

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanidatamab (Ziihera®)

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Modul 4

Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	23
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.3 Metaanalysen	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	93
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	94
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	96
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	99
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	100
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	105

4.3.2	Weitere Unterlagen	108
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	108
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	108
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	109
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	112
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	113
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	117
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche	121
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	124
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	125
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	127
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	128
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	165
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	177
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Morbidität: Schmerz – weitere Untersuchungen	202
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.3.6	Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	292
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	292
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	294
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	301
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	301

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	301
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	302
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	305
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	305
4.6	Referenzliste	307
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		328
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)		333
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		340
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen		378
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		426
Anhang 4-G : Zusätzliche Daten		448

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt.....	27
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515	31
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien – weitere Untersuchungen	42
Tabelle 4-5: Bestimmung des bestätigten besten Gesamtansprechens.....	60
Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für PFS	63
Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für PFS, Sensitivitätsanalyse 1	65
Tabelle 4-8: Hierarchie und Implementierung der Variablen für das PS-Modell.....	85
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	103
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4 -4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	107

Tabelle 4-4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	107
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	109
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	110
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	110
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	111
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	111
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	115
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	115
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-37: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen .	129
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HERIZON-BTC-01, Demographische Merkmale (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HERIZON-BTC-01, Krankheitsmerkmale und Krankheitsgeschichte (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-42: Exposition mit der Studienmedikation (Zanidatamab) und Dauer des Follow-up in der Studie HERIZON-BTC-01 (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142

Tabelle 4-43: Behandlung nach der Studie HERIZON-BTC-01 Krebsbehandlungen nach standardisierter Bezeichnung – Erstbehandlung – (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-44: Behandlung nach der Studie HERIZON-BTC-01 Krebsbehandlungen nach standardisierter Bezeichnung (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-45: Charakterisierung der ECA der Studie JZP598-515, demographische Merkmale der nicht-gewichteten ECA – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-46: Charakterisierung der nicht-gewichteten ECA der Studie JZP598-515, Krankheitsmerkmale und Krankheitsgeschichte – weitere Untersuchungen	147
Tabelle 4-47: Exposition mit der Studienmedikation (Zweitlinientherapieregime) und Dauer des Follow-up der nicht-gewichteten ECA der Studie JZP598-515 – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-48: Verteilung der SMR – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA.....	163
Tabelle 4-49: Ungewichtete und gewichtete Kovariaten, die in das PS-Modell zur Erstellung der SMR-Gewichte zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ECA einbezogen wurden.	164
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	166
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	171
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	174
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, von SMR-gewichteter ECA, ungewichteter ECA, EAS, Kohorte 1 (ICH 3+))	175
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Tumoransprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt cORR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	180
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt CBR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	183

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt DCR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	183
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt DOR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, REP, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	184
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten cORR aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, REP, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	186
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	191
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	194
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 2 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	195
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 3 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	197
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichteter ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	199
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, von ECA, ungewichteter ECA, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	200
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Schmerz – weitere Untersuchungen.....	202
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Schmerz in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	204
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	205
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala, Beeinträchtigung durch Schmerz aus der Studie HERIZON-	

BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	207
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz, Stunden aus der Studie HERIZON- BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	208
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen	210
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS, Veränderung zu Baseline des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	212
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Responderanalyse, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	213
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	215
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten TEAE aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	219
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, TEAE ≥ 10 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	220
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3) in ≥ 5 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	222
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, SUE in ≥ 5 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	224
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, UE die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	225
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, UE die zum Tod führten nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	226
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, AESI und ausgewählte UE aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	227

Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	231
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	232
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	233
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: iCCA, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	234
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: eCCA, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	235
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	236
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung: <2, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	237
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung: ≥ 2, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	238
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Nordamerika, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	239
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	240
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Andere, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	241
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	242
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	243
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	244

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	245
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	246
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Performance-Status, Baseline ECOG-PS: 0, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)...	247
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Performance-Status, Baseline ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)...	248
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Stadium, Stadium IV, IVA, IVB zu Baseline, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)...	249
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	250
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht-asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	251
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Subtyp: Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	253
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt DOR Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	254
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, < 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	255
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, ≥ 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	256
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	257
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	258

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	259
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	260
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	261
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	262
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	263
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	264
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium zu Baseline, Stadien IV, IVA, IVB, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	265
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	266
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	267
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp: Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	268
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp: Intrahepatisches Cholangiokarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	269
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp: Extrahepatisches Cholangiokarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	270
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	271
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, < 2 Regime,	

aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	273
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, ≥ 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	274
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Nordamerika, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	275
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	276
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Andere, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	278
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	279
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	280
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	281
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	283
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	284
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 0, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	285
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	286
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium zu Baseline, Stadien IV, IVA, IVB, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	288
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	289

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht-Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	290
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt.....	295
Tabelle 4-147: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515	299
Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	301
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERIZON-BTC-01 nach TREND.....	379
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für JZP598-515 nach STROBE	406
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HERIZON-BTC-01	427
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den indirekten Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01-Studie und der SMR-gewichteten ECA im Rahmen der Studie JZP598-515	436
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Rücklaufquoten aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	448
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	451
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	456
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	458
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	462
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Rücklaufquoten aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)	467
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	470

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Responderanalyse, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1).....	475

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Abbildung 4-3: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	105
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	124
Abbildung 4-6: Design der Studie HERIZON-BTC-01	153
Abbildung 4-7: Design der Studie JZP598-515	157
Abbildung 4-8: Ungewichtete PS-Verteilung bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA.	162
Abbildung 4-9: Gewichtete PS-Verteilung bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA.	162
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01	173
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	175
Abbildung 4-12: Wasserfalldiagramm zur Reduktion der Zielläsion gemäß ICR zum finalen Datenschnitt, REP, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR per ICR zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS per ICR zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	200
Abbildung 4-16: Forest Plot (Teil 1) zum Endpunkt cORR per ICR nach Subgruppe (EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	252
Abbildung 4-17: Forest Plot (Teil 2) zum Endpunkt cORR per ICR nach Subgruppe (EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)).....	252
Abbildung 4-18: Patientenfluss in der Studie HERIZON-BTC-01 zum Datenschnitt vom 28.07.2024.....	424

Abbildung 4-19: Flussdiagramm von HER2-positiven fortgeschrittenen BTC-Patienten, welche die Einschlusskriterien in den FHRD-ECA erfüllten.	425

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Anti-Drug-Antibody
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under curve)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BONT	Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment)
BOR	Bestes objektives Ansprechen (Best Overall Response)
BPI-sf	Brief Pain Inventory – Short Form
BTC	Biliäres Karzinom (Biliary tract cancer)
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cORR	Bestätigte objektive Ansprechrate (Confirmed Objective Response Rate)
COVID	Coronavirus Disease
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CSR	Klinischer Studienreport
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EAS	Efficacy-Analysis-Set
ECA	Externe Kontrollpopulation
eCCA / ECC	Extrahepatisches Cholangiokarzinom
ECHO/MUGA	Echokardiogramm/Multigated acquisition scan
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EHR	Elektronische Gesundheitsakte (Electronic Health Records)
EoT	Ende der Behandlung (End of treatment)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-5L	5-Level EQ-5D
EQ-5D VAS	EQ-5D Visuelle Analogskala
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
FHRD	Flatiron Health Research Analytic Database
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Fibroblast growth factor receptor 2)
FOLFOX	Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
5-FU	5-Fluorouracil

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
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis-B-Virus
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
iCCA / ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
ICR	Unabhängiges zentrales Review (Independent central review)
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase 1
IHC	Immunhistochemie
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion Related Reaction)
ISH	in situ Hybridisierung
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOL	Key Opinion Leader
LDH	Laktataldehyd
LMD	Leptomeningeale Erkrankung
LV	Leucovorin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
2L	Zweitlinientherapie
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT / MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MSHI-H	Mikrosatelliteninstabilität-High
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht auswertbar
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmierter Zelltod-Protein 1 (Programmed cell death protein 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed death-ligand 1)
PLR	Thrombozyten zu Lymphozyten
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Propensity Score
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QoL	Lebensqualität (Quality of life)
QTcF	QT mit Fridericia-Korrektur
QUIPS	Quality in Prognostic Studies
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REP	Response-Evaluable-Population
SAESI	Schwerwiegendes AESI
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	Standardized Mortality Ratio
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SLR	Systematische Literaturrecherche

SOC / SOK	Systemorganklasse nach MedDRA
Std	Standardabweichung
STE	Surrogate-Threshold-Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	UE, das unter Behandlung auftritt (Treatment-emergent adverse event)
TPR	Zeitpunkt Ansprechen (Timepoint Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zum Abbruch der Behandlung (Time to Treatment Discontinuation)
TTNT	Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to Next Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper limit of normal)
Q3W	Q3W = einmal alle 3 Wochen
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
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
WHO	World Health Organization
ZNS / CNS	Zentrales Nervensystem
vs.	Versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Zanidatamab (Ziihera®) als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2, Human epidermal growth factor receptor 2)-positivem (Immunhistochemie [IHC] 3+) biliärem Karzinom (BTC, Biliary Tract Cancer), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [1], zu bewerten?

Bei Zanidatamab handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16.12.1999 [2]. Die Orphan Drug Designation von Zanidatamab vom 19.07.2021 in der Indikation BTC [3] wurde mit der Zulassung vom 27.06.2025 durch die Europäische Kommission bestätigt [1].

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt [4, 5]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden [5].

Hintergrund

BTC umfassen intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome sowie Karzinome der Ampulla Vateri. Diese heterogene Gruppe von aggressiven Krebserkrankungen der Gallengänge und der Gallenblase ist mit einer schlechten Prognose assoziiert – je nach Lokalisation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 7–40 %. Die fortgeschrittenen Stadien III & IV weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12–24 % (Stadium III) bzw. 3–8 % (Stadium

IV) auf [6]. Während der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten nur noch wenige Monate [7-9].

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 [10, 11]. Eine HER2-Überexpression in BTC ist mit einem aggressiveren Phänotyp verbunden. Dieser manifestiert sich in einer erhöhten Metastasierungsrate, einem späteren Tumorstadium bei Erstdiagnose und damit einhergehend durch eine ungünstigere Prognose [12].

In das Anwendungsgebiet von Zanidatamab fallen nur eindeutig HER2-positive BTC, wobei diese HER2-Positivität durch einen immunhistochemischen Nachweis (IHC 3+) bestätigt werden muss [13].

Für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC stand bis zur Zulassung von Zanidatamab keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in den aktuellen Leitlinien die Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (FOLFOX) bzw. alternativ eine Monotherapie (5-FU/Leucovorin (LV), Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU/LV oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin in der zweiten Therapielinie für Patienten empfohlen, für die keine molekularstratifizierte Therapie in Frage kommt [8, 14]. Insgesamt weisen die 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 [15-19].

Da Zanidatamab die erste zugelassene zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, stellt Chemotherapie eine adäquate Therapiealternative für Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, dar.

Datenquellen

Für das Dossier werden die Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 sowie die Studie JZP598-515 herangezogen [5]. Die Ergebnisse der Studien werden in Kapitel 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt.

Bei der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie der Phase II, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC untersuchte. Gemäß der Zulassung von Zanidatamab werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC berücksichtigt [20] – im Weiteren als Kohorte 1 (IHC 3+) bezeichnet. Ergänzend wird die gesamte Kohorte 1 präsentiert, welche Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+ und IHC2+ – bestätigt durch in situ Hybridisierung [ISH]) umfasst.

In diesem Nutzendossier wird der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 dargestellt.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wird darüber hinaus ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie präsentiert (Studie JZP598-515). Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) der Studie HERIZON-BTC-01 mit Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Kohorte. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der Flatiron Health Research Analytic Database (FHRD). Im Rahmen der Studie JZP598-515 wird ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 mit der Standardized Mortality Ratio (SMR)-gewichteten externen Kontrollpopulation (ECA), wobei die SMR-Gewichtung auf Basis eines Propensity Scores (PS) erfolgte, als Datenquelle herangezogen [20].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen wird ein indirekter Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Zanidatamab im Vergleich zu Chemotherapie dargestellt. Dazu wurde sowohl nach geeigneten Studien zu Zanidatamab als auch nach geeigneten Studien zu Chemotherapie gesucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Suche nach Studien, die für die weiteren Untersuchungen in Frage kommen, sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die in der systematischen Literaturrecherche (SLR) identifizierte Studie HERIZON-BTC-01 wird nach den Kriterien der Berichterstattung für nicht-randomisierte Studien nach TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design) basierend auf den jeweiligen Studiendokumenten (Protokoll inkl. Amendments, statistischer Analyseplan [SAP], klinischer Studienbericht [CSR]) beschrieben und beurteilt.

Die Studie JZP598-515 mit einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte wird entsprechend den Items 3–13 des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements basierend auf den jeweiligen Studiendokumenten (Protokoll inkl. Amendments, Report) beschrieben und beurteilt.

Die Studienergebnisse der HERIZON-BTC-01 werden detailliert für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird berichtet [20].

Für den indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.2.5.6) wird die Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA als Datenquelle herangezogen [21].

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden für die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität und Morbidität im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das vorliegende Nutzendossier basiert auf der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01. Eine Übersicht der Ergebnisse der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Mortalität		
Gesamtüberleben		
OS (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	18,07 (12,22; 22,87)	15,54 (10,38; 18,66)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	96,7 (87,5; 99,2)	93,6 (85,4; 97,3)
6 Monate	90,1 (79,2; 95,4)	80,3 (69,4; 87,6)
9 Monate	78,4 (65,7; 86,8)	69,6 (57,9; 78,6)
12 Monate	65,0 (51,6; 75,6)	56,2 (44,3; 66,5)
Morbidität		
Tumoransprechen		
cORR ^c , n (%)	32 (51,6)	33 (41,3)
95 %-KI	(38,6; 64,5)	(30,4; 52,8)
CBR, n (%) ^d	36 (58,1)	38 (47,5)
95 %-KI	(44,8; 70,5)	(36,2; 59,0)
DCR, n (%) ^e	49 (79,0)	55 (68,8)
95 %-KI	(66,8; 88,3)	(57,4; 78,7)
DOR, n (%) ^f	18 (56,3)	18 (54,5)
DOR (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	14,92 (7,39; 23,98)	14,92 (7,39; 23,98)
PFS		
PFS-Zeit (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	7,16 (5,36; 9,43)	5,49 (3,65; 7,29)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,5; 85,8)	67,2 (55,7; 76,4)
6 Monate	55,6 (41,8; 67,3)	45,3 (33,8; 56,1)
9 Monate	41,8 (28,7; 54,5)	33,4 (22,8; 44,3)
12 Monate	35,9 (23,3; 48,6)	28,8 (18,8; 39,6)
Verträglichkeit		
Gesamtraten TEAE		
Jegliche TEAE	61 (98,4)	78 (97,5)
CTCAE-Grad 1	6 (9,7)	9 (11,3)
CTCAE-Grad 2	15 (24,2)	19 (23,8)
CTCAE-Grad 3	36 (58,1)	44 (55,0)

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3)	40 (64,5)	50 (62,5)
CTCAE-Grad 4	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche SUE	33 (53,2)	43 (53,8)
Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten	2 (3,2)	2 (2,5)
Jegliche UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche AESI/ausgewählte UE	48 (77,4)	59 (73,8)
CTCAE-Grad 1/2	42 (67,7)	53 (66,3)
CTCAE-Grad 3	10 (16,1)	11 (13,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jegliche SAESI	4 (6,5)	4 (5,0)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das KI basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Beinhaltet ausschließlich bestätigte CR und PR. ^d SD oder Non-CR/Non-PD $\geq$ 24 Wochen oder bestätigtes bestes Gesamtansprechen von CR oder PR. ^e Bestes Gesamtansprechen von SD, Non-CR/Non-PD, oder bestätigte CR oder PR. ^f Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR in Kohorte 1 (IHC 3+) mit N = 32 Patienten und in Kohorte 1 mit N = 33 Patienten. Abkürzungen: AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest); BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; CBR = klinische Nutzenrate (Clinical benefit rate); cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR = vollständiges Ansprechen; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; SAESI = Schwerwiegendes AESI; SD = Stabile Erkrankung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: [22]		

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) betrug 18,07 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI): 12,22; 22,87) (siehe Tabelle 4-1) und stellt eine erhebliche Verbesserung gegenüber der derzeitigen Standardtherapie dar. Die bisherige Standardzweitlinientherapie FOLFOX bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC nach Progress unter einer Erstlinientherapie mit Cisplatin/Gemcitabin – unabhängig von molekulargenetischen Veränderungen – konnte das Gesamtüberleben von 5,3 Monaten auf lediglich 6,2 Monate verbessern [15]. Darüber hinaus ist zu betonen, dass die Prognose für HER2-positive BTC-Patienten mit einem aggressiven Phänotyp ungünstiger ist als die ohnehin bereits schlechte Prognose für BTC-Patienten im Allgemeinen [10, 11].

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten betrug 96,7 % (95 %-KI: 87,5; 99,2). Nach 6 Monaten lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bei 90,1 % (95 %-KI: 79,2; 95,4). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 12 Monaten bei 65,0 % (95 %-KI: 51,6; 75,6). Die Dauer des OS-Follow-up betrug im Median 16,41 Monate (Min; Max: 1,3, 38,1). Zum finalen Datenschnitt wurden 17 Patienten (27,4 %) zensiert, davon waren 10 Patienten (16,1 %) lebend zum finalen Datenschnitt, 5 Patienten (8,1 %) nahmen die Einwilligung zurück und 2 Patienten (3,2 %) waren Lost to Follow-up. Die Analyse zum Gesamtüberleben inkludierte 45 Ereignisse (72,6 %).

Tumoransprechen

Bestätigte objektive Ansprechrates (cORR, confirmed Objective Response Rate)

In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen insgesamt 32 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf. Die cORR nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 betrug 51,6 % (95 %-KI: 38,6; 64,5) (siehe Tabelle 4-1). Damit profitierten über die Hälfte der Patienten in der Zielpopulation von einer Behandlung mit Zanidatamab. Verglichen mit der ABC-06-Studie, in welcher 5 % der Patienten unter einer Behandlung mit FOLFOX – der derzeitigen Standardtherapie – eine cORR zeigen, ist dieser Wert unter Zanidatamab um den Faktor 10 erhöht [15]. 3 Patienten (4,8 %) wiesen ein vollständiges Ansprechen (CR, Complete Response) auf. Weiterhin hatten 29 Patienten (46,8 %) ein partielles Ansprechen (PR, Partial Response) und 17 Patienten (27,4 %) eine stabile Erkrankung (SD, stable disease). 13 Patienten (21,0 %) wiesen einen Progress auf. Die Mehrzahl der Patienten wies eine Abnahme in der messbaren Tumorlast in der Zielläsion auf (siehe Tabelle 4-59).

Klinische Nutzenrate (CBR, Clinical Benefit Rate)

Unter den Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC wiesen insgesamt 36 Patienten einen klinischen Nutzen auf. Die CBR, definiert als SD für ≥ 24 Wochen oder ein definiertes bestes objektives Ansprechen (BOR, Best Overall Response) oder CR oder PR nach RECIST v1.1, betrug zum finalen Datenschnitt 58,1 % (95 %-KI: 44,8; 70,5). Eine CBR von 58,1 % zeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen krankheitskontrollierenden Effekt unter Zanidatamab erreichten (siehe Tabelle 4-1).

