124	9–123	8–118
4b (HER2-positiv [IHC 3+])	4–66	4–65	4–62	4–62	3–59
5 (Anteil GKV)	4–58	4–57	4–55	4–55	3–52
Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie Quelle: [56]					

Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit GBC in den nächsten fünf Jahren

Es zeigt sich, dass die Inzidenz des GBC stark rückläufig ist und bis 2030 voraussichtlich auf eine Fallzahl von 796 abfällt (siehe Tabelle 3-14). Dieser Trend lässt sich ebenfalls in der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ablesen. Wie in Tabelle 3-14 aufgeführt, fällt die Anzahl der GBC-Patienten in der GKV-Zielpopulation von 14 bis 52 Fällen im Jahr 2026 auf 11 bis 41 Fälle im Jahr 2030 ab.

Tabelle 3-14: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit GBC in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
Schritt					
1 (Inzidenz gemäß Vorausberechnung)	1.024	987	932	861	796
2a1 (inoperabel)	665	642	606	560	517
2a2 (inoperabel mit Erstlinientherapie)	466	449	424	392	362
2b1 (operabel)	358	346	326	301	278
2b2 (Rezidiv)	113–229	109–221	103–209	95–193	88–178
2b3 (operabel mit Rezidiv und Erstlinientherapie)	98–199	95–192	89–181	83–167	76–155
2c (Zwischensumme 2a2 + 2b3)	564–665	544–641	513–605	475–559	438–517
3 (Zweitlinientherapie)	141–312	136–301	128–284	119–263	110–243
4a (HER2-Positivität)	27–98	26–94	25–89	23–82	21–76
4b (HER2-positiv [IHC 3+])	16–59	16–57	15–53	14–49	13–46
5 (Anteil GKV)	14–52	14–50	13–47	12–43	11–41
Abkürzungen: GBC = Gallenblasenkarzinom; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie					
Quelle: [56]					

Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit AVC in den nächsten fünf Jahren

Es zeigt sich, dass die Inzidenz des AVC einem Rückgang unterliegt und bis 2030 voraussichtlich bei einer Fallzahl von 737 Patienten liegt (siehe Tabelle 3-15). Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bleibt hingegen relativ stabil und liegt im Jahr 2030 bei einer Anzahl von 6 - 21 Patienten.

Tabelle 3-15: Entwicklung der Inzidenz für Patienten mit AVC in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030
Schritt					
1 (Inzidenz gemäß Vorausberechnung)	817	788	775	740	737
2a1 (inoperabel)	531	513	504	481	479
2a2 (inoperabel mit Erstlinientherapie)	372	359	352	337	335
2b1 (operabel)	286	276	271	259	258
2b2 (Rezidiv)	140–183	135–177	133–174	127–166	126–165
2b3 (operabel mit Rezidiv und Erstlinientherapie)	121–159	117–153	115–150	110–144	110–143
2c (Zwischensumme 2a2 + 2b3)	493–530	476–512	468–503	447–480	445–478
3 (Zweitlinientherapie)	123–249	119–241	117–236	112–126	111–225
4a (HER2-Positivität)	20–70	20–67	19–66	18–63	18–63
4b (HER2-positiv [IHC 3+])	8–27	8–26	7–25	7–24	7–24
5 (Anteil GKV)	7–24	7–23	6–22	6–21	6–21
Abkürzungen: AVC = Karzinom der Ampulla hepatopancreatica (Ampulla Vateri; Ampulla of Vater carcinoma); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie					
Quelle: [56]					

Gesamtanzahl der Patienten in der Zielpopulation und der GKV

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten im Jahr 2026 bei 31–150 liegt und bis zum Jahr 2030 auf 25–130 Patienten sinkt (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren

Jahr	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
2026	32–170	29–150
2027	32–166	29–146
2028	30–158	27–140
2029	29–153	26–135
2030	27–147	24–130

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: [56]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Zanidatamab	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Erheblich	30–158

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Kapitel 3.2.1. **Es finden sich somit 30 bis 158 Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.** Zanidatamab hat auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16.12.1999

über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) am 19.07.2021 für das o. g. Anwendungsgebiet eine Orphan Drug Designation erhalten [87]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt [87].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die

Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Informationsbeschaffung erfolgte mittels einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (Medline) sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten. Außerdem wurden öffentlich zugängliche Quellen herangezogen, welche die vom RKI beantragten und zur Verfügung gestellten Daten und öffentliche Berichte des RKIs sowie des Bundesministeriums für Gesundheit einschließt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>, [Aufgerufen am: 05.09.2025]. 2025
2. Ilyas, S. I., Gores, G. J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145(6): 1215-29.
3. Ayasun, R., Ozer, M., Sahin, I. The Role of HER2 Status in the Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 2023; 15(9).
4. Raghav, K. P. S., Moasser, M. M. Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res* 2023; 29(13): 2351-2361.
5. Ten Haaf, B. H., Pedregal, M., Prato, J., Klumpen, H. J., Moreno, V. et al. Revolutionizing anti-HER2 therapies for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: Current advancements and future perspectives. *Eur J Cancer* 2024; 199: 113564.
6. Du, Z., Lovly, C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer* 2018; 17(1): 58.
7. Daiichi Sankyo Europe GmbH., Fachinformation Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2025. URL: www.fachinfo.de, [Aufgerufen am: 23.01.2026]. 2025