Krankheitskontrollrate (DCR, Disease Control Rate)

In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen insgesamt 49 Patienten eine kontrollierte Erkrankung auf. Die DCR, definiert als BOR der SD, betrug zum finalen Datenschnitt 79 % (95 %-KI: 66,8; 88,3) (siehe Tabelle 4-1).

Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of Response)

In der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug die DOR für die 32 Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR) im Median 14,92 Monate (95 %-KI: 7,39; 23,98). Dementsprechend profitierten Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC im Median deutlich länger als ein Jahr von der Behandlung mit Zanidatamab. Die Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 betrug 92,86 % (95 %-KI: 74,35; 98,16). Somit hatten 92,86 % der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, nach 16 Wochen weiterhin ein anhaltendes Ansprechen (siehe Tabelle 4-62).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Unter einer Behandlung mit Zanidatamab profitierten Patienten mit HER2-positivem BTC im Median über 7 Monate ohne Progression der Erkrankung. Das mediane PFS in der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug 7,16 Monate (95 %-KI: 5,36; 9,43). Die Analyse zum PFS inkludierte 44 Ereignisse (71,0 %), davon 41 Patienten (66,1 %) mit dem Ereignis Radiologische Progression und 3 Patienten mit dem Ereignis Tod. Insgesamt 18 Patienten (29,0 %) wurden zensiert, davon aufgrund des Beginns einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie 10 Patienten (16,1 %), Rücknahme der Einwilligung von 5 Patienten (8,1 %) und ≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens bei 3 Patienten (4,8 %) (siehe Tabelle 4-66). Die Dauer des PFS-Follow-up betrug im Median 5,5 Monate (Min; Max: 0,6, 35,1) (siehe Tabelle 4-1).

Darüber hinaus zeigen die Sensitivitätsanalysen zu PFS (siehe Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-69) unter Anwendung alternativer Zensierungsregeln ähnliche Ergebnisse wie die primäre Analyse (siehe Tabelle 4-66).

Verträglichkeit

In der Studie HERIZON-BTC-01 traten bis zum finalen Datenschnitt vom 28.07.2024 für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC bei 61 Patienten (98,4 %) mindestens ein Treatment-emergent adverse event (TEAE) auf. Der Schweregrad wurde nach den National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien (Version 5.0) erfasst. Schwere TEAE (CTCAE $\geq$ Grad 3) wurden bei 40 Patienten (64,5 %) dokumentiert. Bei 33 Patienten (53,2 %) traten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten selten auf mit 2 Patienten (3,2 %). In der Kohorte 1 (IHC 3+) traten keine TEAE, die zum Tod führten, auf.

Zusätzlich sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 23-25]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 25].

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg – Kohorte 1 (IHC 3+) vs. Chemotherapie – SMR-gewichtete ECA	Ausmaß des Zusatznutzens ¹
Mortalität		
Gesamtüberleben		
HR (95 %-KI)	0,34 (0,15; 0,74)	Erheblicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Morbidität		
PFS		
HR (95 %-KI)	0,44 (0,23; 0,84)	Beträchtlicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Abkürzungen: ECA = Externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio Quellen: [26]		

Gesamtüberleben

Der indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres Hazard Ratio (HR) mit 0,34 (95 %-KI: 0,15; 0,74; $p = 0,01$) unter Therapie mit Zanidatamab (siehe Tabelle 4-2). Damit war bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die Zanidatamab als Zweitlinientherapie erhielten, im Beobachtungszeitraum das Sterberisiko im Vergleich zur Chemotherapie um 66 % reduziert. Zudem ist das mediane Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 13,44; 23,49) um fast 15 Monate länger als mit Chemotherapie mit 3,29 Monaten (95 %-KI: 1,77, -) (siehe Tabelle 4-55).

PFS

Der indirekte Vergleich des PFS zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres HR mit 0,44 (95 %-KI: 0,23; 0,84, $p = 0,01$) zugunsten von Zanidatamab (siehe Tabelle 4-2). Damit haben Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC mit Zanidatamab als Zweitlinientherapie ein um 56 % geringeres Risiko ein Fortschreiten der Erkrankung zu haben, wie Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden. Zudem ist das mediane PFS unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 7,26 Monaten (95 %-KI: 5,35; 10,87) um fast 5 Monate länger als mit Chemotherapie mit 2,30 Monaten (95 %-KI: 1,77; 4,66) (siehe Tabelle 4-70).

Zusammenfassung

Zanidatamab stellt für Patienten mit vorbehandeltem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC 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 auf im Median 18,07 Monate verlängern (siehe Tabelle 4-2).

Mit Zanidatamab steht nun erstmals eine Chemotherapie-freie Alternative für HER2-positive (IHC 3+) BTC-Patienten in der Zweitlinie zur Verfügung. Entsprechend sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und für Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 23-25]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 25].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau wird anhand der vorgelegten Daten der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt für Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden,

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

Zur Einordnung der Ergebnisse wird ein indirekter Vergleich der HER2-positiven BTC-Patienten der HERIZON-BTC-01 gegenüber der SMR-gewichteten ECA präsentiert. Die vorgelegte Evidenz auf Basis dieses indirekten Vergleichs zeigt einen erheblichen Zusatznutzen durch die Therapie mit Zanidatamab gegenüber Chemotherapie, dem derzeitigen Therapiestandard in diesem Anwendungsgebiet. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals ergeben sich keine Einschränkungen hinsichtlich des indirekten Vergleichs, da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist und das hohe Verzerrungspotential der HERIZON-BTC-01 und der Studie JZP598-515 daher keinen Einfluss hat. Im vorliegenden Nutzendossier zeigt sich für Zanidatamab im indirekten Vergleich ein erheblicher Zusatznutzen durch eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens **mit 18,07 Monaten unter Zanidatamab vs. 3,29 Monate unter Chemotherapie**. Das beobachtete Ausmaß des Behandlungserfolgs weicht

deutlich vom natürlichen Krankheitsverlauf ab und eine substanzielle Verbesserung der Prognose für die betroffenen Patienten unter Zanidatamab ist erkennbar.

Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird, wie im Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

In diesem Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, dargestellt [27].

Zanidatamab erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ [3]. Der Orphan Drug Status wurde mit der Zulassung vom 27.06.2025 bestätigt [1].

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation ist Zanidatamab zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [27].

In der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 waren Patienten mit HER2-positivem BTC mit dem IHC-Status von 0 bis 3+ eingeschlossen. Es werden entsprechend der Zulassung vorrangig die Ergebnisse der Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC präsentiert [27]. Die Auswertung dieser Teilpopulation war für die Studie HERIZON-BTC-01 durch Subgruppenanalysen prädefiniert [28].

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung und Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens umfasst eine zulassungskonforme Dosierung von Zanidatamab gemäß Fachinformation. Laut den Angaben in der Fachinformation wird Zanidatamab wie folgt angewendet:

Die empfohlene Dosis von Zanidatamab 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 [27].

Vergleichstherapie

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 [5]. Folglich stellt Jazz Pharmaceuticals die Studiendaten der Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 im vorliegenden Nutzendossier dar.

Zur Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens wird darüber hinaus ein indirekter Vergleich gegenüber der SMR-gewichteten ECA präsentiert, welche HER2-positiv (IHC 3+) BTC-Patienten umfasst, die eine Chemotherapie in Zweitlinie erhielten.

Unabhängig davon fand am 28.11.2024 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und § 7 des 5. Kapitels Verfo mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2024-B-242), in welchem Jazz Pharmaceuticals eine potenzielle zVT beim G-BA angefragt hat. Der G-BA bestimmte die zVT für Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Orphan Drug Status wie folgt [29]:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- FOLFOX
 - nur für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2, Fibroblast Growth Factor Receptor 2)-Fusion, FGFR2-Rearrangement, Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1)-R132-Mutation, Mikrosatelliteninstabilität-High (MSI-H) 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 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.

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 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 [8], da molekulare Alterationen, welche die Zielstrukturen der anderen Therapieoptionen darstellen, i. d. R. nicht gleichzeitig mit einer HER2-Überexpression auftreten [30-32]. Bis zur Phase-III-Studie der ABC-06-Studie 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 [33]. Zuvor gab es keine Evidenz dafür, dass Chemotherapien in der Zweitlinie einen Vorteil für Patienten in dieser Population darstellten [15].

Der G-BA benennt für die zVT von Zanidatamab unter anderem das systemische Chemotherapieregime FOLFOX, vorbehaltlich dessen Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung [29]. In den Leitlinien wird FOLFOX in der zweiten Therapielinie für Patienten empfohlen, für die keine molekularstratifizierte Therapie in Frage kommt [8, 9, 14]. 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 [33]. Zanidatamab ist die erste zugelassene zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Ohne zielgerichtete Therapien verbleiben ausschließlich Chemotherapien. Zu diesen zählen [8, 14]:

- FOLFOX,
- 5-FU/LV
- Capecitabin
- Irinotecan
- 5-FU/LV und Irinotecan
- Capecitabin und Irinotecan oder
- Capecitabin und Oxaliplatin.

Folglich stellen Chemotherapien adäquate Therapiealternativen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. 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 [5].

Endpunkte

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte werden der Nutzen und Zusatznutzen (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) in der relevanten Studie HERIZON-BTC-01 sowie im indirekten Vergleich mit der SMR-gewichteten ECA untersucht.

Im Dossier werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte präsentiert und zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Zanidatamab herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Tumoransprechen
 - ORR (ergänzend)
 - CBR (ergänzend)
 - DCR (ergänzend)
 - DOR (ergänzend)
 - Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen (ergänzend)
- PFS (ergänzend)
- Schmerz
- Gesundheitszustand

Verträglichkeit

- UE

Studientyp

Es wird die beste verfügbare Evidenz aus klinischen Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Zanidatamab in der vorliegenden Indikation herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Patientenpopulation

Die zu betrachtende Population entspricht der beschriebenen Patientenpopulation unter 4.2.1: Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [27].

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden in einer zugelassenen Dosierung verabreicht werden [27].

Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Chemotherapie,
- 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 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

Endpunkte

Laut § 35a Abs. 1 S.7 SGB V iVm § 5 Abs. 2 AM-NutzenV sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu berücksichtigen. Es musste mindestens einer der unter Abschnitt 4.2.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte erhoben worden sein [5, 34].

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [27], erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz für Zanidatamab.

Studiendauer

Keine Einschränkung.

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge, welche eine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben und den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)/STROBE/ Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements entsprechen. Ausgeschlossen werden Konferenz-Abstracts, Poster, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit HER2-positivem BTC, denen Zanidatamab in einer zulassungskonformen Dosierung i.v. verabreicht wurde [35]. Es musste mind. ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichtet werden. Die Publikationen und Einträge mussten für die Bewertung

relevante Primärdaten enthalten, den Kriterien CONSORT-Statements entsprechen, und in englischer oder deutscher Sprache verfasst sein.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden	A1	Abweichende Indikation Tiermodelle
Intervention	E2	Zanidatamab in einer zulassungskonformen Dosierung und Verabreichungsart (20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen)	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Chemotherapie • Ivosidenib^a • Pemigatinib^b • Pembrolizumab^c • 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		Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisiert kontrollierte Studien	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung		
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A7	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
				berichtete Ergebnisse ^d • Keine relevanten Primärdaten
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache

^a nur für Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation
^b nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement
^c nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H und dMMR
^d Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.

Abkürzungen: BTC = Biliäre Karzinome (Biliary tract cancer); CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; dMMR = defiziente Mismatch-Reparatur; FGFR2 = Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2); HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2); IDH = Isocitrat-Dehydrogenase 1; IHC = Immunhistochemie; i.v. = intravenös; MSI-H = Mikrosatelliteninstabilität-High; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)

Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen denen der Suche nach RCT in den Bereichen Population, Endpunkte und Sprache. Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit HER2-positivem BTC, denen Zanidatamab in einer zulassungskonformen Dosierung i.v. verabreicht wurde [35] oder Studien, in denen Patienten mit HER2-positivem BTC, die eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie, Ivosidenib, Pemigatinib, Pembrolizumab oder Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, IDH1-R132-Mutation, MSI-H, dMMR) erhielten [29]. Bei dem Studientyp wurden zusätzlich zu RCT auch nicht-randomisierte Studien (NRS), einschließlich kontrollierten klinischen Studien, unkontrollierten, einarmigen klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Kohortenstudien eingeschlossen. Abweichende Studientypen, wie z. B. Fallberichte und -serien wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Studien ausgeschlossen, die insgesamt weniger als 10 Patienten umfassten, da eine zu geringe Patientenzahl keine aussagekräftigen Ergebnisse erlaubt. Da in der Recherche auch NRS eingeschlossen wurden, wurde der Publikationstyp auf Berichte, die den Kriterien der TREND- und STROBE-Statements genügen, erweitert. Treffer wurden nur eingeschlossen, wenn die Datenverfügbarkeit prinzipiell für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Die Datenverfügbarkeit wird gemäß den Allgemeinen Methoden Version 8.0 [36] als geeignet angesehen, wenn individuelle Patientendaten zur Analyse vorliegen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien – weitere Untersuchungen

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	E1	Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden	A1	Abweichende Indikation Tiermodelle
Intervention	E2	Zanidatamab in einer zulassungskonformen Dosierung	A2	Andere Interventionen

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
		und Verabreichungsart (20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen) ODER Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Chemotherapie • Ivosidenib^a • Pemigatinib^b • Pembrolizumab^c • 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		
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Es werden Studien der folgenden Typen eingeschlossen, wenn ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden: • Randomisiert kontrollierte Studien • Kontrollierte klinische Studien • Unkontrollierte, einarmige klinische Studien • Beobachtungsstudien • Kohortenstudien	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	Beobachtungsdauer muss zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit geeignet sein	A6	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung: ungeeignete Beobachtungsdauer für den Vergleich
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT/STROBE/TREND/-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A7	• Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
				berichtete Ergebnisse ^d - Keine relevanten Primärdaten - Datenverfügbarkeit erlaubt einen indirekten Vergleich nicht^e
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache

^a nur für Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation
^b nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement
^c nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H und dMMR
^d Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse zu Studien, die bereits in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.
^e Die Verfügbarkeit individueller Patientendaten wird vorausgesetzt.

Abkürzungen: BTC = Biliäre Karzinome (Biliary tract cancer); CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Fibroblast growth factor receptor 2); HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2); IHC = Immunhistochemie; i.v. = intravenös; STROBE = Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Allgemeines Vorgehen

Die Recherchen wurden am 06.01.2026 in den Datenbanken MEDLINE (Suchoberfläche: Pubmed) und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (Suchoberfläche: Cochrane Library, im Weiteren: CENTRAL) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet (siehe Anhang 4-A). Es erfolgte eine Einschränkung auf Treffer in englischer und deutscher Sprache. Zusätzlich wurden in MEDLINE Tierstudien und die Publikationstypen „Comment“, „Letter“ und „Editorial“ ausgeschlossen. In der Cochrane Library wurden keine Einschränkungen

verwendet. In keiner der Datenbanken wurde eine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die erhaltenen Treffer wurden mit Endnote Version 20.6 manuell dedupliziert. Es folgte ein Screening der Treffer im Titel/Abstract durch zwei unabhängige Prüfer anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden im Volltext-Screening anhand der prädefinierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2) von zwei unabhängigen Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Die Recherche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, welche zur Nutzenbewertung bezüglich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung herangezogen werden können. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben sind in Anhang 4-A dargestellt. Eine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 06.01.2026 durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert.

Recherche nach weiteren Untersuchungen

Für die Nutzenbewertung von Zanidatamab wird aufgrund des Orphan Drug Status die Zulassungsstudie maßgeblich herangezogen. Eine zVT ist nicht zu benennen. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde zusätzlich zur Studie HERIZON-BTC-01 eine Kontrollpopulation für einen indirekten Vergleich herangezogen. Die Recherche nach Studien mit einer Kontrollpopulation hatte zum Ziel, geeignete Studien für einen indirekten Vergleich von Zanidatamab mit einer Kontrollpopulation zu identifizieren. Die bibliographische Recherche nach Studien mit einer Kontrollpopulation, wurde am 06.01.2026 durchgeführt. Die bibliographische Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach relevanten Studien zu Zanidatamab oder einer geeigneten Kontrolle wurden am 06.01.2026 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) sowie im Clinical Trials Information System (CTIS) mit einer an das jeweilige Register angepassten Suchstrategie (siehe Anhang 4-B) durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der Kriterien in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4. Zwei unabhängige Prüfer bewerteten die Relevanz der Treffer. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Die Bewertung aller Treffer zur Suche nach RCTs und zu weiteren Untersuchungen sind in Anhang 4-D dargestellt. In der Clinical Data Datenbank der European Medicines Agency (EMA) wurde am 06.01.2026 nach dem zu bewertenden Arzneimittel oder einer geeigneten Kontrolle gesucht. Es wurden keine zusätzlichen Studiendokumente identifiziert.

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der World Health Organization), Clinical Data Suchportal der EMA sowie CTIS am 06.01.2026 durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-D dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Gemeinsamen Bundesausschusses Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter Studien zu Zanidatamab oder einer geeigneten Kontrolle am 06.01.2026 aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V mit den Stichworten „Biliäre Karzinome“ und „Cholangiokarzinom“ durchsucht.

Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen im Anwendungsgebiet überprüft. Treffer, welche andere Anwendungsgebiete der Arzneimittel betrafen, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Treffer wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Bei der bibliografischen Recherche erfolgte zuerst ein Screening der Treffer im Titel/Abstract sowie alle Treffer der Studienregister durch zwei unabhängige Prüfer. Alle Treffer, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer der bibliografischen Recherche wurden im Volltext-Screening anhand der prädefinierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2) von zwei unabhängigen Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer der bibliografischen Recherche sind in Anhang 4-C und die Treffer der Suche in Studienregister sind in Anhang 4-D jeweils mit Ausschlussgrund aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der vorliegenden Studienunterlagen und Publikationen. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß den Vorgaben des G-BA und IQWiG systematisch bestimmt, als hoch oder niedrig eingestuft und in Anhang 4-F dargestellt. Dazu wurden die folgenden Bewertungskriterien herangezogen:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- zeitliche Parallelität der Gruppen
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Es wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie HERIZON-BTC-01 durchgeführt. Ebenso wird eine Bewertung des Verzerrungspotenzials des indirekten Vergleichs im Rahmen der Studie JZP598-515 durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die pivotale Studie zu Zanidatamab HERIZON-BTC-01 wurde basierend auf den Vorgaben des G-BA entsprechend den Items 2 bis 22 des TREND-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Die Beschreibung enthält Informationen zum Studienziel (Item 1–2), den Methoden (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden; Item 3–11), den Resultaten (Flow-Charts zum Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung; Item 12–19) und zur Diskussion (Item 20–22). Die Informationen wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, SAP, CSR) entnommen.

Das Design und die Methodik der JZP598-515 wird anhand des STROBE-Statements beschrieben. Informationen zu den Items 3 bis 13 des STROBE-Statements und dem dazugehörigen Flussdiagramm der Patienten werden gemäß den Informationen aus dem Studienprotokoll und dem finalen Report in Anhang 4-E dargestellt. Die Beschreibung enthält Informationen zum Studienziel (Item 3), den Methoden (Item 4–11; Design, Setting/Rahmen der Studie, Teilnehmer, Einschlusskriterien, Variablen, Zielkriterien, Datenquellen/

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Messmethoden, Bias) den statistischen Methoden; (Item 12) und den Resultaten (Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung; Item 13).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Studien

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers zu Zanidatamab wird die zulassungsrelevante Studie HERIZON-BTC-01 dargestellt. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, welche die Monotherapie mit Zanidatamab (20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und Tag 15 jedes 28-tägigen Zyklus) in zwei Kohorten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC und einer HER2-Amplifikation untersuchte. In Kohorte 1 wurden Patienten mit dem IHC-Status 2+ und 3+ eingeschlossen und in Kohorte 2 Patienten mit IHC-Status 0 und 1+. Gemäß der Zulassung von Zanidatamab werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet die

Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC berücksichtigt. Diese Kohorte wird im Weiteren als Kohorte 1 (IHC 3+) bezeichnet.

Zusätzlich wird ein indirekter Vergleich im Rahmen der Studie JZP598-515 der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 gegenüber einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte der FHRD dargestellt. Die externe Kontrollpopulation umfasste erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC, die eine Zweitlinientherapie (Chemotherapie) erhalten haben; die Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 und es konnten keine Metastasen in Hirn oder im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen werden. Entsprechend der Zulassung von Zanidatamab werden im vorliegenden Nutzendossier die Patienten mit HER2-positiven (IHC 3+) BTC der Kontrollkohorte berücksichtigt.

Die Ergebnisse beider Studien werden in Kapitel 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt.

Populationen

Berücksichtigte Populationen – HERIZON-BTC-01

Aus der Studie HERIZON-BTC-01 werden die folgenden Analysepopulationen dargestellt:

Efficacy-Analysis-Set (EAS), Kohorte 1

Schließt alle für die Wirksamkeit bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein, die ein HER2-positives BTC (IHC 3+ und IHC2+ – bestätigt durch ISH) aufwiesen.

EAS, Kohorte 1 (IHC 3+)

Schließt alle für die Wirksamkeit bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein, die ein HER2-positives (IHC 3+) BTC aufwiesen.

Safety-Analysis-Set (SAS), Kohorte 1

Die Safety-Population umfasst alle für die Sicherheit bewertbaren Patienten, die in Kohorte 1 aufgenommen wurden und die ein HER2-positives BTC aufwiesen. Ein Patient gilt als für die Sicherheit bewertbar, sofern jegliche Menge von Zanidatamab verabreicht wurde.

SAS, Kohorte 1 (IHC 3+)

Die Safety-Population umfasst alle für die Sicherheit bewertbaren Patienten, die in Kohorte 1 aufgenommen wurden und die ein HER2-positives (IHC 3+) BTC aufwiesen. Ein Patient gilt als für die Sicherheit bewertbar, sofern jegliche Menge von Zanidatamab verabreicht wurde.

Response-Evaluable-Population (REP), Kohorte 1

Schließt alle für das Ansprechen bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein, die ein HER2-positives BTC aufwiesen.

REP, Kohorte 1 (IHC 3+)

Schließt alle für das Ansprechen bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein, die ein HER2-positives (IHC 3+) BTC aufwiesen.

Nicht-Berücksichtigte Populationen – HERIZON-BTC-01

In der Studie HERIZON-BTC-01 wurden Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-amplifizierten (mittels ISH) BTC eingeschlossen. Es wurden 2 Kohorten basierend auf dem IHC-Status untersucht. Kohorte 1 umfasst Patienten mit HER2-positivem BTC mit IHC-Score 2+ oder 3+, Kohorte 2 umfasst HER2-amplifizierte Patienten mit IHC-Score 0 und 1+ für HER2.

Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Analyse-Sets der Kohorte 2 in diesem Nutzendossier nicht berücksichtigt.

Berücksichtigte Populationen der FHRD ECA – JZP598-515

Aus der Studie JZP598-515 werden die folgenden Populationen herangezogen:

Nicht-gewichtete Kontrollpopulation (ECA)

Die nicht-gewichtete ECA schließt alle Patienten ein, die ein HER2-positives (IHC 3+) BTC aufwiesen sowie für die keine zusätzlichen Ausschlusskriterien aus der HERIZON-BTC-01-Studie galten (Ausschlusskriterien waren ECOG-PS > 1 oder der Nachweis von ZNS-Metastasen) und die Chemotherapie als BTC-bezogene Zweitlinientherapie erhielten.

Standardized Mortality (SMR)-gewichtete ECA

Die SMR-gewichtete ECA schließt alle Patienten ein, die ein HER2-positiv (IHC 3+) BTC aufwiesen sowie für die keine zusätzlichen Ausschlusskriterien aus der HERIZON-BTC-01-Studie galten (Ausschlusskriterien waren ECOG-PS > 1 oder der Nachweis von ZNS-Metastasen) und die Chemotherapie als BTC-bezogene Zweitlinientherapie erhielten. Darüber hinaus erfolgte eine SMR-Gewichtung auf Basis des PS, um die Population an die Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 anzupassen.

Nicht-Berücksichtigte Populationen der FHRD ECA – JZP598-515

Die Selektion der externen Kontrollkohorte der Real-World-Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte erfolgte in einem dreistufigen Prozess (siehe Anhang 4-E). In der Studie JZP598-515 wurden verschiedene Kohorten der FHRD ECA nach systematischer Zweitlinientherapie (Chemotherapie, HER2-gerichtete Therapie allein, HER2-gerichtete Therapie + Chemotherapie, Immuncheckpoint-Inhibitoren + Chemotherapie, Andere nicht-HER2-gerichtete Therapien allein oder in Kombination mit Chemotherapie) zur Charakterisierung der identifizierten Patienten zusammengefasst. Alle Populationen, die von der nicht gewichteten bzw. der SMR-gewichteten ECA abweichen, werden im vorliegenden Nutzendossier nicht berücksichtigt.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie HERIZON-BTC-01 und in der Studie JZP598-515 erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter und Alterskategorie (Jahre; Alterskategorie [nur HERIZON-BTC-01])
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Indianer/Alaska Ureinwohner [nur HERIZON-BTC-01], Asiatisch, Kaukasisch, Schwarz / afrikanisch [nur JZP598-515], Hispanisch / Latino [nur JZP598-515], unbekannt, nicht berichtbar)
- Geografische Region (Nordamerika, Asien, Andere) – nur HERIZON-BTC-01
- ECOG-PS (Grad 0-1, Grad 2-3 [nur JZP598-515])

Die folgenden krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie HERIZON-BTC-01 und in der Studie JZP598-515 erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Subtyp der Erkrankung (GBC, iCCA, eCCA)
- Stadium zur initialen Diagnose (Stadium I, II, III, IV oder unbekannt)
- Stadium zu Studieneinschluss (Stadium IIIA, IIIB, IV oder IVB)
- Einschränkung der Leberfunktion (Keine, mild, moderat oder schwer)
- Einschränkung der Nierenfunktion (Normal, mild oder moderat)
- Ergebnis der letzten vorherigen Therapie (Progress oder Intoleranz)
- Zeit von der initialen Diagnose bis zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in Monaten (Mittelwert, Median; nur HERIZON-BTC-01)
- Historie mit Gehirnmetastasen (Ja, Nein)
- IHC-Ergebnis (0, 1+, 2+ oder 3+, fehlend [nur JZP598-515])
- Summe des Durchmessers der Zielläsion (in mm; durch ein unabhängiges zentrales Review [ICR, Independent central review] bewertet und Prüfarzt-bewertet [jeweils Mittelwert, Median]) – nur HERIZON-BTC-01

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der

Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [34]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen. Hierbei wird in diesem Zusammenhang patientenrelevant verstanden als „wie [sich] ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [34].

Die folgenden Endpunkte wurden in der Studien HERIZON-BTC-01 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Tumoransprechen
 - cORR
 - CBR
 - DCR
 - DOR
 - Zeit bis zum ersten objektiven Ansprechen
- PFS
- Schmerz, erhoben mit dem BPI-sf
- Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS

Verträglichkeit

- Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - TEAE
 - TEAE differenziert nach Schwergrad (mittels NCI CTCAE Version 5.0)
 - Schwerwiegende TEAE
 - Fatale TEAE
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)
- TEAE getrennt nach SOK und Preferred Terms (PT)

Zusätzlich werden das Gesamtüberleben sowie das PFS der Studie JZP598-515 dargestellt.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant [34].

Mortalität: Gesamtüberleben

Patientenrelevanz & Validierung

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist entsprechend § 2 Satz der AM-NutzenV patientenrelevant [34]. Eine Verlängerung des Überlebens, ist unbestritten ein relevantes Ereignis für die Betroffenen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Die Validität des Endpunktes ist durch eine eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes wurde im Beratungsgespräch vom G-BA für die vorliegende Indikation bestätigt [29].

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen erster Dosis des Studienmedikaments bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden an dem Tag zensiert, an dem sie bekanntermaßen zuletzt am Leben waren (d. h. am Tag des letzten Kontakts). Bei Patienten, für die Daten über den Tag der ersten Dosis hinaus fehlen, wurde die Überlebenszeit am Tag der ersten Dosis zensiert (d. h. OS-Dauer von 1 Tag). Unvollständige oder fehlende Daten wurden wie in Tabelle 4-52 beschrieben, imputiert.

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie HERIZON-BTC-01 als sekundäres Zielkriterium formuliert. Der Endpunkt wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenskurve und Quartile sowie zugehörige zweiseitige 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [37] mit Log-Log-Transformation [38] berechnet und präsentiert. Zusätzlich wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 3 Monate bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit angegeben. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt.

Im Rahmen der Studie JZP598-515 wurde der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Initiierung der Zweitlinientherapie bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben wurde als primäres Zielkriterium definiert [39]. Für die ECA entspricht der Tod einer kombinierten Variable, die aus Daten der elektronischen Gesundheitsakte (EHR, Electronic Health Records), Daten des Sozialversicherungs-Todesindex (SSDI, Daten des Social Security Death Index) und Daten aus Todesanzeigen abgeleitet wird [40]. Diese Variable

wurde anhand des National Death Index (NDI) für 18 Tumorarten validiert [41]. Ein gewichtetes Cox-Proportion-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate wurde zur Schätzung der HR über die gesamte Nachbeobachtungszeit angewendet für den indirekten Vergleich des Behandlungseffekts von Zanidatamab im Vergleich zu Chemotherapie [39].

In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert und der SMR-gewichteten sowie ungewichteten ECA.

Morbidität: Tumoransprechen

Bestätigte objektive Ansprechrates

Patientenrelevanz & Validierung

Die ORR zeigt basierend auf den objektiven RECIST-Kriterien die Reduktion der Tumorlast und damit den Erfolg der Behandlung. Das Ansprechen ist entscheidend für die weitere Therapie und zu treffende Entscheidungen über Folgetherapien. Auch von den Fachgesellschaften wird empfohlen, das Ansprechen auf eine Therapie mittels bildgebender Verfahren regelmäßig zu überprüfen [8, 14]. Es sollten zur Beurteilung die Auswerteprinzipien von RECIST v1.1 herangezogen werden [14].

Zudem kann das Ansprechen einen direkten klinischen Vorteil für den Patienten bieten, da die Reduktion der Tumorgröße Komplikationen vermeiden oder zumindest aufhalten kann, die sich in Bezug auf das BTC auf Basis von biliären oder vaskulären Obstruktionen ergeben, wenn der Tumor größer wird. Auch konnte für die zweite Therapielinie auf Basis von 17 Studien mit n=912 Patienten eine Korrelation des ORR mit dem medianen Gesamtüberleben für BTC-Patienten mit systemischer Therapie oder zielgerichteter Therapie gezeigt werden ($r=0,85$; $p<0,0001$) [42].

Die cORR wird in der Studie basierend auf bildgebenden Verfahren und standardisierten Auswertungsmethoden per RECIST v1.1 Kriterien [43] objektiv erfasst und zudem durch ein ICR beurteilt [44]. Daher ist die Validität des Endpunktes gegeben.

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der Studie war die cORR der Kohorte 1 basierend auf den ICR-Bewertungen gemäß RECIST v1.1. Bestätigtes objektives Ansprechen ist in der Studie definiert als Erreichen eines bestätigten BOR von CR oder partiellem Ansprechen (PR), gemäß RECIST v1.1. Details zur Bestimmung des BOR sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Das Tumoransprechen wurde alle 8 Wochen basierend auf Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT; jeweils gleiche Methode für jeden Scan desselben Patienten) vom ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien bewertet. Das Ansprechen wurde durch erneute Scans mind. 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen bestätigt. Unvollständige oder fehlende Daten wurden wie in Tabelle 4-57 beschrieben, imputiert. Patienten, bei denen

keine auswertbaren Bewertungen des Ansprechens nach der Baseline vorlagen, wurden als NE für das beste Gesamtansprechen eingestuft [44].

Tabelle 4-5: Bestimmung des bestätigten besten Gesamtansprechens

Ansprechen erster Zeitpunkt	Ansprechen zweiter Zeitpunkt	Bestätigtes Ansprechen (Bestes Ansprechen) ^a
PD	Keine weitere Bewertung	PD
NE	PD	PD
CR	PD	SD oder PD (1)
PR	PD	SD oder PD (1)
SD	PD	SD oder PD (1)
CR	CR	CR
CR	NE ^b	SD oder NE (2)
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD (3) ^b	SD
PR	NE ²	SD oder NE
SD	CR	SD
SD	PR	SD
SD	SD	SD
SD	NE	SD oder NE (2)
NE	CR	SD
NE	PR	SD
NE	SD	SD
NE	NE	NE

^aEin bestes Ansprechen von SD kann nur festgestellt werden, wenn der Patient mindestens acht (8) Wochen (56 Tage) ± vierzehn (14) Tage in der Studie ist. Wenn der Patient nicht so lange in der Studie ist, gilt für jede Tumorbeurteilung, die eine stabile Erkrankung vor acht (8) Wochen (56 Tagen) anzeigt, ein bestes Ansprechen von NE, es sei denn, es wird eine PD festgestellt.

^bDie nachfolgende Dokumentation einer CR kann eine Bestätigung einer zuvor festgestellten CR für Patienten sein, bei denen das zweite integrierte Ansprechen NE war. Eine nachfolgende Dokumentation von PR kann eine Bestätigung einer zuvor festgestellten PR für Patienten sein, bei denen das zweite integrierte Ansprechen NE oder SD war. Wenn die dritte TPR die CR (oder PR) bestätigt, wird das bestätigte Ansprechen CR (oder PR) sein. Für diese Studie ist nur eine (1) dazwischen liegende NE zwischen CRs/PRs zulässig. Zum Beispiel: CR NE CR = CR; PR NE PR = PR. Außerdem ist ein (1) SD zwischen PRs erlaubt (z. B. PR SD PR = PR). Für diese Studie sind eine (1) dazwischen liegende NEs zwischen CRs/PRs erlaubt, aber eine (1) dazwischen liegende SD ist nur zwischen PRs erlaubt. Zum Beispiel: CR NE CR = CR; PR NE PR = PR; CR SD CR ≠ CR; PR SD PR = PR. Hinweis: In dem folgenden Szenario, PR SD NE PR, ist der zweite PR kein bestätigter PR.

(1) Das beste Ansprechen ist SD, wenn die erste TPR nach acht (8) Wochen (56 Tagen) ± vierzehn (14) Tagen in der Studie erfolgt. Andernfalls ist das beste Ansprechen PD.

(2) Das beste Ansprechen ist SD, wenn die erste TPR nach acht (8) Wochen (56 Tagen) ± vierzehn (14) Tagen in der Studie erfolgt. Andernfalls ist das beste Ansprechen NE.

(3) TPR ist SD, wenn die Steigerung von der ersten zur zweiten Beurteilung nicht für PD qualifiziert.

Gemäß Independent review charter, Version 1.0; Bioclinica: 03Aug2020

Abkürzungen: CR = Vollständiges Ansprechen (Complete Response); NE = Nicht auswertbar; PD = Progressive

Ansprechen erster Zeitpunkt	Ansprechen zweiter Zeitpunkt	Bestätigtes Ansprechen (Bestes Ansprechen) ^a
Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung; TPR = Zeitpunkt Ansprechen Quelle: [28]		

Der Anteil an Patienten mit einem bestätigten objektiven Ansprechen und die korrespondierenden zwei-seitigen exakten Clopper-Pearson 95 %-KI wurden für die ICR-Bewertungen des bestätigten Ansprechens berechnet. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert.

Klinische Nutzenrate (CBR, ergänzend)

Operationalisierung

CBR ist definiert als das Erreichen von SD für ≥ 24 Wochen oder eines bestätigten BOR von CR oder PR gemäß RECIST v1.1. Der Anteil der Patienten mit klinischem Nutzen und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95 %-KI nach Clopper Pearson wurden für die ICR-Bewertungen geschätzt. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt.

DCR (ergänzend)

Operationalisierung

DCR ist definiert als ein BOR von SD oder bestätigte CR oder PR gemäß RECIST v1.1. Der Anteil der Patienten, die eine DCR erreichten, und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-KI nach Clopper Pearson wurden für die ICR-Bewertungen geschätzt. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt.

DOR (ergänzend)

Operationalisierung

DOR ist definiert als die Zeit vom ersten bestätigten objektiven Ansprechen (CR oder PR) bis zur dokumentierten progressiven Erkrankung (PD, Progressive Disease) gemäß RECIST 1.1 oder Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben und keine Progression aufweisen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert, die eine CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD war. Unvollständige oder fehlende Daten zu den Tumorbeurteilungen wurden entsprechend den Vorgaben in Tabelle 4-57 beschrieben, imputiert. Dieselben Zensierungsregeln, die der nachstehenden Tabelle zum PFS beschrieben sind, wurden auch auf die DOR angewandt, wobei der Zeitpunkt der ersten Dosis durch den Zeitpunkt des ersten Ansprechens ersetzt wurde.

Die DOR wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurde ein Kaplan-Meier-Diagramm der DOR erstellt. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer für die Quartile (Median, 25. und 75.) berechnet. Zweiseitige 95 %-KI für die Quartile nach der Methode von Brookmeyer

und Crowley [37] mit Log-Log-Transformation [38] wurden berechnet. Die DOR wurde auf der Grundlage der ICR-Bewertungen des Ansprechens berechnet. Nur Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichen, wurden in die Analyse einbezogen. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf der REP der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf der REP der Kohorte 1 dargestellt.

Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen (ergänzend)

Operationalisierung

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Datum, an dem für einen Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen (CR oder PR) festgestellt wurde. In diesem Nutzendossier werden deskriptive Statistiken zu der Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen basierend auf der REP der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf der REP der Kohorte 1 dargestellt.

Morbidität: PFS (gemäß ICR)

Patientenrelevanz & Validierung

Das PFS ist ein von den Zulassungsbehörden anerkannter Endpunkt, der in onkologischen Studien zur Erfassung der Wirksamkeit der Therapie regelhaft eingesetzt wird [43, 45, 46]. Oft wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien definiert, da PFS schneller erreicht wird als OS und zudem nicht durch die Auswirkungen von Folgetherapien beeinflusst werden kann [47]. Eine Verhinderung des Progresses oder die Stabilisierung des Fortschreitens ist für den Patienten relevant, da dies Auswirkungen auf die Fortführung der aktuellen Therapie bzw. die weitere Therapiesteuerung hat. Die Verlängerung des PFS ist damit als patientenrelevant zu bezeichnen.