8. Koshiol, J., Yu, B., Kabadi, S. M., Baria, K., Shroff, R. T. Epidemiologic patterns of biliary tract cancer in the United States: 2001-2015. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 1178.
9. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72(1): 7-33.
10. 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17(9): 557-588.
11. Onkopedia, Sinn, M., Arnold, D., Borner, M., Caca, K., Esposito, I. et al. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 01.04.2025]. 2024
12. Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klumpen, H. J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127-140.
13. Tariq, N. U., McNamara, M. G., Valle, J. W. Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2623-2642.
14. Jiang, Y., Jiang, L., Li, F., Li, Q., Yuan, S. et al. The epidemiological trends of biliary tract cancers in the United States of America. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1): 546.
15. Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T., Gores, G. J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(9): 512-22.
16. 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.
17. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43(4 suppl).
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. Wolff, A. C., Somerfield, M. R., Dowsett, M., Hammond, M. E. H., Hayes, D. F. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023; 41(22): 3867-3872.
22. Labib, P. L., Goodchild, G., Pereira, S. P. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 185.
23. Ghouri, Y. A., Mian, I., Blehacz, B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1.
24. Espinoza, J. A., Bizama, C., Garcia, P., Ferreccio, C., Javle, M. et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865(2): 245-54.
25. Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K. C., Barsouk, A. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5(2): 93-102.
26. 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.
27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2, Juni 2025, AWMF-Registernummer: 032-053OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>, [Aufgerufen am: 09.01.2026]. 2025
28. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ICD-10-GM Version 2025. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-c15-c26.htm>, [Aufgerufen am: 23.04.2025]. 2025
29. 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: 27.01.2026]. 2025
30. Hunter, L. A., Soares, H. P. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(20).
31. Blehacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.
32. Lamarca, A., Edeline, J., Goyal, L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open* 2022; 7(1): 100378.
33. Lamarca, A., Palmer, D. H., 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. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690-701.

34. Marczyk, V. R., Rosa, D. D., Maia, A. L., Goemann, I. M. Overall Survival for HER2-Positive Breast Cancer Patients in the HER2-Targeted Era: Evidence From a Population-Based Study. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(5): 418-423.
35. Markussen, A., Jensen, L. H., Diness, L. V., Larsen, F. O. Treatment of Patients with Advanced Biliary Tract Cancer with Either Oxaliplatin, Gemcitabine, and Capecitabine or Cisplatin and Gemcitabine-A Randomized Phase II Trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12(7).
36. Vogel, A., Ducreux, M., clinicalguidelines@esmo.org, E. G. C. E. a. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open* 2025; 10(1): 104003.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten biliären Karzinoms mit mindestens einer systemischen Vortherapie. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6913/2024-11-22_AM-RL-VI_Auftrag-Folinsaeure.pdf, [Aufgerufen am: 24.03.2025]. 2024
38. Jain, A., Borad, M. J., Kelley, R. K., Wang, Y., Abdel-Wahab, R. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol* 2018; 2: 1-12.
39. Jusakul, A., Cutcutache, I., Yong, C. H., Lim, J. Q., Huang, M. N. et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7(10): 1116-1135.
40. Mahipal, A., Tella, S. H., Kommalapati, A., Anaya, D., Kim, R. FGFR2 genomic aberrations: Achilles heel in the management of advanced cholangiocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2019; 78: 1-7.
41. Rimassa, L., Lamarca, A., O'Kane, G. M., Edeline, J., McNamara, M. G. et al. New systemic treatment paradigms in advanced biliary tract cancer and variations in patient access across Europe. *Lancet Reg Health Eur* 2025; 50: 101170.
42. Brieau, B., Dahan, L., De Rycke, Y., Boussaha, T., Vasseur, P. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-7.
43. Zheng, Y., Tu, X., Zhao, P., Jiang, W., Liu, L. et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 2018; 119(3): 291-295.
44. Yoo, C., Kim, K. P., Jeong, J. H., Kim, I., Kang, M. J. et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer

after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2021; 22(11): 1560-1572.

45. Ramaswamy, A., Ostwal, V., Sharma, A., Bhargava, P., Srinivas, S. et al. Efficacy of Capecitabine Plus Irinotecan vs Irinotecan Monotherapy as Second-line Treatment in Patients With Advanced Gallbladder Cancer: A Multicenter Phase 2 Randomized Clinical Trial (GB-SELECT). *JAMA Oncol* 2021; 7(3): 436-439.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. Keam, S. J. Zanidatamab: First Approval. *Drugs* 2025; 85(5): 707-714.