Das PFS wird in der Studie basierend auf bildgebenden Verfahren und standardisierten Auswertungsmethoden (per RECIST v1.1 Kriterien) [43] objektiv erfasst und zudem durch ein ICR beurteilt [44]. Daher ist die Validität des Endpunktes gegeben.

Somit setzt sich der Endpunkt PFS aus den Kategorien Mortalität und Morbidität zusammen. Die Komponente Mortalität wurde in der Studie HERIZON-BTC-01 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte gemäß den RECIST v1.1 Kriterien.

In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren besteht vor dem Hintergrund dieser Aspekte innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS [48]. Bei der PFS handelt es sich jedoch – auf Basis der für den Patienten relevanten Folgen einer Krankheitsprogression – aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt PFS wird in der Studie definiert als die Zeit zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind und keine Progression aufwiesen, werden zu dem Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, die ein CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war. Das Zensierungsschema ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für PFS

Szenario	Progressions-/Zensur-Zeitpunkt	Ergebnis
Keine Bewertung des Ansprechens zu Baseline oder post-Baseline und kein Tod	Zeitpunkt der ersten Dosis	Zensiert
Keine PD	Zeitpunkt des letzten CR, PR, SD, oder non-CR/non-PD	Zensiert
Start einer neuen Krebstherapie vor der ersten PD	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD am oder vor dem Zeitpunkt der neuen Krebstherapie	Zensiert
PD	Zeitpunkt der PD, wenn die Bewertung des Ansprechens vor der PD entweder CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war	Progress
	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder Non-CR/Non-PD, wenn PD nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-Bewertungen des Gesamtansprechens auftrat ^a	Zensiert
Tod	Todeszeitpunkt, wenn die letzte Bewertung des Ansprechens vor dem Tod CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war und der Tod ≤ 18 Wochen nach der letzten Bewertung des Ansprechens eintrat	Zensiert
	Todeszeitpunkt, wenn keine Baseline- oder Post-Baseline-Bewertung des Ansprechens vorliegt und der Tod ≤ 18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist.	Progress
	Datum der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD, wenn der Tod nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-bewerteten Beurteilungen des Gesamtansprechens eintrat ^a	Zensiert
	Der Zeitpunkt der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Baseline oder post-baseline vorliegen und der Tod > 18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist	Zensiert
^a Zwei aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen Post-Baseline beziehen sich auf die nächsten zwei im Protokoll vorgesehenen Tumorbeurteilungen. Die Zeit wird ab dem Zeitpunkt der letzten angemessenen Beurteilung des Ansprechens gemessen. Es wird davon ausgegangen, dass der Patient zwei aufeinanderfolgende planmäßige Untersuchungen versäumt hat, wenn innerhalb des vom Protokoll vorgeschriebenen Zeitplans für die Krankheitsbewertung keine planmäßigen oder außerplanmäßigen Untersuchungen stattgefunden haben; dies ist innerhalb von $2 \cdot (8 + 1) = 18$ Wochen der Fall. Hinweis: Die Untersuchungen finden alle 8 Wochen statt. Abkürzungen: CR = Vollständiges Ansprechen; NE = Nicht auswertbar; PD = Progressive Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung Quelle: [28]		

Ein eindeutiger klinischer Progress wurde definiert als Verschlechterung oder Wiederauftreten bereits bestehender Symptome im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Krebserkrankung (z. B. Zunahme krankheitsbedingter Schmerzen) oder das Auftreten neuer Symptome, die nicht auf Toxizität des Studienmedikaments oder andere Ursachen zurückgeführt werden konnten. Eine deutliche Verschlechterung des ECOG-PS konnte ebenfalls auf eine eindeutige klinische Progression hindeuten. Die klinische Progression musste, wenn möglich, röntgenologisch bestätigt werden. Nur in Fällen, in denen bei den Patienten eine eindeutige klinische Progression vorlag und eine radiologische Untersuchung nicht möglich oder durchführbar war, sollten der Prüfarzt den Patienten aus der Studienbehandlung wegen einer PD ausschließen, ohne eine radiologische Dokumentation der Progression vorzunehmen [44].

PFS per ICR-Bewertung wurde als einer der sekundären Endpunkte definiert. Die statistische Analyse basierte auf der Kaplan-Meier-Methode. Es wurden Kaplan-Meier Kurven und Schätzer der Quartile und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [37] mit Log-Log-Transformation [38] berechnet. Der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben zu bestimmten Zeitpunkten (nach 3, 6, 9 und 12 Monaten), wurde ebenfalls angegeben. Zweiseitige 95 %-KI für diese PFS-Schätzungen basierten auf dem Greenwood-Schätzer. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt.

Zudem wurden 3 Sensitivitätsanalysen mit alternativen Zensierungsregeln prädefiniert.

- Klinische Progression wird zusätzlich zu Radiologische Progression und Tod als Ereignis betrachtet (Definition siehe Tabelle 4-7).
- Patienten, die eine neue Therapie beginnen, bevor die Krankheit fortschreitet, werden als ein Ereignis (PD) zum Zeitpunkt der neuen Therapie betrachtet.
- Patienten, die nach 2 oder mehr versäumten oder nicht auswertbaren Tumorbeurteilungen in Folge starben oder ihre Krankheit fortschritt, werden als Ereignis (PD) am Tag der versäumten Visite betrachtet.

Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für PFS, Sensitivitätsanalyse 1

Szenario	Progressions-/Zensur-Zeitpunkt	Ergebnis
Klinische Progression	Datum des klinischen Progresses, wenn die letzte Beurteilung des Ansprechens vor dem klinischen Progress CR, PR, SD oder non-CR/non-PD ist und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der letzten Beurteilung des Ansprechens auftrat	Progress
	Datum des klinischen Progresses, wenn es keine Bewertungen des Ansprechens nach der ersten Dosis gibt und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat.	Progress
	Datum der letzten CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD, wenn die klinische Progression nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten und/oder NE-Gesamtansprechbewertungen aufgetreten ist	Zensiert
	Datum der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Beginn oder nach dem Beginn vorliegen und die klinische Progression > 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat	Zensiert
Abkürzungen: CR = Vollständiges Ansprechen; NE = Nicht auswertbar; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung Quelle: [28]		

Die Ergebnisse dieser Analysen (PFS nach RECIST v1.1 bewertet durch ein ICR) werden basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt.

Im Rahmen der Studie JZP598-515 wurde der Endpunkt PFS als sekundäres Zielkriterium definiert. PFS war die Zeit von der ersten Dosis der Behandlung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zum Tod aus beliebiger Ursache. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde wie folgt definiert: als die Zeit (in Monaten) zwischen der Initiierung der Zweitlinientherapie bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Real-World-Progression (rwP) wurde definiert als eine eindeutige Episode, in der der behandelnde Arzt zu dem Schluss kam, dass es zu einer Zunahme oder Verschlechterung der betreffenden Krankheit kam. Flatiron Health (FH) hat gemeinsam mit der FDA drei Studien zur Messung von Progressionsergebnissen in der realen Welt unter Verwendung de-identifizierter EHR-Daten [49-51] durchgeführt. Dennoch ist anzumerken, dass diese von einer RECIST-basierten Progressionsbewertung abweichen.

Die Ergebnisse dieser Analysen (PFS nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet) werden basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert und auf der SMR-gewichteten ECA dargestellt.

Morbidität: Schmerz mittels BPI-sf***Patientenrelevanz & Validierung***

Der BPI-sf-Fragebogen ist ein patientenberichtetes, validiertes Messinstrument, das den Schweregrad von Schmerzen und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeiten des Patienten erfasst [52]. Der Fragebogen besteht aus 2 Domänen mit jeweils Fragen zur Schmerzintensität (4 Fragen) sowie Fragen zur Beeinträchtigung, die durch die Schmerzen entstehen (7 Fragen) und zudem aus 4 Einzelfragen in Bezug auf Schmerzen generell [52]. Mit den BPI-Schmerzitems werden die stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die durchschnittlichen Schmerzen und die momentanen Schmerzen erfasst. Die BPI-Interferenz-Items umfassen allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, normale Arbeit, Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude [53].

Insbesondere beim fortgeschrittenen BTC treten typischerweise Oberbauchschmerzen (häufig rechtsseitig) auf [7, 8]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können durch den Tumorprogress starke Schmerzen z. B. bei Vergrößerung der Tumormasse oder beim Auftreten von ossären Metastasen hinzukommen [7, 8, 54]. Zudem können durch die Therapie Schmerzen z. B. in Folge einer Neuropathie durch eine Chemotherapie entstehen [8]. Schmerzen sind einer der wichtigsten Faktoren, welche den Alltag und die Selbständigkeit und damit die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen [55, 56].

Eine Vermeidung und Verringerung von Schmerzen sowie eine Reduktion der daraus folgenden Beeinträchtigung wird vom Patienten selbst berichtet – die zugrundeliegende Symptomatik und das Eintreten bzw. die Verschlimmerung ist direkt vom Patienten spürbar. Damit handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Erhebung der Schmerzen des Patienten durch den standardisierten sowie validierten BPI-sf-Fragebogen wurde bereits in verschiedenen onkologischen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA und IQWiG als ein valides Messinstrument bewertet [48, 57-59] und wird für die vorliegenden Indikation ebenso als valides Instrument zur Erhebung der Schmerzen des Patienten betrachtet. Die Patientenrelevanz und Validität des BPI-sf für die vorliegende Indikation wurde im Beratungsgespräch vom G-BA bestätigt [29].

Operationalisierung

Daten zum Schmerz wurden in der Studie HERIZON-BTC-01 anhand des Fragebogens BPI-sf erhoben. Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zur Visite zum Ende der Behandlung (EoT, End of Treatment) erhoben. Die Veränderung in den BPI-Domänen-Scores von Baseline war als explorativer Endpunkt definiert [28].

Der Endpunkt Schmerzen (BPI-sf) wurde folgendermaßen ausgewertet:

- Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden, erfasst durch Item 3 des BPI-sf
- Durchschnittliche Beeinträchtigung durch Schmerzen, erfasst durch Item 9 a–g des BPI-sf

Die mittlere Veränderung des Item 3 sowie des Item 9a–g zum Behandlungsende, sowie zu jeder Visite, im Vergleich zu Baseline wird basierend auf dem AES der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Darüber hinaus werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verschlechterung im Item 3 um mindestens 2 Punkte bzw. eine Verbesserung um -2 Punkten gegenüber Baseline dargestellt. Für den Item 9a–g werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verbesserung des Gesundheitszustandes um -15 % der Skalenspannweite oder eine Verschlechterung um mehr als 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline dargestellt. Ergänzend werden die Analysen basierend auf der AES der Kohorte 1 dargestellt.

Morbidität: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Patientenrelevanz & Validierung

Die EQ-5D VAS ist Teil des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L)-Fragebogens. Dieser Fragebogen ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands [60, 61].

Es handelt es sich um einen generischen Fragebogen zur krankheitsübergreifenden, standardisierten Erfassung des Gesundheitszustands in 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeit, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Das Erhebungsinstrument EQ-5D besteht aus zwei Teilen: dem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwort-Leveln (keine Probleme, geringe Probleme, moderate Probleme, schwere Probleme und unfähig/extreme Probleme) und der VAS, die der patientenberichteten Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands dient. Die EQ-5D VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und stellt ein weit verbreitetes valides, patientenberichtetes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands dar [60, 61].

Auf der VAS geben die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer senkrecht angeordneten Skala von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) an. Die VAS des EQ-5D ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [61, 62].

Die EQ-5D-5L VAS ist ein standardisiertes und validiertes Messinstrument, die ebenfalls vom G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren patientenrelevant in der Kategorie Morbidität bewertet wurde [58, 63-66]. Für den EQ-5D-5L liegen in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse ermöglichen [67, 68].

Operationalisierung

In der Studie HERIZON-BTC-01 wurde der EQ-5D-5L zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zu EoT-Visite erhoben. Der EQ-5D-5L war als explorativer Endpunkt definiert [44].

Die im Nutzendossier dargestellte Analyse bezieht sich auf die visuelle Analogskala (VAS) zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS zum Behandlungsende, sowie zu jeder Visite, im Vergleich zu Baseline wird basierend auf dem AES der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Darüber hinaus werden Responderanalysen mit einer Betrachtung der Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % der Skalenspannweite oder eine Verschlechterung um weniger als 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline dargestellt. Ergänzend werden die Analysen basierend auf der AES der Kohorte 1 dargestellt.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz & Validierung

Die Bedeutung von UE für den Patienten ist abhängig von dem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität. So können UE aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen oder auch zu einer Anpassung oder zum Absetzen der aktuellen Behandlung führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung und einem ggf. Fortschreiten der Erkrankung einhergehen kann. Nach § 2 Satz der AM-NutzenV ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen patientenrelevant.

In der Studie HERIZON-BTC-01 erfolgte die Klassifizierung der UE anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v25.0 nach SOK und PT und der Schweregrad wurde nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 5.0) erfasst. Diese stellen die aktuellen internationalen Standards dar und bestätigen die Validität [20].

Operationalisierung

Ein UE war in der Studie gemäß International Council for Harmonisation (ICH) E2A guideline Definitions and Standards for Expedited Reporting, und 21 Code of Federal Regulations (CFR) 312.32, IND Safety Reporting, definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Studie, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

TEAE waren definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der Einnahme der ersten Zanidatamab-Dosis und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.

UE wurden bei jeder Visite ab Zyklus 1 Tag 1 bewertet und während der gesamten Studie überwacht. Die Nachbeobachtung aller UE und SUE erfolgte für 30 Tage nach der letzten

Studienmedikation. Alle mit dem Studienprotokoll zusammenhängenden UE wurden separat ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening oder die Studie erfasst. Alle UE, die nach dem Sicherheitsberichtszeitraum auftreten und nach Ansicht des Prüfarztes mit einer früheren Behandlung mit dem Zanidatamab-Studienmedikament in Verbindung stehen, wurden ebenfalls dem Sponsor gemeldet.

Alle UE (einschließlich SUE und AESI) wurden so lange verfolgt, bis signifikante Veränderungen zum Baseline-Wert zurückkehrten, sich das Ereignis stabilisierte (Erholung/Resolution) oder vom Prüfarzt als klinisch nicht mehr signifikant eingestuft wurde, oder der Patient starb, Lost to follow-up war oder seine Einwilligung zurückzog, oder die Studie beendet wurde [20].

Die Klassifizierung der UE erfolgte anhand des MedDRA v25.0 nach SOK und PT und der Schweregrad wurde nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 5.0) eingestuft. Zudem wurde im Case Report Form (CRF) eine Beschreibung des UE mit Startdatum und Datum der Auflösung, ob es die Kriterien für ein SUE erfüllt, der Zusammenhang zur Studienbehandlung oder andere Kausalität sowie das Ergebnis dokumentiert. Der Zusammenhang jedes UE mit der Studienbehandlung wurde durch den Prüfarzt bewertet. Die folgenden Kriterien wurden für die Bewertung verwendet:

- Im Zusammenhang stehend: Es gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und das UE, wie z. B.:
 - Einmaliges Auftreten eines ungewöhnlichen Ereignisses, das bekanntermaßen stark mit der Arzneimittelexposition verbunden ist (z. B. Angioödem, Leberschädigung, Stevens-Johnson-Syndrom)
 - Ein oder mehrere Ereignisse, die nicht allgemein mit der Arzneimittelexposition in Verbindung gebracht werden, aber in der dem Arzneimittel ausgesetzten Bevölkerung ungewöhnlich sind (z. B. Sehnenriss)
 - Es besteht die begründete Möglichkeit eines Zusammenhangs auf der Grundlage von Tatsachen, Beweisen und/oder Argumenten, die einen Kausalzusammenhang nahelegen, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Zusammenhang besteht.
- Nicht im Zusammenhang stehend: Eine andere Ursache für das UE ist plausibler (z. B. aufgrund einer zugrundeliegenden Erkrankung oder weil sie in der Studienpopulation häufig auftritt), oder es kann keine zeitliche Abfolge zwischen dem Auftreten der UE und der Verabreichung der Studienbehandlung hergestellt werden, oder ein Kausalzusammenhang wird als biologisch unplausibel angesehen.

Ein UE sollte als SUE eingestuft werden, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- Tödlich: UE führte zum Tod
- Lebensbedrohlich: Das SUE brachte den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr. Diese Einstufung gilt nicht für ein SUE, das hypothetisch zum Tode führen könnte, wenn es schwerwiegender wäre.
- Hospitalisierung: Das UE führte zu einem Krankenhausaufenthalt oder verlängerte einen bestehenden stationären Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte für elektive medizinische oder chirurgische Eingriffe oder Behandlungen, die vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für die Studie geplant wurden, oder für Routineuntersuchungen sind keine SUE im Sinne dieses Kriteriums. Die Aufnahme in eine Palliativstation oder eine Hospizeinrichtung gilt nicht als Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte oder längere Krankenhausaufenthalte zur planmäßigen Behandlung der zugrundeliegenden Krebserkrankung oder der Zielkrankheit der Studie müssen nicht als SUE erfasst werden.
- Behinderung/Unfähigkeit: Ein UE, das zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder zu einer erheblichen Störung der Fähigkeit des Patienten führt, normale Lebensfunktionen auszuüben.
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler: Ein UE bei einem Kind oder Fötus eines Patienten, der vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft dem Molekül oder dem Behandlungsschema der Studie ausgesetzt war.
- Wichtiges medizinisches Ereignis: Das UE erfüllte keines der oben genannten Kriterien, hätte aber den Patienten gefährden können und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, oder es besteht der Verdacht, dass ein infektiöses Agens durch ein Arzneimittel übertragen wurde.

Folgende UE wurden als AESI erfasst:

- Infusionsbedingte Reaktionen (IRR, Infusion related reactions): Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „Infusionsbedingte Reaktion“ oder vom Prüfarzt als infusionsbedingte Reaktion identifiziert.
- Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten: Definiert als Ereignisse in der Broad Interstitial Lung Disease Standardized MedDRA Query (SMQ).
- Potenzielle kardiale Ereignisse: Definiert als UE des Grades 2 oder höher in der Broad Cardiac Failure SMQ oder Ergebnisse eines Echokardiogramms (ECHO) oder eines Multigated acquisition scans (MUGA), die eine Abnahme der Linksventrikulären

Ejektionsfraktion (LVEF) nach der Baseline von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber der Baseline vor der Behandlung und einen Wert < 50 % anzeigen.

- Bestätigte kardiale Ereignisse: Definiert als die Subgruppe potenzieller kardialer Ereignisse (siehe oben [Potenzielle kardiale Ereignisse]), die vom Sponsor klinisch überprüft und als mit kardialen Ereignissen konsistent befunden wurden, d. h. absolute Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung und einem Wert < 50 % und/oder Herzinsuffizienz des Grades ≥ 2 .