50. Smolenschi, C., Blanc, J. F., Lancry, A., Klajer, E., Debailon-Vesque, A. et al. Real-world efficacy of zanidatamab in patients with HER2 positive advanced biliary tract cancers. *Eur J Cancer* 2025; 222: 115432.

51. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH., Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung Stand November 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001835>, [Aufgerufen am: 12.01.2026].

52. onkovis GmbH., Fachinformation Calciumfolinat onkovis 10 mg/ml Injektionslösung. Stand Dezember 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011611/calciumfolinat-onkovis-10-mg-ml-injektionsloesung>, [Aufgerufen am: 12.01.2026].

53. onkovis GmbH., Fachinformation Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014702/oxaliplatin-onkovis-5-mg-ml-konzentrat>, [Aufgerufen am: 26.01.2025]. 2025

54. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut, Epidemiologischer Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. Version: Epi2024_2[Aufgerufen am: 03.07.2025]. 2025

55. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html, [Aufgerufen am: 01.04.2025]. 1988

56. Jazz Pharmaceuticals. Berechnung der Inzidenz der Zielpopulation von Zanidatamab. 2025.
57. Chaudhary, A., Singh, R. Evolution of Different Surgeries of Cholecystectomy: A Historical Review. IAR Journal of Medical Sciences 2022; 3(1): 53-55.
58. Castro, F. A., Koshiol, J., Hsing, A. W., Devesa, S. S. Biliary tract cancer incidence in the United States-Demographic and temporal variations by anatomic site. Int J Cancer 2013; 133(7): 1664-71.
59. Baria, K., De Toni, E. N., Yu, B., Jiang, Z., Kabadi, S. M. et al. Worldwide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. Gastro Hep Adv 2022; 1(4): 618-626.
60. Servier Deutschland GmbH, Ivosidenib (Tibsovo®) - Modul 3 B - Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6834/2023_07_13_Modul3B_Ivosidenib.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2023
61. AstraZeneca GmbH, Durvalumab (Imfinzi®) - Modul 3 A - Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6544/2023_03_30_Modul3A_Durvalumab.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2023
62. Taiho Pharma Netherlands B.V., Futibatinib (Lytgobi®) - Modul 3 A - Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7697/2024_06_01_Modul3_Futibatinib.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2024
63. MSD Sharp & Dohme GmbH, Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 3 A - KEYTRUDA® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7354/2023_12_29_Modul3A_Pembrolizumab.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2023
64. Incyte Biosciences Germany GmbH Pemigatinib (Pemazyre®) - Modul 3 A - Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4631/2021_03_30_Modul3A_Pemigatinib.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2021
65. Elgenidy, A., Afifi, A. M., Jalal, P. K. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022; 31(12): 2169-2176.

66. Liao, P., Cao, L., Chen, H., Pang, S. Z. Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(16): e25635.
67. Cai, Y., Cheng, N., Ye, H., Li, F., Song, P. et al. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Biosci Trends* 2016; 10(2): 92-102.
68. Izquierdo-Sanchez, L., Lamarca, A., La Casta, A., Buettner, S., Utpatel, K. et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol* 2022; 76(5): 1109-1121.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Ivosidenib (Cholangiokarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6840/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-955.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2023
70. Hahn, F., Muller, L., Mahringer-Kunz, A., Tanyildizi, Y., Dos Santos, D. P. et al. Distant Metastases in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Does Location Matter? A Retrospective Analysis of 370 Patients. *J Oncol* 2020; 2020: 7195373.
71. Walter, T., Horgan, A. M., McNamara, M., McKeever, L., Min, T. et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49(2): 329-35.
72. Mohring, C., Feder, J., Mohr, R. U., Sadeghlar, F., Bartels, A. et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 717397.
73. Koch, C., Franzke, C., Bechstein, W. O., Schnitzbauer, A. A., Filmann, N. et al. Poor Prognosis of Advanced Cholangiocarcinoma: Real-World Data from a Tertiary Referral Center. *Digestion* 2020; 101(4): 458-465.
74. Takahara, N., Nakai, Y., Isayama, H., Sasaki, T., Saito, K. et al. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs* 2018; 36(6): 1093-1102.
75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Futibatinib (Cholangiokarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7699/2024-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Futibatinib_D-1064.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2024
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Futibatinib (Cholangiokarzinom); Addendum zum Projekt A24-66. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7869/2024-11-22_Addendum-IQWiG_Futibatinib_D-1064.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2024
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Pemigatinib (Cholangiokarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7869/2024-11-22_Addendum-IQWiG_Futibatinib_D-1064.pdf

[ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4634/2021-04-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Pemigatinib_D-670.pdf), [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2021

78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Pembrolizumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7357/2024-01-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-1025.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2024

79. Bundesministerium für Gesundheit, Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt - 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf, [Aufgerufen am: 02.07.2025]. 2025

80. Destatis (Statistisches Bundesamt), Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>, [Aufgerufen am: 09.01.2026]. 2025

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Durvalumab (biliäres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6547/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-920.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2026]. 2023

82. Choi, H. S., Kang, K. M., Jeong, B. K., Jeong, H., Lee, Y. H. et al. Patterns of failure after resection of extrahepatic bile duct cancer: implications for adjuvant radiotherapy indication and treatment volumes. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 85.