Zudem wurden ausgewählte UE wie folgt zusammengefasst:

- Treatment-emergent Diarrhöe: Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „Diarrhöe“.
- Treatment-emergent embryo-fötale Toxizität: Definiert unter Verwendung der modifizierten SMQ „Schwangerschaft und Neugeborene“, die die sub-SMQ „Laktationsbezogene Themen“ einschließlich der neonatalen Exposition durch Muttermilch (SMQ) ausschließt.

Die Zusammenfassungen der TEAE (Gesamtraten, TEAE mit Inzidenz ≥ 10 %, schwere und schwerwiegende TEAE mit Inzidenz ≥ 5 %, Therapieabbruch aufgrund von TEAE, AESI) werden nach Behandlungsgruppe sowie, wenn gemäß dieser Vorlage definiert, getrennt nach SOK und PT dargestellt. Für die Zusammenfassung der TEAE nach maximalem Schweregrad wurde für jeden Patienten der höchste Schweregrad, der nach PT, SOK und insgesamt erfasst wurde, verwendet. Fehlte der Schweregrad, wurde der schlimmste Fall (schwer) angenommen. In diesem Nutzendossier werden die TEAE basierend auf dem SAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die TEAE basierend auf der SAS der Kohorte 1 dargestellt.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die patientenrelevanten Endpunkte mittels der im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen ausgewertet. Sofern erforderlich, wurden post hoc Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden anhand der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Die Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sowie des Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, durchgeführt. Die Auswertung der UE basiert auf der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, umfasst.

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung von Ereigniszeitendpunkten. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis werden angegeben. Es werden deskriptive Statistiken mit Anzahl (n), Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Quartile (25. und 75. Perzentil) und Spanne zu der beobachteten Zeit bis zum Ansprechen angegeben. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer

der Überlebenskurve und Quartile sowie zugehörige zweiseitige 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [37] mit Log-Log-Transformation nach Collett 1994 [38] berechnet. Dazu ergänzend werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln wurden für jeden Endpunkt spezifisch angepasst. Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, cORR und DOR durchgeführt.

Binäre Analysen

Zur Auswertung von dichotomen Endpunkten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis angegeben. Binäre Analysen wurden für die Endpunkte klinisches Ansprechen mit korrespondierenden zwei-seitigen exakten Clopper-Pearson 95 %-KI berechnet.

Analyse metrischer Daten

Zusammenfassende Statistiken (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spanne) werden verwendet, um die patientenberichteten Endpunkte zusammenzufassen. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline bei jeder Bewertung nach dem Ausgangswert werden präsentiert.

Die Analyse der Endpunkte Schmerz und Gesundheitszustand mittels Responderanalysen entsprechend dem IQWiG Methodenpapier 8.0 mit einem Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite [36].

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

In diesem Nutzendossier werden zusammenfassende Auswertungen u. a. der Anzahl und des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE bzw. TEAE dargestellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

Nicht zutreffend.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Für die Auswertungen der Studie HERIZON-BTC-01 wurden zum Endpunkt PFS drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

- Klinische Progression wird zusätzlich zu Radiologische Progression und Tod als Ereignis betrachtet
- Patienten, die eine neue Therapie beginnen, bevor die Krankheit fortschreitet, wurden als ein Ereignis (PD) zum Zeitpunkt der neuen Therapie betrachtet
- Patienten, die nach 2 oder mehr versäumten oder nicht auswertbaren Tumorbeurteilungen in Folge starben oder ihre Krankheit fortschritt, wurden als Ereignis (PD) am Tag der versäumten Visite betrachtet [28].

Die statistischen Analysen erfolgten wie in Abschnitt 4.2.5.2) beschrieben. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Dossier für die relevante Teilpopulation der IHC 3+-Patienten präsentiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts-beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, könnensollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Für die Studie HERIZON-BTC-01 wurden Subgruppenanalysen per SAP für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte prädefiniert [28].

Folgende Subgruppen wurden festgelegt:

- Krankheitssubtyp (GBC, iCCA, eCCA)
- Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie (Ja, Nein [Progress beim letzten vorherigen Regime])
- Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasieren Erkrankung (Weniger als 2 Regime, 2 oder mehr Regime)
- Geographische Region (Nordamerika [Kanada, USA], Asien [China, Südkorea], Andere [Chile, Frankreich, Italien, Spanien, UK])
- Geschlecht (Weiblich, Männlich)
- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre, <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Baseline ECOG-PS (ECOG-PS = 0, ECOG-PS = 1)
- Krankheitsstadium zu Baseline (bei Studieneintritt) (Stadium IIb und Stadium III, Stadium IV)
- Rasse (Asiate, Nicht-Asiate)

Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die prädefinierten Subgruppen für die relevante Kohorte 1 (IHC 3+) für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie cORR und PFS (jeweils bewertet per ICR) in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 präsentiert. Ausgenommen davon ist die Analyse nach IHC-Status, da es sich bei der analysierten Population bereits um die Teilpopulation der IHC 3+-Patienten handelt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- *Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.*

Mit der HERIZON-BTC-01 werden in Abschnitt 4.3.2 Daten des finalen Datenschnitts vom 28.07.2024 von Zanidatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden [27], vorgelegt. Da es sich bei der HERIZON-BTC-01 um eine einarmige Studie handelt [20], können die zusätzlichen Analysen

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

zur Ermittlung des Zusatznutzens gegenüber einer externen Kontrollpopulation über einen indirekten Vergleich erfolgen.

Der Vergleich der Daten der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts vom 28.07.2024 der HERIZON-BTC-01 mit Chemotherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS wurde auf Basis eines indirekten Vergleiches mit der SMR-gewichteten ECA vorgenommen. Für die Adjustierung erfolgte eine SMR-Gewichtung anhand eines PS. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, wurden nur Patienten in die externe Kontrollkohorte eingeschlossen, die formal die Einschlusskriterien der HERIZON-BTC-01 erfüllen und für die eine ausreichende Datengrundlage für die Analysen zur Verfügung stand (siehe Anhang 4-E).

Die Details zu den Anforderungen und zur Methodik des indirekten Vergleichs werden nachfolgend beschrieben.

Spezifische Anforderungen an vergleichende Analysen ohne Randomisierung

Mit dem Rapid Report A19-43 stellt das IQWiG Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35 a SGB V bereit. Es werden Empfehlungen in Bezug auf Vergleiche von einzelnen Armen verschiedener klinischer Studien ohne Randomisierung gegeben. Da dies ebenfalls den Vergleich mit externen Kontrollpopulationen umfasst [69], sind die Inhalte des Rapid Reports auf den indirekten Vergleich der Studie HERIZON-BTC-01 mit der externen Kontrollkohorten übertragbar. Dementsprechend werden die auf die vorliegende Situation zutreffenden Kriterien im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Nachbildung einer vergleichenden Studie mit Randomisierung

Empfohlen wird die theoretische Konzipierung einer für die Fragestellung geeigneten RCT, deren Studiendesignaspekte bei der Generierung des für den nicht-randomisierten Vergleich heranzuziehenden Datensatzes nachgebildet werden sollen. Folgende Studiendesignaspekte sind dabei zu berücksichtigen:

Einschlusskriterien

Überprüfung der verschiedenen Ein-/Ausschlusskriterien auf Basis der in der gewählten Datenquelle vorliegenden Daten

Zu untersuchende Behandlungen

Patientinnen und Patienten, die die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen, werden der Intervention zugewiesen, die sie zu Beginn ihrer Behandlung der zu untersuchenden Erkrankung bzw. Indikation (z. B. Zweitlinientherapie) erhielten.

Behandlungszuweisung

Sicherstellung der für den Vergleich notwendigen Strukturgleichheit durch eine Adjustierung für relevante prognostische Faktoren

Beobachtungsdauer (einschließlich eindeutiger Definition des Beobachtungszeitraums)

Eine präzise definierte Studien- und Beobachtungsdauer ist maßgeblich für die Generierung eines nicht-randomisierten Datensatzes.

Endpunkte

Erfassung relevanter Endpunkte in beiden vergleichenden Datensätzen notwendig

Interessierender Vergleich

Das Analyse-Set des generierten Datensatz soll dem ITT-Ansatz der Zielstudie entsprechen.

Analyseplan

Die Durchführung der vergleichenden Analyse unter Verwendung des generierten Datensatzes sollte in einem statistischen Analyseplan präspezifiziert werden. Abweichungen im Hinblick auf Operationalisierungen und statistische Analysemethoden sind zu begründen.

Im Hinblick auf jede dieser Komponenten ist für vergleichende Evidenz ohne Randomisierung zu evaluieren, inwiefern eine RCT-ähnliche Situation emuliert werden kann. Für die vorliegende Evidenz aus den Studien HERIZON-BTC-01 und JZP598-515 erfolgt dies in Abschnitt 4.3.2.1.3.

Identifikation, Erhebung und Adjustierung für prognostische Faktoren

Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator lassen – im Unterschied zu RCT – das Risiko eines hohen Verzerrungspotenzial vermuten, da Unsicherheit besteht, ob die verglichenen Kohorten hinsichtlich möglicher Störfaktoren strukturell gleich sind. Prognostische Faktoren können eine Verzerrung der Studienergebnisse bewirken, indem sie das Behandlungsergebnis beeinflussen. In randomisierten Studien bewirkt die zufällige Zuteilung der Patienten eine balancierte Verteilung der Faktoren und somit eine Strukturgleichheit der Behandlungsarme [70]. In nicht-randomisierten, indirekten Vergleichen kann jedoch nicht automatisch von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden. Um eine Strukturgleichheit zu erhalten, sollte für indirekte Vergleiche eine Kontrolle der bekannten prognostischen Faktoren vorgenommen werden, z. B. durch Propensity-Score-Analysen. Um die relevanten prognostischen Faktoren zu identifizieren, wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) gemäß den Methoden und Standards durchgeführt, die in der Erklärung der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) dargelegt sind [71].

Aufgrund der potenziellen Verzerrung des interessierenden Effektes sollen relevante prognostische Faktoren in der Analyse berücksichtigt werden. Der heranzuziehende Datensatz sollte Informationen zu diesen Variablen enthalten, um eine robuste Auswertung zu ermöglichen.

Die Identifikation prognostischer Faktoren ist in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

Datenerhebung und Sicherstellung der Datenqualität

Werden Daten aus verschiedenen Quellen für einen Vergleich ohne Randomisierung herangezogen, ist zunächst zu überprüfen, ob eine Zusammenführung der Daten überhaupt möglich ist. Zudem muss die Datenverfügbarkeit für die relevanten Endpunkte und die für die Adjustierung benötigten prognostischen Faktoren überprüft werden. Eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen sollte analysiert werden [69].

Studienindividuelle Daten und Daten aus Registern oder Routinedaten können für vergleichende Analysen ohne Randomisierung herangezogen werden. Eine studienindividuelle Datenerhebung bietet den Vorteil, dass die zu erhebenden Daten genau auf die Anforderungen der vergleichenden Analyse abgestimmt werden können. Darüber hinaus ermöglicht eine prospektive Erhebung, dass die benötigten Daten in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung stehen [69].

Anforderungen an Daten und Auswertungen

Um das Prinzip einer Nachbildung einer RCT zu wahren, sollten die vergleichenden Analysen im Vorfeld durch einen statistischen Analyseplan festgelegt werden. Angesichts der möglichen Verzerrung des zu untersuchenden Effekts ist es wichtig, relevante prognostische Faktoren in die Analyse einzubeziehen. Der verwendete Datensatz sollte Informationen zu diesen Variablen enthalten, um eine fundierte Auswertung zu gewährleisten. Darüber hinaus erfordern die bevorzugten Methoden zur Anpassung die Verfügbarkeit individueller Patientendaten [69].

Beurteilung der Aussagekraft vergleichender Analysen ohne Randomisierung

Gemäß IQWiG kann für vergleichende Analysen ohne Randomisierung aufgrund der zugrundeliegenden Unsicherheiten durch verbleibende unbekannte Faktoren maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Aussagekraft der vergleichenden Analysen ohne Randomisierung ist abhängig von der Qualität der verwendeten Daten und dem Ausmaß des beobachteten Effektes [69].

Methodik des indirekten Vergleiches

In Abschnitt 4.3.2 wird ein indirekter Vergleich der Studie HERIZON-BTC-01 von Zanidatamab mit real-world Patienten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte aus Studie JZP598-515 zu Chemotherapie dargestellt. Für beide Studien liegen patientenindividuelle Daten vor, sodass der Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten vorgenommen werden kann [21].

Analyse-Population

Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, musste zuerst die Gruppe der Patienten definiert werden, die für den indirekten Vergleich in Frage kommen. Dazu wurde die externe Kontrollpopulation der FHRD der Studie JZP598-515 folgendermaßen gefiltert:

- Gesamtpopulation der FHRD (Identifikation der BTC-Diagnose mittels computerbasierter Textanalyse)
 - Dokumentenbasiert gesicherte BTC-Diagnose, Evidenz für HER2-Testung und Bestätigung des Erhalts einer Zweitlinientherapie innerhalb des Studienzeitraums der HERIZON-BTC-01
 - Stufe 1 (Details siehe Anhang 4-E): Ausgewählte Kriterien von der HERIZON-BTC-01-Studie, die auf die FHRD ECA angewandt wurden
 - Stufe 2 (Details siehe Anhang 4-E): Weitere Kriterien von der HERIZON-BTC-01-Studie, die auf die FHRD ECA angewandt wurden

Zunächst war es vorgesehen eine Stufe 3 (Details siehe Anhang 4-E) – Ausgewählte Kriterien von der HERIZON-BTC-01-Studie, die auf die FHRD ECA angewandt wurden – anzuwenden. Die Anwendung der Kriterien der Stufe 3 stellte die strengste Anwendung der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation dar., barg jedoch das Risiko einer zusätzlichen Patientenfluktuation gegenüber Stufe 2, wodurch die Studie möglicherweise undurchführbar geworden wäre. Daher wurde die Population der Stufe 2 a priori als primäre Studienpopulation für die vergleichenden Analysen ausgewählt [21].

Die nicht-gewichtete ECA umfasst alle Patienten, die nach Phase 2 identifiziert wurden und die Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten haben. Die aus der SMR-Gewichtung auf Basis des PS resultierende (im Weiteren SMR-gewichtete ECA) wird für die vergleichenden Analysen herangezogen.

Gemäß der Zulassung von Zanidatmab entsprechen die Patienten der HERIZON-BTC-01 der Kohorte 1 (IHC 3+) der zulassungsrelevanten Patientenpopulation [1], die für alle vergleichenden Analysen herangezogen wird.

Definition des Erhebungszeitraums

Die FHRD-Kohorte wurde so zusammengestellt, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation möglichst ähnelt. Zu den teilnahmeberechtigten Patienten gehörten Erwachsene mit in der Krankenakte bestätigten fortgeschrittenen BTC und nachweislich HER2-positiven Tumoren, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA, United States of America) betreut und behandelt wurden. Patienten der FHRD hatten mindestens zwei aufgezeichnete Besuche, die am oder nach dem 1.01.2011 begannen, und Patienten wurden bis zum 31.12.2023 eingeschlossen. Patienten der FHRD mit einer Krankheitsdiagnose zwischen 2011 und 2020 vor dem Zeitrahmen der HERIZON-BTC-01-Studie wurden in die ECA-Kohorten aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der

EU zwischen 2011–2020 und 2020–2022 (d. h. dem HERIZON-BTC-01-Rekrutierungszeitraum) nicht wesentlich geändert haben. Programmierter Zelltod-Ligand 1 (PD-L1, Programmed death-ligand 1)-Wirkstoffe wurden von der Food and Drug Administration (FDA) erst im September 2022 für die Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Patienten aus der FHRD, bei denen nach September 2022 fortgeschrittenes BTC diagnostiziert und behandelt wurde, könnten die HERIZON-BTC-01-Studie mit dem aktuellen Behandlungsstandard in den USA kontextualisieren.

Spezifikation des statistischen Modells

Gewichtung anhand der SMR

Um die Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 angemessen mit einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem BTC zu vergleichen, wurde eine auf Multiple Imputation by Chained Equations (MICE)-Score basierende Methode zur Gewichtung der externen Kontrollkohorte durchgeführt, sodass die Patienten der externen Kontrollkohorte repräsentativ für die Patienten der Kohorte 1 (IHC 3+) war. MICE wurde eingesetzt, um fehlende Kovariaten zu imputieren. Anschließend wurde ein Propensity Score berechnet, der die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein Patient zur Studienkohorte gehört. Durch die anschließende SMR-Gewichtung wurde sichergestellt, dass prognostisch relevante Faktoren für den Behandlungserfolg zwischen der Kontroll- und der Studienkohorte ausgeglichen waren. Dadurch konnte das Risiko potenzieller Verzerrungen (Confounding) minimiert werden. Konkret wurde durch die SMR den Patienten der Kohorte 1 (IHC 3+) eine Gewichtung von eins zugewiesen und den Patienten in der SMR-gewichteten ECA eine Gewichtung, die dem Odds des PS entspricht [21]. Dadurch entstand eine gewichtete Gesamtkohorte, die ungefähr der zweifachen Größe der Kohorte 1 (IHC 3+) entsprach, und die Verteilung der prognostischen Faktoren, die in den PS einfließen, entsprach der Verteilung in der Kohorte 1 (IHC 3+). Die sich daraus ergebenden Effektschätzungen zielten auf den Schätzwert „durchschnittlicher Behandlungseffekt in den Behandelten“ ab und waren verallgemeinerbar für Populationen, deren Merkmalsverteilung derjenigen der Kohorte 1 (IHC 3+) ähnelt.

Zur Schätzung des PS-Modells wurde die ECA mit der Kohorte 1 (IHC 3+) gepoolt und eine logistische Regression verwendet, um die Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, in der Kohorte 1 (IHC 3+) zu sein ($S=1$), abhängig von einem vorgegebenen Satz von k prognostischen Ausgangsfaktoren L , d. h.:

$$\Pr(S = 1 | L_1 \dots L_k) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 L_1 + \dots + \beta_k L_k)}}.$$

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle prognostischen Faktoren zum Zeitpunkt des Beginns der Zanidatamab-Behandlung in der Kohorte 1 (IHC 3+) und zum Zeitpunkt des Beginns der Zweitlinientherapie in der ECA definiert.

Um die SMR-Gewichte (w_{SMR}) zu konstruieren, erhielten alle Patienten in der Kohorte 1 (IHC 3+) ein Gewicht von eins und alle Patienten in der nicht-gewichteten ECA ein Gewicht,

das dem Odds ihres PS entsprach, so dass das Gewicht für einen Patienten i wie folgt definiert wurde:

$$w_{SMR,i} = \begin{cases} 1 & \text{für Patienten in der Kohorte 1 (IHC 3+)} \\ \widehat{\Pr}(S = 1 | \mathbf{L}_i) / (1 - \widehat{\Pr}(S = 1 | \mathbf{L}_i)) & \text{für Patienten in der nicht – gewichteten ECA.} \end{cases}$$

Auswahl des Propensity-Score-Modells

Eine SLR und klinische Validierungssitzungen mit Experten wurden durchgeführt [72], um prognostische Faktoren für die klinischen Ergebnisse von Patienten mit BTC zu ermitteln. Die wichtigsten prognostischen Faktoren waren:

- der Subtyp,
- das Krankheitsstadium,
- der ECOG-PS,
- die Behandlungslinie und
- die geografische Lage.