83. Kim, B. H., Kim, K., Chie, E. K., Kwon, J., Jang, J. Y. et al. Long-Term Outcome of Distal Cholangiocarcinoma after Pancreaticoduodenectomy Followed by Adjuvant Chemoradiotherapy: A 15-Year Experience in a Single Institution. *Cancer Res Treat* 2017; 49(2): 473-483.

84. Kim, D., Konyn, P., Cholankeril, G., Bonham, C. A., Ahmed, A. Trends in the Mortality of Biliary Tract Cancers Based on Their Anatomical Site in the United States From 2009 to 2018. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(5): 1053-1062.

85. Catalano, G., Alaimo, L., Chatzipanagiotou, O. P., Rashid, Z., Kawashima, J. et al. Recurrence patterns and prediction of survival after recurrence for gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2025; 29(4): 101997.

86. Park, H. S., Park, J. S., Chun, Y. J., Roh, Y. H., Moon, J. et al. Prognostic Factors and Scoring Model for Survival in Metastatic Biliary Tract Cancer. *Cancer Res Treat* 2017; 49(4): 1127-1139.

87. European Medicines Agency (EMA), Public summary of opinion on orphan designation Zanidatamab for the treatment of gastric cancer. 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

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zanidatamab (Ziihera®)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	1 Behandlung alle 14 Tage 1x intravenöse Infusion, 20 mg/ kg KG alle 14 Tage	26,07 Behandlungen	1 Tag	26,07 Tage
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation wird Zanidatamab intravenös (i. v.) in einer Dosierung von 20 mg/ kg Körpergewicht an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus verabreicht [1]. Die erste und zweite Dosis ist als 120–150-minütige i. v. Infusion zu geben. Wurden die vorausgegangenen Infusionen gut vertragen, kann die nachfolgende dritte und vierte Dosis von Ziihera® als 90-minütige Infusion gegeben werden und die darauffolgenden Dosen bei guter Verträglichkeit als 60-minütige Infusion gegeben werden. Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr (12 Monaten bzw. 365 Tagen) ergibt sich eine Anzahl von 26,07 Behandlungstagen (365 Tage/14 Tage).

Angaben zum Behandlungsmodus mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zanidatamab (Ziihera®)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (ICH 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	26,07 Tage	20 mg/kg KG × 77,7 kg ^a = 1.554 mg Entsprechend: 6 Flaschen mit je 300 mg	Gesamtverbrauch exkl. Verwurf: 26,07 Behandlungstage × 1 Einzeldosis à 1.554 mg = 40.513 mg (40,51 g) ≈ 67,53 Packungen/Jahr (5,18 Flaschen à 300 mg) Gesamtverbrauch inkl. Verwurf der wirtschaftlichsten Packung: 78,21 Packungen/Jahr (157 Flaschen à 300 mg) = 47.100 mg (47,1 g)
<p>^a Die Berechnungen basieren auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [2]</p> <p>Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Es wurde die offizielle Angabe zur Dosierung von Zanidatamab aus der derzeit gültigen Fachinformation verwendet, um den Jahresverbrauch pro Patienten für das zu bewertende Arzneimittel zu berechnen [1]. Bei Arzneimitteln, für die eine individuelle Dosierung basierend auf dem Körpergewicht erfolgt, werden zur Ermittlung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patienten standardisierte Durchschnittswerte gemäß der Vorgehensweise des G-BA verwendet. Dafür wird das Durchschnittsgewicht eines deutschen Unisex-Patienten von 77,7 kg basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung herangezogen [2].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zanidatamab (Ziihera®)	Apothekenabgabepreis = 8.402,55 € (2 Durchstechflaschen á 300 mg pro Packung)	7.924,20 € (1,77 € ^a ; 476,58 € ^b)
^a : Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) ^b : Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel) Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [3]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-20 werden die Kosten je Packung gemäß LAUER-TAXE® dargestellt (Stand: 15.02.2026). Die Berechnung der Kosten basiert auf dem in der LAUER-TAXE® angegebenen Apothekenverkaufspreis sowie auf den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 und § 130a SGB V. Dafür wurde die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Die folgenden gesetzlichen Rabatte sind zu berücksichtigen:

- Pflichtrabatt für die Apotheken gegenüber der GKV nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € brutto für verschreibungspflichtige Präparate) [4],
- Herstellerrabatt auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers) [5].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zanidatamab (Ziihera®)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	1	26,07 ^a
		Infusion (mind. 60 min) EBM-Ziffer 02101	1	26,07 ^a
		Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren) EBM-Ziffer: 33020	Initial und 1 x pro Quartal	4,0
^a : Die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet Abkürzungen: B-Mode = Brightness Mode; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HER2 = Humaner epidermaler Wachstums-Rezeptor 2; IHC 3+ = Immunhistochemischer Test Score 3+; M-Mode = Motion Mode; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor Beginn einer Therapie mit Zanidatamab sollte gemäß Fachinformation der HER2-Status bestimmt werden, wobei ein positiver HER2-Nachweis mit einem Score von IHC 3+ die Voraussetzung für die Behandlung ist [1]. Die beiden deutschen Leitlinien für BTC empfehlen keine fest definierten Zeitpunkte zum Testen auf molekularpathologische Veränderungen. Während die AWMF-Leitlinie eine molekulare Charakterisierung des Tumors spätestens bis zur Therapieentscheidung über die Zweitlinie empfiehlt [6], gibt die DGHO-Leitlinie eine Empfehlung einer frühzeitigen gezielten molekularpathologischen Testung ab [7]. Die ESMO-Guideline empfiehlt ein molekulares Testen vor oder während der Erstlinientherapie [8]. Folglich werden die Kosten für den immunhistochemischen Nachweis von HER2-Positivität nicht abgebildet.

Laut Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird bei der Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern eine Hilfstaxe fällig [9]. Diese Hilfstaxe fällt bei jeder Applikation an.

Laut Fachinformation wird die Initialdosis über einen Zeitraum von 120–150 min gegeben [1]. Bei guter Verträglichkeit kann Zanidatamab in den folgenden Zyklen als Infusion über 90 bzw. 60 Minuten verabreicht werden. Die Kosten für alle Infusionen sind durch die Ziffer 02101 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet und fallen bei jeder Applikation an.

Des Weiteren soll laut Fachinformation die linksventrikuläre Funktion zu Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie untersucht werden [1]. Aus diesem Grund wurden die Kosten für eine Echokardiographie (EBM-Ziffer: 33020) abgebildet, welche eine qualitative Einschätzung der Herzfunktion ermöglicht. Die Untersuchung dient der Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion, einschließlich der Messung von Parametern wie dem enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels sowie der Wanddicke.

Weitere Leistungen, die im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der Patienten anfallen, allerdings nicht obligat in der Fachinformation vorgesehen und damit unmittelbar in Zusammenhang mit der Infusion von Zanidatamab stehen, werden nicht aufgeführt. Da lediglich empfohlene Leistungen nicht als notwendige Leistungen anzusehen sind, wurde die empfohlene Behandlung mit einem Corticosteroid, Antihistaminikum, sowie Antipyretikum 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion hier nicht abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion (mind. 60 min) EBM-Ziffer 02101	21,02 €
Echokardiographie (M-Mode- und B-Mode-Verfahren) EBM-Ziffer: 33020	31,21 €
Abkürzungen: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [9, 10]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen zu den zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen in Tabelle 3-22 beruhen auf der aktuellen Version des EBM (Stand: 1. Quartal 2026) [10].

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zanidatamab (Ziihera®)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	2.607,00 €
		Infusion (mind. 60 min)	547,99 €
		Echokardiographie	124,84 €
		Summe	3279,83 €
Abkürzungen: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			
Quellen: [1] [3, 10]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen

Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zanidatamab (Ziihera®)	Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	619.751,68 €	672,83 €	2.607,00 €	623.031,51 €
Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: [1, 3]					

Zanidatamab liegt als Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung vor [1]. Daher wurden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern à 100,00 € pro Behandlung gemäß Hilfstaxe bei der Berechnung der jährlichen sonstigen GKV-Leistungen berücksichtigt [9].

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV erfolgt gemäß der Methodik des G-BA und basiert auf dem theoretischen Verbrauch inklusive Verwurf.

Zanidatamab wird alle 14 Tage in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht einmal täglich gegeben [1]. Bei 26,07 Behandlungen im Jahr werden 78,21 Packungen mit zwei Durchstechflaschen à 300 mg benötigt. Die Kosten für die GKV pro Patienten belaufen sich bei einem Preis von 7.924,20 € pro Packung mit 2x 300 mg/Durchstechflasche auf 619.751,68 €

jährlich. Hierzu kommen erforderliche GKV-Leistungen in Höhe von 672,83 € sowie sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 2.607 € pro Patienten und Jahr hinzu.

Die Therapie mit Zanidatamab für erwachsene Patienten inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, führt zu Jahrestherapiekosten von **623.031,51 €**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Kapitel 3.2.2 beschrieben, besteht weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet von Zanidatamab. Zanidatamab bietet die Möglichkeit, die Versorgungssituation der betroffenen Patienten aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit zu optimieren.