Da der Leistungsstatus und die Behandlungslinie in dieser Studie durch die Zulassungskriterien eingeschränkt waren, wurden sie im PS-Modell nicht berücksichtigt. Die Patienten der FHRD ECA stammten aus derselben geografischen Region (USA), und die klinischen Ergebnisse der Teilnehmer an der HERIZON-BTC-01-Studie waren in allen Regionen gleich, so dass die geografische Verteilung ausgeschlossen wurde, um Positivitätsverstöße bei der behandelten Population zu vermeiden. Viele Laborwerte wurden als zusätzliche, klinisch relevante Prognosefaktoren diskutiert; aufgrund der unzuverlässigen Verfügbarkeit in realen Datenquellen und der Modellbeschränkungen aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wurden sie jedoch nicht in die ursprünglichen Spezifikationen für das PS-Modell aufgenommen.

Die Auswahl der endgültigen Kovariaten und der funktionalen Form für das PS-Modell war ein iterativer Prozess. Alle Entscheidungen zur Spezifikation des PS-Modells wurden ohne Kenntnis der endgültigen Effektschätzungen getroffen und erfolgten in Zusammenarbeit mit externen Experten. Der Modellauswahlprozess war ähnlich wie Ghione et al. (2022) [73].

1. Zuweisung einer Priorität von hoch, mittel oder niedrig für jede eingeschlossene Kovariate, um eine vorläufige Liste von Patientenmerkmalen zu erstellen, die zwischen dem Studien- und dem Kontrollarm ausgeglichen sein sollten.
2. Bewertung des Fehlens aller vorläufigen Variablen: Jede Variable mit mehr als 40 % fehlenden Daten kommt für eine Imputation oder Aufnahme in das PS-Modell nicht in Frage.

3. Verwendung der Mehrfach-Imputation, um Variablen mit einem Fehlen von $> 0\%$ und $< 40\%$ zu imputieren.
4. Anpassung des PS-Modells mit Hilfe der logistischen Regression.
 - a. Das erste Modell wird an alle Variablen angepasst, wobei vollständig deskriptive kategoriale Werte verwendet werden (d. h. das erste Modell umfasst alle möglichen Variablenzustände, wie sie in den Daten zu sehen sind).
 - b. Wenn das Modell nicht konvergiert, werden die Kategorien kollabiert, werden die parametrischen Einschränkungen erhöht oder die Kovariaten entfernt, beginnend mit der niedrigsten Priorität im Modell. Eine zweite Implementierungsmethode (für den Fall, dass das Modell nicht konvergiert) wurde für jede Variable in Tabelle 4-8 angegeben.
5. Bewertung der Anpassung des PS-Modells:
 - a. die SMD mit weniger als 0,10 betragen.
 - b. Beurteilung der Verteilung der Gewichte und des Propensity Scores.
6. Wenn die Balance der Kovariaten nicht erfüllt ist, Zusammenarbeit mit externen Experten.

Tabelle 4-8: Hierarchie und Implementierung der Variablen für das PS-Modell

Priorität	Variable	Verfügbarkeit	Implementierung 1	Implementierung 2
Hoch	IHC-Score	Kategoriale Variable - IHC 2+ - IHC 3+	Einführung eines binären Indikators, um zwei mögliche IHC-Scores zu ermöglichen: - IHC 2+ - IHC 3+	Keine Anpassung
Hoch	Subtyp	Kategoriale Variable - GBC - iCCA - eCCA	Implementierung von zwei binären Indikatoren, um drei mögliche Zustände des Krankheitssubtyps zu berücksichtigen: - GBC - iCCA - eCCA	Keine Anpassung
Medium	Stadium bei initialer Diagnose	Kategoriale Variable - Stage I - Stage II - Stage III	Implementierung als drei binäre Indikatoren, um vier mögliche Stadien zu berücksichtigen:	Implementierung als eine binäre Variable, wobei die Stufen in I und II-IV unterteilt werden:

Priorität	Variable	Verfügbarkeit	Implementierung 1	Implementierung 2
		Stage IV	- Stage I - Stage II - Stage III - Stage IV	- Stage I - Stage II, III or IV
Hoch	Lebererkrankung	Zwei binäre Variablen: - Milde chronische Lebererkrankung – ja oder nein - Moderate bis schwere Lebererkrankung – ja oder nein	Implementierung als zwei binäre Indikatoren, um drei mögliche Status zu berücksichtigen: - Keine Lebererkrankung - Milde Lebererkrankung - Moderate bis schwere Lebererkrankung	Implementierung als eine binäre Variable, bei der keine und milde Lebererkrankung zu “keiner oder milder Lebererkrankung” kollabiert werden - Keine oder milde Lebererkrankung - Moderate bis schwere Lebererkrankung
Medium	Geschlecht	Kategoriale Variable: - Weiblich - Männlich	Implementierung eines binären Indikators, um zwei mögliche Status zu berücksichtigen: - Weiblich - Männlich	Keine Anpassung
Niedrig	Alter	Kontinuierliche Variable	Implementierung als eine kontinuierliche Variable, die das Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Beginns der Zweitlinientherapie angibt, unter Verwendung einer Spline-Funktion.	Keine Anpassung
Abkürzungen: eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; PS = Propensity Score				

Bewertung der Kovariatenbalance und der Gewichtungsverteilung

Die Verteilung der Gewichte wurde bewertet, um extreme Gewichte zu identifizieren, die auf einen Verstoß gegen die Positivität hinweisen könnten. Eine Positivitätsverletzung liegt vor, wenn in einem Behandlungsarm Kombinationen von Kovariaten vorhanden sind, die im anderen Arm nicht vorhanden sind, was eine kausale Schlussfolgerung ungültig macht [74]. Da der Zielparameter dieser Analyse der Behandlungseffekt bei den Patienten war, wurden nur asymmetrische Positivitätsverletzungen des Behandlungsarms untersucht. Das heißt, alle Kombinationen von Kovariaten, die im Studienarm vorhanden waren, mussten durch entsprechende Kombinationen im Kontrollarm unterstützt werden, aber nicht unbedingt

umgekehrt. Um die Bewertung der Positivität zu unterstützen, wurde die Verteilung der gewichteten Propensity Scores, stratifiziert nach Kohorte, dargestellt, um mögliche Positivitätsverletzungen in der Studienkohorte zu visualisieren. Wurden Positivitätsverstöße oder extreme Gewichte festgestellt, wurde die Durchführbarkeit der Zusammenlegung von Variablenkategorien sowie die Entfernung von Variablen aus dem Modell geprüft.

Die Balance der Kovariate wurde anhand der SMD bewertet. Das PS-Modell wurde konstruiert, dass die SMDs zwischen den SMR-gewichteten Kohorten bei allen relevanten prognostischen Patientenmerkmalen weniger als 0,10 betrugen, unabhängig von der Einbeziehung in das PS-Modell [75]. Wenn eine SMD größer als 0,10 war, orientierte sich das aktualisierte PS-Modell an der a priori festgelegten Hierarchie der prognostischen Variablen (siehe Tabelle 4-8).

Schätzung des Behandlungseffekts – Adjustiert – Gesamtüberleben und PFS

Das primäre Effektmaß ist die Hazard Ratio (HR) beim Vergleich der Zweitlinientherapie Zanidatamab mit der Zweitlinientherapie FOLFOX. Nach der Finalisierung der SMR-Gewichtungen, die sich aus dem PS-Modell ergaben, wurde ein gewichtetes Cox-Proportion-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate angewandt, um die HR über die gesamte Nachbeobachtungszeit zu berechnen. Anschließend wurde das 95 %-KI um die Punktschätzung mithilfe eines nichtparametrischen Bootstrapping-Verfahrens (mit mindestens 100 Iterationen) geschätzt, bei dem die gesamte Analyse in jeder Stichprobe wiederholt wurde (d. h. Imputation fehlender Daten, Anpassung des PS-Modells und Berechnung der SMR-Gewichte, Schätzung des Behandlungseffekts mit dem SMR-gewichteten Cox-Modell).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Es liegen keine randomisiert kontrollierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Zanidatamab im Anwendungsgebiet vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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 liegen keine randomisiert kontrollierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Zanidatamab im Anwendungsgebiet vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

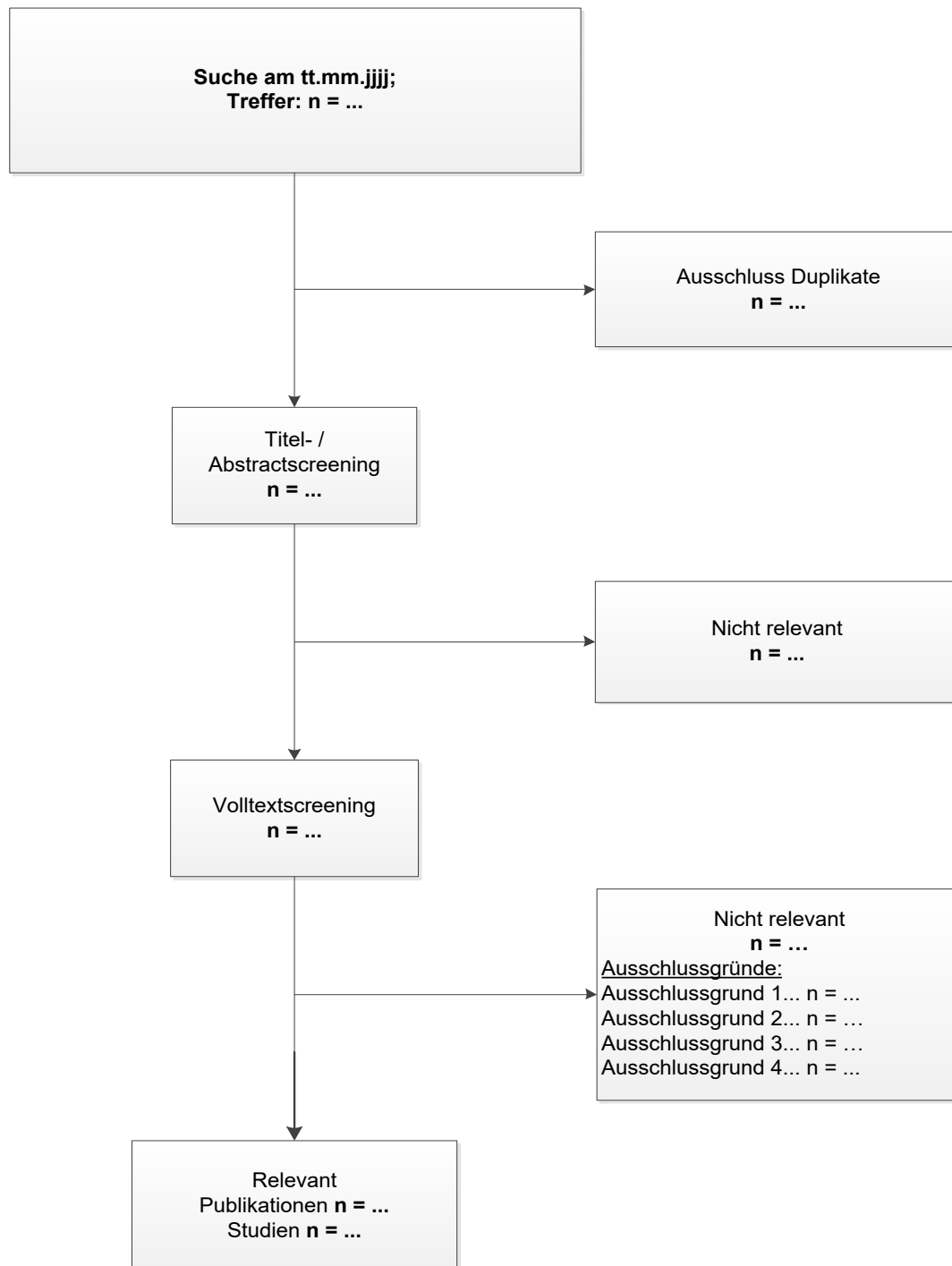


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliographische Recherche

Die bibliografische Recherche wurde am 06.01.2026 in MEDLINE® und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Suche in MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Lefebvre et al. 2024 angewandt [76]. Zur Suche in der Cochrane-Datenbank wurde der Trials Filter verwendet. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich des Zeitraums. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 26 Zitationen (9 in MEDLINE und 17 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 4 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Kriterien ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 22). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 2), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. 0 Treffer wurden als relevant eingestuft. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss- in Abbildung 4-2 dargestellt.

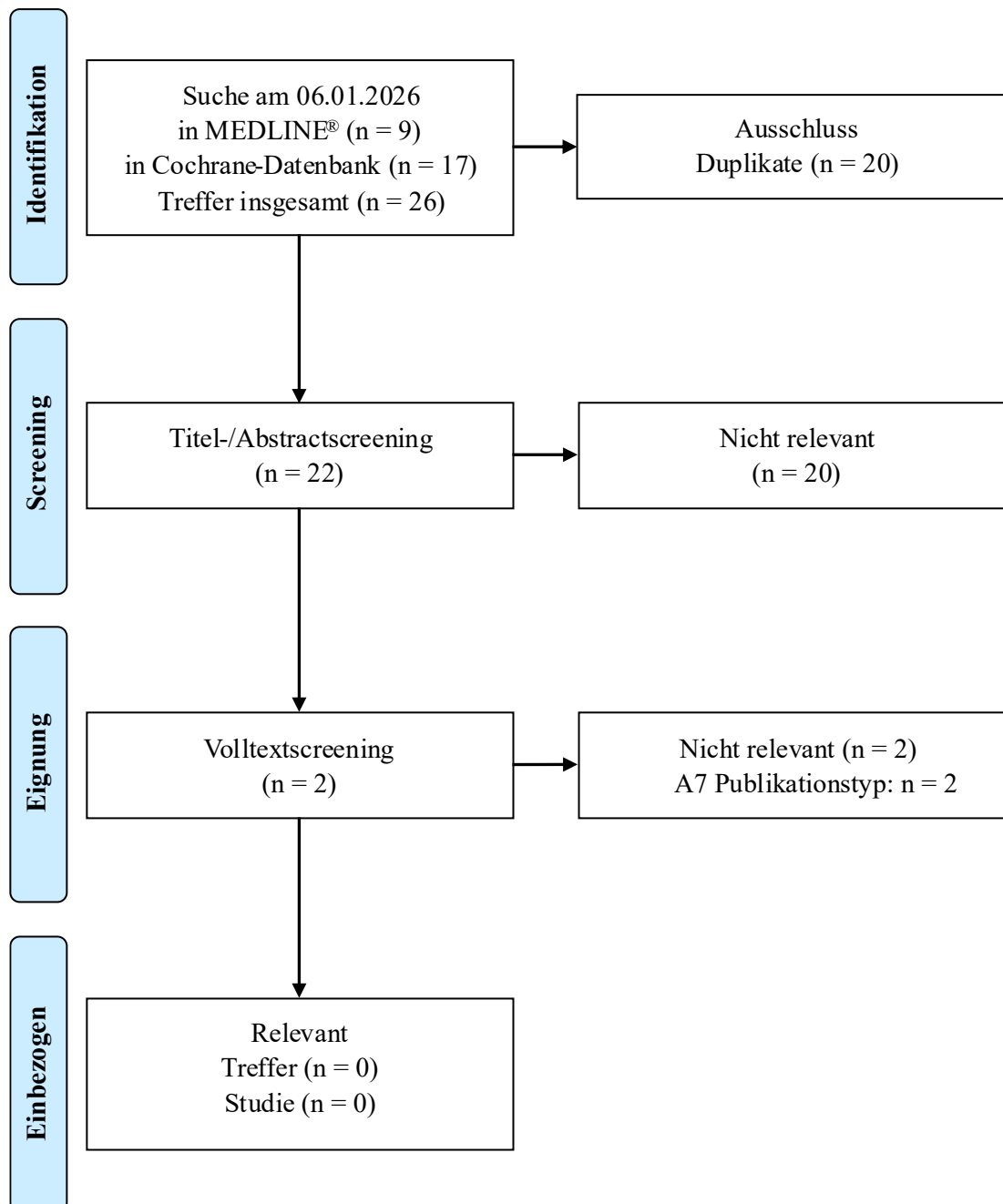


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es konnten keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gefunden werden.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Stand der Tabelle 4-11 ist der 06.01.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnten keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gefunden werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Stand der Tabelle 4-12 ist der 06.01.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 0 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über

den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine

Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-3: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁹ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen, beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die

der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZWI-ZW25-101	Nein ^a	Ja	Abgeschlossen	Datenschnitt (pharmakokinetische/Antikörper-gegen-Wirkstoff-Daten): 1.11.2021 Datenschnitt (klinische Daten): 14.01.2022	Open-label, 3-teilige, Dosiseskaltungsstudie Alle Patienten erhielten Zanidatamab; Teil 1: Monotherapie • 5, 10, and 15 mg/kg i.v. QW • 20, 25, and 30 mg/kg i.v. Q2W • 30 mg/kg i.v. Q3W Teil 2 ^b : Monotherapie • 10 mg/kg i.v. QW • 20 mg/kg i.v.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Q2W Teil 3: In Kombination 20, und 25 mg/kg i.v. Q2W 30 mg/kg IV Q3W
ZWI-ZW25-102	Nein ^c	Ja	Laufend	Datenschnitt vom 09.09.2024	Open-label, 2-teilige, einarmige Studie Alle Patienten erhielten Zanidatamab (verschiedene Dosierungen): Gewichtsbasierte Dosierung von Zanidatamab: 20 mg/kg i.v. Q2W 30 mg/kg i.v. Q3W 15 mg/kg i.v. Q2W (bei Bedarf für eine Dosisreduktion) Einheitliche Dosis nach dem Gewicht des Patienten: < 70 kg: 1800 mg i.v. Q3W ≥ 70 kg: 2400 mg i.v. Q3W
HERIZON-BTC-01 (ZWI-ZW25-203)	Ja ^d	Ja	Abgeschlossen	1. Datenschnitt vom 10.10.2022 2. Datenschnitt vom 28.07.2023 Finaler Datenschnitt 28.07.2024	Open-label, einarmige Studie, Alle Patienten erhielten Zanidatamab 20 mg/kg, i.v., an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus Einteilung in Kohorten nach HER2-Status: - Kohorte 1: IHC 2+ und IHC 3+ - Kohorte 2: IHC0 und IHC 1+
ZWI-ZW-	Nein ^c	Ja	Laufend	1. Datenschnitt vom 01.02.2023	Open-label, einarmige

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
25-EAP				(Rekrutierung)	Studie, Compassionate Use Alle Patienten erhielten Zanidatamab 20 mg/kg, IV, an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus
JZP598-515 ^c	Nein	Ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend ^f	Siehe Angaben HERIZON-BTC-01 Retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungskohorte: • Chemotherapie • HER2-gerichtete Therapie allein • HER2-gerichtete Therapie + Chemotherapie • Immuncheckpoint-Inhibitoren + Chemotherapie • Andere nicht-HER2-gerichtete Therapien allein oder in Kombination mit Chemotherapie

^a Supportive Studie im Zulassungsantrag

^b Die Studie untersuchte Patienten mit lokal fortgeschrittenem (nicht resezierbarem) oder metastasierter HER2-positivem Krebs, die nach Erhalt aller verfügbaren Therapien, die einen klinischen Nutzen aufweisen könnten, fortgeschritten waren (Teil 1 und Teil 2 der Studie). Teil 2 der Studie schließt mit Zanidatamab-Monotherapie 20 mg/kg, IV, schließt N=22 BTC-Patienten ein.