Zanidatamab ist die erste in Deutschland zugelassene, zielgerichtete Therapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden“. Entsprechend ist zu erwarten, dass alle Patienten in der Zielpopulation nach Zulassung mit Zanidatamab behandelt werden.

Gegenanzeigen

Gemäß Fachinformation sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels nicht für die Behandlung mit Zanidatamab geeignet. Des Weiteren besteht für schwangere Frauen ein Risiko bei der Einnahme, da der Wirkmechanismus von Zanidatamab den Fötus schädigen könnte [1]. Des Weiteren sollte bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion sichergestellt sein, dass die linksventrikuläre Dysfunktion während der Behandlung mit Zanidatamab nicht stagniert oder sich verschlechtert.

Therapieabbrüche

Gemäß Fachinformation werden Patienten im Anwendungsgebiet mit Zanidatamab behandelt, bis es zu einem Progress der Erkrankung kommt, oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität. In der Studie HERIZON-BTC-01 wurden die Patienten im Median (Min; Max) 5,55 Monate (0,5; 35,4) behandelt, und es wurden im Median (Min; Max) 6,0 Zyklen (1; 35) initiiert. Ein Zyklus war hierbei in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als 28 Tage, mit Verabreichung von Zanidatamab an den Tagen 1 und 15 eines jeden Zyklus [11]. Therapieabbrüche aufgrund des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) waren in der Studie HERIZON-BTC-01 vernachlässigbar mit 3,2 % der Studienpopulation (2/62 Patienten).

Weitere Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei einer Behandlung mit Zanidatamab im deutschen Versorgungsalltag für Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, wurden nicht erhoben. Da Patienten im Anwendungsgebiet nicht langfristig therapiert werden, ist anzunehmen, dass die Anzahl der Therapieabbrüche gering ausfällt.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Zanidatamab kann sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden. Da eine stationäre Aufnahme der Patienten für die Behandlung nicht notwendig ist, wird angenommen, dass die Behandlung mit Zanidatamab hauptsächlich im ambulanten Bereich erfolgt. Der Anteil der Patienten, die im stationären Sektor mit Zanidatamab behandelt werden, ist daher als gering zu bewerten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [1].

Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgte auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® unter Berücksichtigung des Apothekenverkaufspreises (AVP) sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge (Stand: 15.02.2026).

Die Angaben zu zusätzlich erforderlichen Leistungen der GKV stützen sich auf die Fachinformation des zu bewerteten Arzneimittels. Die ärztliche Vergütung dieser zusätzlichen GKV-Leistungen wurde dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung für das 1. Quartal 2026 entnommen [10].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>, [Aufgerufen am: 05.09.2025]. 2025
2. Destatis, Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-ingsgesamt.html>, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 2021
3. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Berechnung der Jahrestherapiekosten [unveröffentlicht]. 2026.
4. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 130 Rabatt. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 1988
5. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 1988
6. Onkopedia, Sinn, M., Arnold, D., Borner, M., Caca, K., Esposito, I. et al. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 01.04.2025]. 2024

7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.2, Juni 2025, AWMF-Registernummer: 032-053OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>, [Aufgerufen am: 09.01.2026]. 2025
8. Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klumpen, H. J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127-140.
9. GKV-Spitzenverband, Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand: 1. November 2025. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39_Ergaenzung_svereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf, [Aufgerufen am: 09.01.2026]. 2025
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2026. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>, [Aufgerufen am: 23.01.2026]. 2025
11. Jazz Pharmaceuticals. Clinical Study Report ZWI-ZW25-203: HERIZON-BTC-01 - A Phase 2b, Open-label, Single-arm Study of Zanidatamab (ZW25) Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic HER2-amplified Biliary Tract Cancers 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Ziihera® entnommen [1].

Anwendungsgebiete

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.

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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Embryofetale Toxizität, Schwangerschaft und Verhütung

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. In Berichten über andere HER2-gerichtete Antikörper nach der Markteinführung wurde beschrieben, dass die Anwendung während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnion führte, die sich als Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten.

Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Ziihera eine Schwangerschaft zu vermeiden. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Ziihera und für 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Linksventrikuläre Funktionsstörung

Eine Abnahme der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Zanidatamab. Die LVEF sollte vor Beginn der Behandlung mit Ziihera durch ein Echokardiogramm oder eine Radionuklid-Ventrikulographie (Multigated-Acquisition, MUGA) und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF innerhalb der normalen Grenzen liegt. Wenn die LVEF abnimmt und sich nicht verbessert hat oder bei der nächsten Untersuchung weiter abgenommen hat, sollte Ziihera gemäß Empfehlung in Tabelle 1 abgesetzt werden.

Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit einem LVEF-Wert vor der Behandlung von < 50%, einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb von 6 Monaten, Troponinwerten, die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder einer klinisch signifikanten Herzerkrankung wie ventrikulärer Arrhythmie, die eine Therapie erfordert, unkontrollierter Hypertonie oder einer Vorgeschichte von kongestiven Herzversagen (Congestive Heart Failure, CHF) untersucht.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Ziihera kann Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion Related Reaction, IRR) verursachen. Vor jeder Dosis sollte die Prämedikation verabreicht werden, um das Risiko von IRR zu reduzieren.

Die Patienten sollten während der Verabreichung und, falls klinisch angezeigt, nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer IRR überwacht werden. Es sollten geeignete notfallmedizinische Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung von IRR für den sofortigen Einsatz verfügbar sein, und IRR sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 behandelt werden.

Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, einschließlich Ziihera. Pneumonitis wurde bei 0,4 % von 233 Patienten berichtet, denen Ziihera 20 mg/kg i. v. als Einzelwirkstoff in klinischen Studien verabreicht wurde. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis Grad ≥ 2 sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,63 mg Polysorbat 20 in jeder Durchstechflasche, entsprechend 0,105 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen***

Um eine Schwangerschaft auszuschließen, muss vor dem Beginn der Behandlung mit Ziihera bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab bei Anwendung während der Schwangerschaft zu embryofetalen Schäden führen. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Ziihera und für 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zanidatamab in der Schwangerschaft bei Menschen oder Tieren vor. In Berichten über andere HER2-gerichtete Antikörper nach der Markteinführung wurde beschrieben, dass die Anwendung während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnion führte, die sich als Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Die Anwendung von Ziihera während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Frauen, die Ziihera während der Schwangerschaft oder innerhalb von 4 Monaten vor der Empfängnis erhalten haben, sollten auf Oligohydramnion überwacht werden. Bei Oligohydramnion sollten fetale Untersuchungen durchgeführt werden, die dem Schwangerschaftsalter und den örtlichen Behandlungsstandards entsprechen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanidatamab in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen es auf ein gestilltes Kind oder die Milchproduktion hat.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Ziihera-Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Bei dieser Überlegung sollte auch die Auswaschphase von 4 Monaten berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Zanidatamab durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zanidatamab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Ermüdung bei der Anwendung von Ziihera berichtet. Daher sollten Patienten angewiesen werden, beim Fahren von Fahrzeugen oder der Bedienung von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Zanidatamab wurde noch nicht bestimmt. In klinischen Studien betrug die höchste getestete Dosis 30 mg/kg. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und bei Bedarf eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für einen Zeitraum von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) und bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode zur Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Erfolgt keine unmittelbare Verwendung, unterliegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Anbruch der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) nicht überschreiten.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) und bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Erfolgt keine unmittelbare Verwendung, unterliegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Anbruch der Verantwortung des Anwenders und sollte 12 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten. Diese Aufbewahrungszeiten beginnen ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas des Typs I mit Chlorbutylstopfen und Flip-off-Schutzkappe.

Jede Packung enthält entweder 1 Durchstechflasche oder 2 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ziihera muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend mit einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5 % Glukose für Infusionszwecke verdünnt werden.

Bei der Rekonstitution und Verdünnung von Ziihera muss nach aseptischen Verfahren vorgegangen werden.

Rekonstitution

Die empfohlene Dosis von Ziihera wird anhand des Körpergewichts berechnet, um die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.

Die Durchstechflasche(n) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur annehmen lassen.

- Jede Durchstechflasche mit 5,7 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml in einem extrahierbaren Volumen von 6 ml zu erhalten.
- Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis zur vollständigen Auflösung. Nicht schütteln. Die Rekonstitution sollte nicht länger als 10 Minuten dauern.
- Die rekonstituierte Durchstechflasche ruhen lassen, damit sich Blasen auflösen können.
- Eine Sichtprüfung der rekonstituierten Lösung auf Partikel und Verfärbungen durchführen. Das rekonstituierte Produkt sollte eine farblose bis hellgelbe, klare bis leicht opaleszierende Lösung sein, die im Wesentlichen frei von Partikeln ist. Die rekonstituierte Durchstechflasche ist zu entsorgen, wenn eine Verfärbung oder Partikel festgestellt werden.

Verdünnung

- Das für die berechnete Dosis erforderliche Volumen aus jeder Durchstechflasche entnehmen.
- Das erforderliche Dosisvolumen langsam in einen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben, der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 % Glukose für Infusionszwecke enthält. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,4 mg/ml und 6 mg/ml liegen.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Nicht schütteln.
- Die Infusionslösung muss klar und farblos sein und darf keine sichtbaren Partikel enthalten.
- Wenn Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, muss die Lösung entsorgt werden.
- Die Kompatibilität mit Materialien für die i. v. Verabreichung und der verdünnten

- Ziihera-Lösung wurde bei folgenden Materialien nachgewiesen:
 - Infusionsbeutel: Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Ethylvinylacetat (EVA), Polypropylen (PP) und Ethylen-Propylen-Copolymer.
 - Infusionsset: Polyvinylchlorid/Di(2-ethylhexyl)phthalat (PVC/DEHP), Polyurethan (PUR), Polyethylen-beschichtetes (PE-beschichtetes) Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS).
 - Inline-Filter: Polyethersulfon-Filter (PES), Polyvinylidenfluorid-Luftfilter (PVDF).
 - Transfervorrichtungen für geschlossene Systeme: Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Acrylcopolymer, Polycarbonat (PC), Polyisopren (PI), Polyester, Polypropylen (PP), Polytetrafluorethylen (PTFE), Silikon und Edelstahl (SS).