^c Ergänzende Studie im Zulassungsantrag

^d Pivotal Studie im Zulassungsantrag

^e Vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse zwischen HERIZON-BTC-01 und Patienten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte aus dem BTC-Netzwerk der FHRD.

^f Patienten der FHRD hatten mindestens zwei aufgezeichnete Besuche, die am oder nach dem 1.01.2011 begannen, und Patienten wurden bis zum 31.12.2023 eingeschlossen. Patienten der FHRD mit einer Krankheitsdiagnose zwischen 2011 und 2020 vor dem Zeitrahmen der HERIZON-BTC-01-Studie wurden in die ECA-Kohorten aufgenommen.

Abkürzungen: FHRD = Flatiron Health Research Analytic Database; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC = Immunhistochemie; i.v. = intravenös, kg = Kilogramm; mg = Milligramm; QW = einmal jede Woche; Q2W = einmal alle 2 Wochen, Q3W = einmal alle 3 Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Stand der Tabelle 4-33 ist der 06.01.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ZWI-ZW25-101	A1: Population
ZWI-ZW25-102	A1: Population
ZWI-ZW25-EAP	A7: Publikationstyp

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

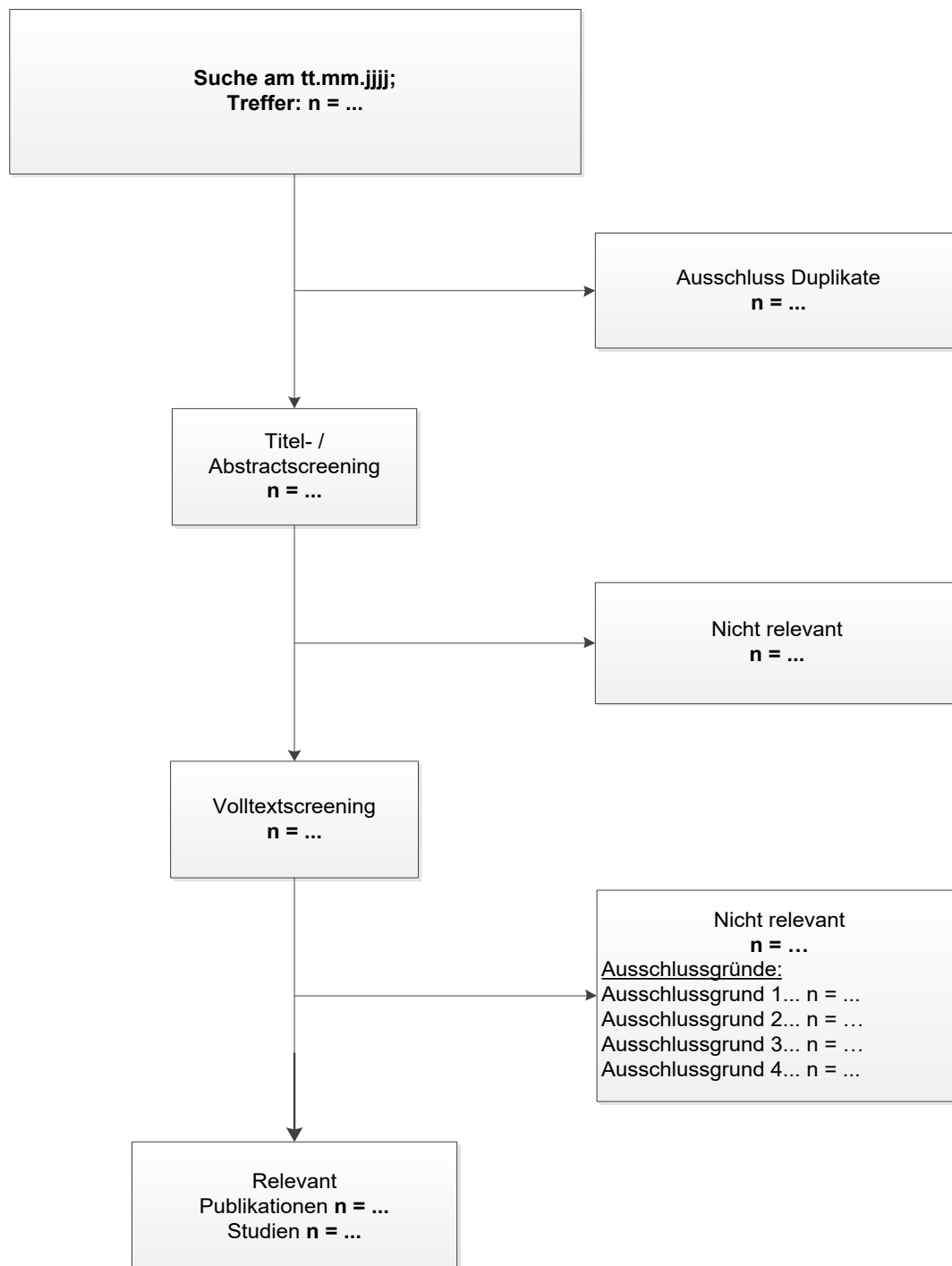


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliographische Recherche

Die bibliografische Recherche wurde am 06.01.2026 in MEDLINE® und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Suche in MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [77] und der NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [78] verwendet. Darüber hinaus wurden in MEDLINE ausgewählte Schlagworte zur Identifikation von historischen Kontrollen und ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. (2022) verwendet [79]. Zur Suche in der Cochrane-Datenbank wurde der Trials Filter verwendet. Es erfolgte keine Einschränkung bezüglich des Zeitraums. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 286 Zitationen (237 in MEDLINE® und 49 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 8 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Alle Treffer aus der bibliografischen Recherche wurden anhand von vordefinierten Kriterien ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 204). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 74), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. 3 Treffer wurden als relevant eingestuft. Davon handelt es sich bei einem Treffer um die Primärpublikation der HERIZON-BTC-01 Studiendaten und zwei weitere Publikationen, welche zusätzliche Informationen zur Studie HERIZON-BTC-01 liefern, die nicht in der Primärpublikation enthalten sind [80-82]. Weitere Publikationen zur HERIZON-BTC-01 wurden zwar identifiziert, aber im Volltext ausgeschlossen, da sie im Vergleich zur Primärpublikation keine weiterführenden Informationen beinhalteten. Für den Komparator wurden keine relevanten Treffer identifiziert. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4-5 dargestellt.

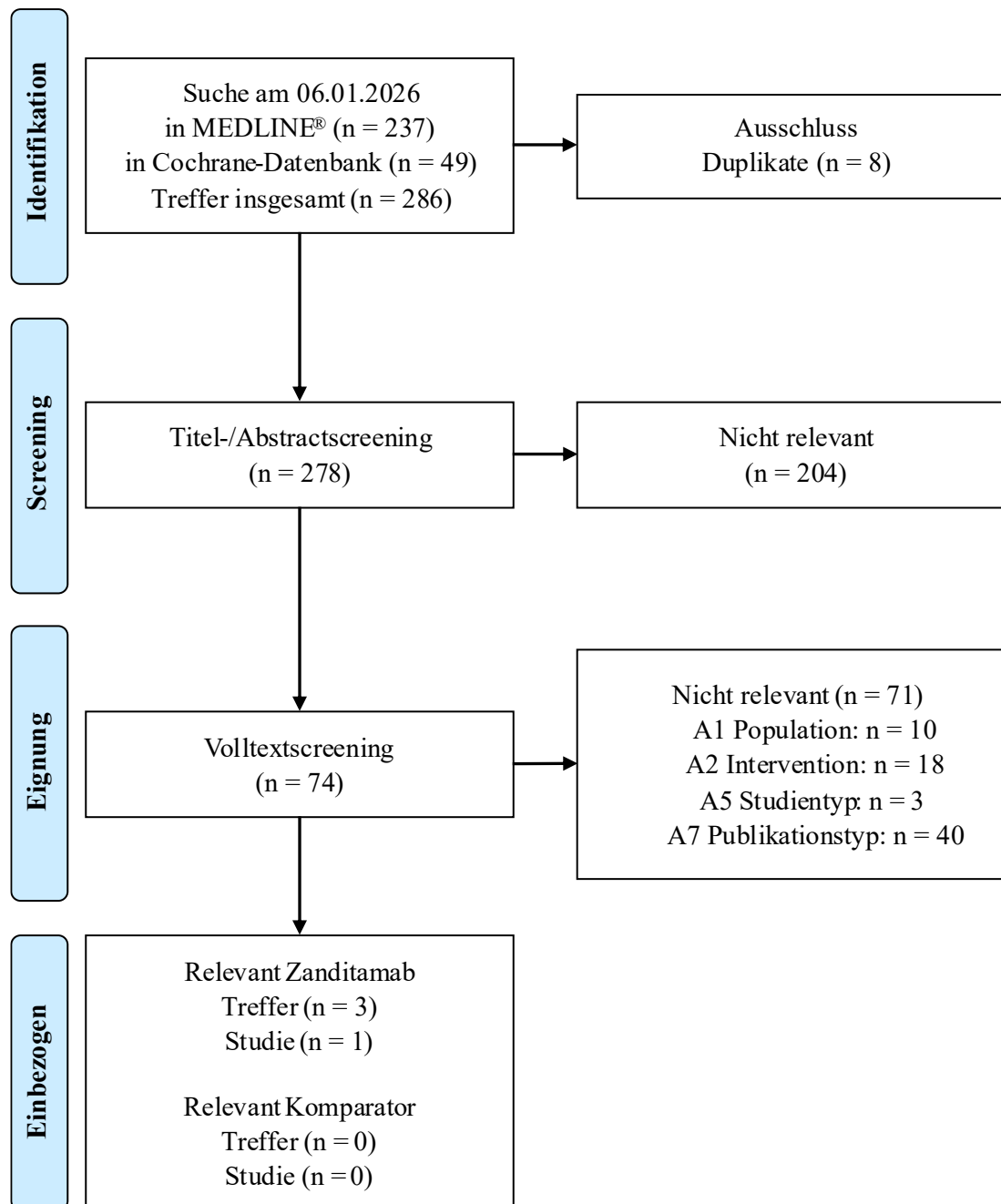


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HERIZON-BTC-01	ClinicalTrials.gov: NCT04466891 [83] ICTRP: 2020-000459-11 [84]	Ja	Ja [80-82]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Stand der Tabelle 4-35 ist der 06.01.2026.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Stand der Tabelle 4-36 ist der 06.01.2026.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-37: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel						
HERIZON-BTC-01	Ja	Ja	Nein	Ja [20, 22, 28, 44]	Ja [83, 84]	Ja [80-82]
Kontrollpopulation						
Studie JZP598-515 ^e	Nein	Ja	Nein	Ja [21, 26, 39]	Nein	Nein
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. ^e Vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse zwischen HERIZON-BTC-01 und Patienten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte aus dem BTC-Netzwerk der FHRD.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HERIZON- BTC-01	Offene Studie, einarmig	Erwachsene mit vorbehandeltem, nicht- resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, oder metastasiertem HER2- amplifiziertem BTC	Monotherapie mit Zanidatamab 20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus Kohorte 1 – IHC-Score 2+ oder 3+ (N=80), davon IHC- Score 3+ (N=62) ^b Kohorte 2 – IHC-Score 0 oder 1+ (N=7)	<u>Prä-Randomisierung</u> (<u>Screening</u>): Tag -28 bis Tag 1 <u>Behandlung</u> : Die Patienten wurden so lange mit Zanidatamab behandelt, bis eines der Kriterien für den Abbruch der Behandlung erfüllt war ^a <u>Nachbeobachtung</u> : - Wirksamkeit: Alle 8 Wochen bis zur Krankheitsprogr ession oder Start einer neuen Anti- Krebstherapie - Überleben: Alle 3 Monate bis zum Tod, Lost- to-follow-up, Rücknahme der Einwilligung, Abschluss der Studie oder Abbruch der	32 Studienzentren in 9 Ländern (Kanada, Chile, China, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Vereinigtes Königreich und USA) 9/2020 – 7/2024	Primärer Endpunkt: - cORR^c Weitere Endpunkte: - OS - PFS^c - DOR^c - DCR^c - Zeit bis zum Ansprechen - Schmerz mittels BPI-sf - Gesundheitszust and mittels EQ-5D VAS - Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Studie durch den Sponsor Sicherheit: Alle UE wurden mind. 30 Tage ($\pm$ 7 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes nachbeobachtet <u>1. Datenschnitt:</u> 10.10.2022 (geplante primäre Analyse) <u>2. Datenschnitt:</u> 28.07.2023 (Anforderung der FDA) <u>Finaler Datenschnitt:</u> 28.07.2024		
JZP598-515	Vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse zwischen HERIZON-BTC-01 und real-world Patienten einer retrospektiven, nicht-	Erwachsene mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC, die eine Zweitlinientherapie erhalten und bei denen weder ECOG-PS > 1 noch Metastasen in Hirn oder ZNS	Systemische Therapie, die nach einer Erstlinientherapie erfolgt und sich von dieser unterschied. Chemotherapie allein - Capecitabin - Capecitabin, Cisplatin,	<u>Start der Datenerfassung:</u> 01.01.2011 <u>Baseline:</u> umfasst 365 Tage vor der Initiierung der 2nd-line Therapie (Tag 1) <u>Behandlung:</u>	FHRD ECA: Vereinigte Staaten 01.01.2011 – 31.12.2023	Primärer Endpunkt: - OS Weitere Endpunkte: - PFS - ORR^d - DOR^d - TTD^e - TTNT^e

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	interventionellen Beobachtungskohorte	nachgewiesen wurden.	Gemcitabin • Capecitabin, Gemcitabin • Carboplatin, Gemcitabin • Cisplatin, Gemcitabin • Fluorouracil • Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin • Fluorouracil, Leucovorin • Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin • Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin HER2-gerichtete Therapie + Immuncheckpoint-Inhibitoren • Pembrolizumab, Pertuzumab, Trastuzumab HER2-gerichtete Therapie + Chemotherapie • Capecitabin, Pertuzumab,	Tag 1: Initiierung der 2nd-line Therapie <u>Follow-up Periode:</u> Bis zum Eintritt des ersten der folgenden Ereignisse: Tod, Verlust der Nachverfolgbarkeit, Ende der Datenerfassung <u>Ende der Datenerfassung:</u> 31.12.2023		• Auswahl UE $\geq$ CTCAE-Grad 3^f

- Trastuzumab
- Carboplatin,
Docetaxel,
Trastuzumab
 - Cisplatin,
Gemcitabin,
Pertuzumab,
Trastuzumab-Qyyp
 - Cisplatin,
Gemcitabin,
Trastuzumab
 - Fluorouracil,
Irinotecan,
Leucovorin,
Trastuzumab
 - Fluorouracil,
Leucovorin,
Oxaliplatin,
Trastuzumab
 - Fluorouracil,
Leucovorin,
Oxaliplatin,
Trastuzumab-Qyyp
 - Gemcitabin,
Oxaliplatin,
Trastuzumab
 - Gemcitabin,
Trastuzumab
 - Paclitaxel,
Paclitaxel Protein-
gebunden,
Trastuzumab
 - Paclitaxel,
Trastuzumab

HER2-gerichtete Therapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			allein • Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki • Pertuzumab, Trastuzumab • Pertuzumab, Trastuzumab-Anns • Pertuzumab, Trastuzumab-Dttb • Pertuzumab, Trastuzumab-Qyyp • Trastuzumab Immuncheckpoint- Inhibitoren + Chemotherapie • Cisplatin, Durvalumab, Gemcitabin Immuncheckpoint- Inhibitoren allein • Pembrolizumab Andere nicht-HER2- gerichtete Therapien allein oder in Kombination mit Chemotherapie • Bevacizumab,			

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Erlotinib • Olaparib • Pemigatinib • Regorafenib ECA (IHC2+ [N = 20 und IHC 3+ [N = 29]): N = 49			
^a Kriterien für den Abbruch der Behandlung: Inakzeptable Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung [entweder radiologisches Fortschreiten gemäß RECIST v1.1 oder eindeutiges klinisches Fortschreiten], Tod, Lost to Follow-up, Schwangerschaft, Entscheidung des Arztes oder Rücknahme der Einwilligung). ^b Relevante Population für die Nutzenbewertung ^c nach RECIST v1.1., ICR-bewertet ^d Analysen der sekundären Endpunkte ORR und DOR wurden aufgrund fehlender Ergebnisdaten nicht durchgeführt. ^e In der HERIZON-BTC-01 wurden die Endpunkte TTD und TTNT nicht präspezifiziert. ^f Aufgrund der bekannten Untererfassung vieler UE bei Real-World-Daten wird nur eine bestimmte Untergruppe von Sicherheitsereignissen erfasst, und zwar nur UE $\geq$ CTCAE-Grad 3 oder höher. Abkürzungen: BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; BTC = Biliäres Karzinom, cORR = Bestätigte objektive Ansprechrare; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; ECA = Externe Kontrollpopulation; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FDA = Federal Drug Administration; FHRD = Flatiron Health Research Analytic Database; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; ORR = Objektive Ansprechrare; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTD = Zeit bis zum Abbruch der Behandlung; TTNT = Zeit bis zur nächsten Behandlung; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala Quelle: [20], [21]						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Kohorte 1 (IHC 3+) Kohorte 1	nicht-gewichtete ECA	Prämedikation und Bedarfsmedikation
HERIZON -BTC-01	Zanidata- mab 20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus	-	Prämedikation: Alle Patienten erhielten prophylaktisch eine Behandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika, Acetaminophen oder Paracetamol) für potenzielle Infusions-bedingte Reaktionen 30 bis 60 Minuten vor jeder Zanidatamab-Infusion Bedarfsmedikation: Unterstützende Therapien, einschließlich Transfusionen und Bisphosphonate (z. B. Zometa®), waren in der Studie erlaubt. Unterstützende Behandlungen, einschließlich Wachstumsfaktoren und koloniestimulierende Faktoren, waren ebenfalls erlaubt. Eine Kortikosteroidbehandlung war nur wie folgt zulässig: • Topische, okulare, intraartikuläre, intranasale und/oder inhalative Kortikosteroide • Physiologische Ersatzdosen von systemischen Kortikosteroiden (d.h. < 15 mg/Tag Prednison) • Als Teil der Prämedikation für Zanidatamab • Zur Prophylaxe (z.B. bei Kontrastmittelallergie) oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen (z.B. verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion durch ein Kontaktallergen) • Bei akuten Erkrankungen (höhere Dosen waren mit Genehmigung des Arztes zulässig, jedoch nicht länger als 4 Wochen) Die routinemäßige Prophylaxe mit Impfstoffen war generell erlaubt (inkl. COVID-19), Lebendimpfstoffe waren jedoch verboten. Alle anderen Therapien, die nicht ausdrücklich in den Ausschlusskriterien oder in den Therapieverböten aufgeführt sind,

waren erlaubt.		
JZP598-515	-	Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit mind. einer vorherigen Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie: • FOLFOX • Capecitabine, Gemcitabine • Carboplatin, Gemcitabine • Cisplatin, Gemcitabine • Fluorouracil • Fluorouracil und Irinotecan und Leucovorin
^aBei der nicht-gewichteten ECA handelt es sich um eine Analysepopulation der retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte. Die Dokumentation der Prämedikationen wurde für diese Patienten nicht erfasst. Abkürzungen: COVID = Coronavirus Disease; d.h. = das heißt; ECA = externe Kontrollpopulation; FOLFOX = Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; ICH = Immunhistochemie; i.v. = intravenös; mg = Milligramm; PFS = Progressionsfreies Überleben; z.B. = zum Beispiel Quelle: [20, 21]		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