Verabreichung

- Die Verabreichung von Ziihera erfolgt als i. v, Infusion mit einem 0,2- oder 0,22 Mikron-Filter.
- Ziihera und andere i. v, Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Beseitigung

Ziihera-Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendete Reste der rekonstituierten Lösung müssen entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Aus Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [1].

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [1]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Wenn die Einreichung eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zusammenfallen, können sie gleichzeitig eingereicht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk Management Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind, sind im Folgenden dargestellt [1, 2]:

Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen

Tabelle 3-25: Beschreibung der Routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Embryo-fötale Toxizität	Routinemäßige Risikokommunikation: siehe PL Abschnitt 2 Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobewältigung empfehlen: Abschnitt 4.4 des EU SmPC Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.6 des EU SmPC Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Weitere Routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Abkürzungen: EU = Europäische Union; SmPC = Fachinformation, PL = Packungsbeilage (Package Leaflet) Quellen: [1, 2]	

Weitere Risikominimierungsmaßnahmen

Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Tabelle 3-25 sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken des Arzneimittels zu bewältigen. Es werden keine weiteren Risikominimierungsaktivitäten für Sicherheitsbedenken vorgeschlagen.

Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Tabelle 3-26: Zusammenfassende Tabelle von Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Embryo-fötale Toxizität	Routinemäßige Risikokommunikation: SmPC-Abschnitt 4.4, in welchem Empfehlungen über embryofötale Toxizität, Verhütung und Schwangerschaft angegeben werden. SmPC-Abschnitt 4.6, in welchem Empfehlungen über Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit angegeben werden.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über das Melden von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion hinaus: keine vorgeschlagen
Abkürzungen: EU = Europäische Union; SmPC = Fachinformation Quellen: [1, 2]		

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ sind in Anhang IIE des EPAR genannt [1]:

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-27: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter "Besonderen Bedingungen"

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei der Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem biliären Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zu bestätigen, soll der Hersteller die Ergebnisse der laufenden offenen, randomisierten klinischen Phase-III-Studie JZP598-302 einreichen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab in Kombination mit einer Standardtherapie im Vergleich zu einer alleinigen Standardtherapie bei fortgeschrittenem HER2-positivem biliären Karzinom untersucht wird.	30.09.2029
Abkürzungen: HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2) Quellen: [1, 2]	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: Die EPAR Produktinformation [1] und die Zusammenfassung des EU-RMP [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), European Public Assessment Report (EPAR). URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ziihera-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 2025
2. Jazz Pharmaceuticals, EU Risk Management Plan - Ziihera (zanidatamab). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/ziihera-epar-risk-management-plan_en.pdf, [Aufgerufen am: 08.08.2025]. 2025

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine	n. a.	n. a.
n. a. = nicht anwendbar			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist Juni 2025.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Gemäß der Fachinformation von Ziihera[®] sind keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, welche bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version vom 1. Quartal (Stand: 2026/01) verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>, [Aufgerufen am: 05.09.2025]. 2025

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2026. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>, [Aufgerufen am: 23.01.2026]. 2025

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatendatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
1	ZWI-ZW25-101	NCT02892123 [1]	Abgeschlossen	-	nein ^b	[2]	36	0
2	ZWI-ZW25-102	Kein Eintrag	Laufend	27.03.2025	nein ^c	[2]	8	0
3	HERIZON-BTC-01	NCT04466891 [3]	Abgeschlossen	-	ja ^d	[2]	131	0
4	ZWI-ZW25-EAP	NCT04578444 [4]	Laufend	31.07.2024	nein ^c	[2]	65	0
Gesamt							240	0
In Prozent (%)								0 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Supportive Studie im Zulassungsantrag ^c Ergänzende Studie im Zulassungsantrag ^d Pivotal Studie im Zulassungsantrag								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov., Phase I Trial of ZW25 in Patients With Locally Advanced (Unresectable) and/or Metastatic HER2-expressing Cancers. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02892123>, [Aufgerufen am: 05.02.2026]. 2016

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

3. ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. A Phase 2b, Open-label, Single-arm Study of ZW25 Monotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic HER2-amplified Biliary Tract Cancers. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04466891>, [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020

4. ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. Expanded Access Use of Zanidatamab for the Treatment of HER2-Positive Advanced Solid Tumor. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578444>, [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020