HERIZON-BTC-01

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HERIZON-BTC-01, Demographische Merkmale (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Alter bei Einverständniserklärung (Jahre)		
n	62	80
Mittelwert (Std)	62,6 (9,31)	62,5 (9,56)
Median (Min; Max)	64,0 (38; 79)	64,0 (32; 79)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	33 (53,2)	41 (51,3)
65 – 74 Jahre	28 (45,2)	37 (46,3)
≥ 65 Jahre	29 (46,8)	39 (48,8)
< 75 Jahre	61 (98,4)	78 (97,5)
≥ 75 Jahre	1 (1,6)	2 (2,5)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	34 (54,8)	45 (56,3)
Männlich	28 (45,2)	35 (43,8)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	5 (8,1)	5 (6,3)
Nicht-hispanisch oder Latino	55 (88,7)	72 (90,0)
Nicht berichtet	2 (3,2)	2 (2,5)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,3)
Herkunft ^a , n (%)		
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,6)	1 (1,3)
Asiatisch	38 (61,3)	52 (65,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	19 (30,6)	23 (28,8)
Andere ^b	0	0
Nicht berichtbar ^c	2 (3,2)	2 (2,5)
Unbekannt	2 (3,2)	2 (2,5)

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Gewicht zu Baseline (kg)		
n	62	80
Mittelwert (Std)	66,85 (16,679)	66,93 (16,159)
Median (Min; Max)	65,15 (39,5; 112,9)	65,65 (39,5; 112,9)
Geografische Region		
Nordamerika	15 (24,2)	18 (22,5)
Asien	36 (58,1)	50 (62,5)
Andere	11 (17,7)	12 (15,0)
ECOG-PS		
0	20 (32,3)	22 (27,5)
1	42 (67,7)	58 (72,5)
^a Die Patienten konnten mehr als eine Herkunft angeben. ^b Andere: Ein Patient, auf den die oben genannten Kategorien nicht zutrafen. Falls ausgewählt, musste (mussten) die Ethnie(n) angegeben werden. ^c Nicht berichtbar: Die Erhebung und/oder Meldung diese Informationen war durch lokale und/oder regionale Gesetze oder Vorschriften untersagt. Abkürzungen: ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; kg = Kilogramm; Max = Maximum; Min = Minimum; Std = Standardabweichung Quelle: [22]		

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie HERIZON-BTC-01, Krankheitsmerkmale und Krankheitsgeschichte (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Krankheits-Subtyp, n (%)		
Gallenblasenkarzinom	33 (53,2)	41 (51,3)
iCCA	17 (27,4)	23 (28,8)
eCCA	12 (19,4)	16 (20,0)
Perihilär	5 (8,1)	8 (10,0)
distal	7 (11,3)	8 (10,0)
Stadium bei initialer Diagnose, n (%)		
I	2 (3,2)	2 (2,5)
II	8 (12,9)	9 (11,3)
III	16 (25,8)	23 (28,8)
IV	34 (54,8)	44 (55,0)
Unbekannt	2 (3,2)	2 (2,5)
Stadium bei Studieneintritt, n (%)		
0-IIB	0	0
IIIA	1 (1,6)	1 (1,3)
IIIB	7 (11,3)	8 (10,0)
IIIC	0	0
IV	21 (33,9)	27 (33,8)
IVA	0	0
IVB	33 (53,2)	44 (55,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis zur metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung (Monate)		
n	62	80
Mittelwert (Std)	4,62 (10,453)	4,68 (9,764)
Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 72,0)	0,00 (0,0; 72,0)
Einschränkung der Leberfunktion zu Baseline ^a , n (%)		
Keine	32 (51,6)	44 (55,0)
Mild	30 (48,4)	35 (43,8)
Moderat	0	1 (1,3)
Schwer	0	0

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Einschränkung der Nierenfunktion zu Baseline ^b , n (%)		
Normal	20 (32,3)	27 (33,8)
Mild bis Moderat	42 (67,7)	53 (66,3)
Ergebnis der letzten vorherigen Therapie		
Progress	58 (93,5)	72 (90,0)
Intolerant	4 (6,5)	8 (10,0)
Vorherige systemische Therapie		
Jegliche		
Ja	62 (100)	80 (100)
Nein	0	0
Anzahl der Therapieerfolge		
n	62	80
Mittelwert (Std)	1,7 (1,19)	1,8 (1,18)
Median (Min; Max)	1,0 (1; 8)	1,0 (1; 8)
Vorherige systemische Therapie zur Behandlung einer metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung ^c		
Jegliche		
Ja	62 (100)	80 (100)
Nein	0	0
Anzahl der Therapieerfolge ^d		
n	62	80
Mittelwert (Std)	1,6 (1,06)	1,7 (1,06)
Median (Min; Max)	1,0 (1; 7)	1,0 (1; 7)
<2	37 (59,7)	47 (58,8)
2+	25 (40,3)	33 (41,3)
0	0	0
1	37 (59,7)	47 (58,8)
2	19 (30,6)	20 (25,0)
3	3 (4,8)	9 (11,3)
4	1 (1,6)	2 (2,5)
5	1 (1,6)	1 (1,3)
6	0	0
7	1 (1,6)	1 (1,3)

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Erhielten Gemcitabin		
Ja	62 (100)	80 (100)
Nein	0	0
Erhielten ^e		
Gemcitabin / Oxaliplatin	10 (16,1)	12 (15,0)
Gemcitabin / Cisplatin	47 (75,8)	61 (76,3)
Gemcitabin / Fluoropyrimidin	5 (8,1)	5 (6,3)
Gemcitabin / Andere	1 (1,6)	2 (2,5)
Gemcitabin Monotherapie	3 (4,8)	4 (5,0)
Fluoropyrimidin-basiert ^f	20 (32,3)	27 (33,8)
PD-1 / PD-L1 Inhibitor	16 (25,8)	21 (26,3)
Vorherige Radiotherapie		
Jegliche		
Ja	9 (14,5)	13 (16,3)
Nein	53 (85,5)	67 (83,8)
Vorherige Operationen mit kurativer Intention		
Jegliche		
Ja	17 (27,4)	25 (31,3)
Nein	45 (72,6)	55 (68,8)
IHC-Ergebnis ^{g,h}		
3+	62 (100)	62 (77,5)
2+	0	18 (22,5)
1+	0	0
0	0	0
Summe des Durchmessers zu Baseline (mm) ⁱ		
ICR		
n	62	80
Mittelwert (Std)	81,8 (47,94)	78,8 (46,46)
Median (Min; Max)	68,0 (13; 183)	68,0 (13; 183)
Prüfarzt		
n	62	80
Mittelwert (Std)	85,2 (47,86)	83,8 (49,95)
Median (Min; Max)	72,5 (14; 196)	67,5 (14; 205)

Charakteristikum	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
^a Nach den Kriterien der Organ Dysfunction Working Group des National Cancer Institute. ^b Baseline-Nierenfunktionsstörung gemäß der Cockcroft-Gault-Formel zur Schätzung der Kreatinin-Clearance und der FDA-Richtlinie „Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, September 2020“. ^c Einschließlich Therapien auf Gemcitabin-Basis, die im Rahmen der adjuvanten/neoadjuvanten Behandlung erhalten wurden, wenn die Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie oder der Operation auftrat. ^d Gesamtheit der Therapien, wie vom Prüfarzt festgelegt. ^e Patienten werden höchstens einmal unter jedem erhaltenen Therapietyp gezählt und können in mehreren Kategorien gezählt werden. ^f Ausgenommen sind Schemata in Kombination mit Gemcitabin. ^g Immunhistochemie (IHC) basierend auf einem diagnostischen Begleittest eines Zentrallabors. ^h Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, sind beim Screening In-situ Hybridisierung positiv, basierend auf einem zentralen diagnostischen Begleittest des Labors. ⁱ Summe der Durchmesser der Zielläsionen, die für die Bewertung des Krankheitsansprechens gemäß RECIST 1.1 ausgewählt wurden. Abkürzungen: eCCA = Extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; ICR = Unabhängiges zentrales Review; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; kg = Kilogramm; Max = Maximum; Min = Minimum; Std = Standardabweichung Quelle: [22]		

Tabelle 4-42: Exposition mit der Studienmedikation (Zanidatamab) und Dauer des Follow-up in der Studie HERIZON-BTC-01 (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Dauer der Behandlung mit Zanidatamab (Monate) ^a		
n	62	80
Mittelwert (Std)	10,42 (9,398)	8,73 (8,952)
Median (Min; Max)	7,39 (0,5; 35,4)	5,55 (0,5; 35,4)
Anzahl der initiierten Zyklen ^b		
n	62	80
Mittelwert (Std)	11,1 (9,81)	9,4 (9,35)
Median (Min; Max)	8,0 (1; 35)	6,0 (1; 35)

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Relative Dosisintensität (%) ^c		
n	62	80
Mittelwert (Std)	96,740 (7,0901)	97,473 (6,3791)
Median (Min; Max)	100,000 (67,23; 100,08)	100,000 (67,23;100,08)
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) ^d		
Median (Min; Max)	34,0 (28; 45)	33,4 (28; 45)
Mediane Dauer des Follow-up für Safety (Monate)		
Median (Min; Max)	34,0 (28;45)	33,4 (28; 45)
^a Dauer der Zanidatamab-Behandlung wird berechnet als {Minimum der ([Enddatum der Behandlung + 14 Tage], Todesdatum, Datum des Datenschnitts, Start einer neuen Anti-Krebs Therapie) – [Datum des Behandlungsstarts] +1}/30,4375). ^b Wenn mindestens eine Zanidatamab-Infusion verabreicht wurde. ^c Relative Dosisintensität (%) = 100% x tatsächliche Dosisintensität (mg/kg/Woche) / geplante Dosisintensität (mg/kg/Woche) ^d Dauer des Follow-up für jeden Patienten ist definiert als die Zeitdifferenz zwischen dem Datenschnitt und dem Datum der ersten Dosis ([{Datum des Datenschnitts} - {Datum der ersten Dosis} +1]/30,4375). Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; Max = Maximum; Min = Minimum; Std = Standardabweichung Quellen: Tabellen 14.1.2.2, 14.3.1.2, Zusatzanalysen HERIZON-BTC-01		

Tabelle 4-43: Behandlung nach der Studie HERIZON-BTC-01 Krebsbehandlungen nach standardisierter Bezeichnung – Erstbehandlung – (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Nachfolgende Behandlung erhalten	29 (46,8)	35 (43,8)
Fluorouracil; Folsäure; Oxaliplatin	6 (9,7)	7 (8,8)
Fluorouracil	3 (4,8)	4 (5,0)
Nivolumab	3 (4,8)	4 (5,0)

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Alle anderen nicht-therapeutischen Produkte	3 (4,8)	3 (3,8)
Calciumfolinat; Fluorouracil; Irinotecanhydrochlorid	3 (4,8)	3 (3,8)
Lenvatinib Mesilat	2 (3,2)	3 (3,8)
Pembrolizumab	1 (1,6)	3 (3,8)
Oxaliplatin	2 (3,2)	2 (2,5)
Capecitabin	1 (1,6)	1 (1,3)
Cisplatin	1 (1,6)	1 (1,3)
Fluorouracil; Folsäure; Irinotecan	1 (1,6)	1 (1,3)
Fluorouracil; Folsäure; Irinotecan	1 (1,6)	1 (1,3)
Antineoplastische Arzneimittel in der Erprobung	1 (1,6)	1 (1,3)
Irinotecanhydrochlorid- Trihydrat-Liposom	0	1 (1,3)
Irinotecan-Sucrosofat- Pegyliertes Liposom	1 (1,6)	1 (1,3)
Lenvatinib	1 (1,6)	1 (1,3)
Paclitaxel	1 (1,6)	1 (1,3)
Paclitaxel Nanopartikel Albumin-gebunden	1 (1,6)	1 (1,3)
Pertuzumab	1 (1,6)	1 (1,3)
Pyrotinib Maleat	1 (1,6)	1 (1,3)
Sintilimab	1 (1,6)	1 (1,3)
Tegafur	1 (1,6)	1 (1,3)
Toripalimab	1 (1,6)	1 (1,3)
Trastuzumab	1 (1,6)	1 (1,3)
Trastuzumab Deruxtecan	1 (1,6)	1 (1,3)
Trastuzumab Deruxtecan Nxki	1 (1,6)	1 (1,3)
Zw 49	1 (1,6)	1 (1,3)
Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie		
Quellen: Zusatzanalysen HERIZON-BTC-01		

Tabelle 4-44: Behandlung nach der Studie HERIZON-BTC-01 Krebsbehandlungen nach standardisierter Bezeichnung (SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend SAS, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Nachfolgende Behandlung erhalten	29 (46,8)	35 (43,8)
Fluorouracil; Folsäure; Oxaliplatin	7 (11,3)	8 (10,0)
Lenvatinib Mesilat	4 (6,5)	5 (6,3)
Nivolumab	4 (6,5)	5 (6,3)
Calciumfolinat; Fluorouracil; Irinotecanhydrochlorid	4 (6,5)	4 (5,0)
Fluorouracil	3 (4,8)	4 (5,0)
Pembrolizumab	2 (3,2)	4 (5,0)
Pyrotinib Maleat	4 (6,5)	4 (5,0)
Alle anderen nicht-therapeutischen Produkte	3 (4,8)	3 (3,8)
Fluorouracil; Folsäure; Irinotecan	2 (3,2)	3 (3,8)
Sintilimab	3 (4,8)	3 (3,8)
Capecitabin	2 (3,2)	2 (2,5)
Cisplatin	2 (3,2)	2 (2,5)
Oxaliplatin	2 (3,2)	2 (2,5)
Trastuzumab	2 (3,2)	2 (2,5)
Trastuzumab Deruxtecan	2 (3,2)	2 (2,5)
Trastuzumab Deruxtecan Nxki	2 (3,2)	2 (2,5)
Camrelizumab	1 (1,6)	1 (1,3)
Capecitabine; Cisplatin	1 (1,6)	1 (1,3)
Catequentinib	1 (1,6)	1 (1,3)
Cisplatin; Fluorouracil	1 (1,6)	1 (1,3)
Kombinationen von Antineoplastika	1 (1,6)	1 (1,3)
Gemcitabinhydrochlorid	1 (1,6)	1 (1,3)
Gimeracil; Oteracil-Kalium; Tegafur	1 (1,6)	1 (1,3)
Pflanzliche Krebsmedikamente	1 (1,6)	1 (1,3)

Item	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Antineoplastische Arzneimittel in der Erprobung	1 (1,6)	1 (1,3)
Irinotecan-Hydrochlorid-Trihydrat liposomal	0	1 (1,3)
Irinotecan-Sucrosofat pegyliert liposomal	1 (1,6)	1 (1,3)
Ivosidenib	1 (1,6)	1 (1,3)
Lenvatinib	1 (1,6)	1 (1,3)
Ly 3410738	1 (1,6)	1 (1,3)
Paclitaxel	1 (1,6)	1 (1,3)
Paclitaxel Nanopartikel Albumin-gebunden	1 (1,6)	1 (1,3)
Pemigatinib	0	1 (1,3)
Pertuzumab	1 (1,6)	1 (1,3)
Pertuzumab; Trastuzumab	1 (1,6)	1 (1,3)
Rivoceranib Mesylat	1 (1,6)	1 (1,3)
Tegafur	1 (1,6)	1 (1,3)
Toripalimab	1 (1,6)	1 (1,3)
Trastuzumab Emtansin	1 (1,6)	1 (1,3)
Zw 49	1 (1,6)	1 (1,3)
Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie		
Quellen: Zusatzanalysen HERIZON-BTC-01		

Studie JZP598-515

Tabelle 4-45: Charakterisierung der ECA der Studie JZP598-515, demographische Merkmale der nicht-gewichteten ECA – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	nicht-gewichtete ECA N=12
Alter (Jahre)	
n	12
Mittelwert (Std)	66 (8,6)
Min; Max	49; 78
Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	68 (62; 72)
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	8 (66,7)
Männlich	4 (33,3)

Charakteristikum	nicht-gewichtete ECA N=12
Ethnie/ Abstammung, n (%)	
Asiatisch	0 (0,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (8,3) ^a
Hispanisch oder Latino	1 (8,3) ^a
Kaukasisch	7 (58,3) ^a
Andere	2 (16,7) ^a
Unbekannt	1 (8,3) ^a
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	12 (100,0)
ECOG-PS, n (%)	
0	4 (33,3) ^a
1	6 (50,0) ^a
3	0 (0,0)
4	0 (0,0)
Unbekannt	2 (16,7) ^a
^a Im Study report - JZP598-515 ist für diesen Wert die Prozentzahl in Bezug auf n angegeben. Hier dargestellt ist die Prozentzahl in Bezug auf N. Abkürzungen: ECA = externe Kontrollpopulation; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Min = Minimum; Max = Maximum; Std = Standardabweichung Quelle: [21]	

Tabelle 4-46: Charakterisierung der nicht-gewichteten ECA der Studie JZP598-515, Krankheitsmerkmale und Krankheitsgeschichte – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	ECA N=12
Krankheits-Subtyp, n (%)	
Gallenblasenkarzinom	9 (75,0)
iCCA	3 (25,0)
eCCA	0 (0,0)
Hilär oder perihilär	0 (0,0)
Stadium bei initialer Diagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	2 (16,7) ^a
III	3 (25,0) ^a
IV	4 (33,3) ^a
Unbekannt	3 (25,0) ^a

Charakteristikum	ECA N=12
Zeit von der initialen Diagnose bis zum Indexieren (Monate)	
n	12
Mittelwert (Std)	18 (25,5)
Median (Min; Max)	9 (3; 91)
Komorbiditäten, n (%)	
ZNS-Metastasen	0 (0,0)
Diabetes mit Endorganschäden	0 (0,0)
Diabetes ohne Endorganschäden	7 (58,3)
Moderat bis schwere chronische Nierenerkrankung	2 (16,7)
Periphere Gefäßerkrankungen	2 (16,7)
Milde chronische Lebererkrankung	1 (8,3)
Moderat bis schwere chronische Lebererkrankung	1 (8,3)
Chronische Lungenerkrankung	5 (41,7)
Myokardinfarkt	2 (16,7)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1 (8,3)
Kongestive Herzinsuffizienz	3 (25,0)
Demenz	0 (0,0)
HIV/AIDS	0 (0,0)
Hemiplegie	0 (0,0)
Vorherige systemische Therapie, n (%) ^b	
Gemcitabin-basiert	8 (66,7)
Gemcitabin / Cisplatin	8 (66,7)
Fluoropyrimidin-basiert	4 (30,8)
Fluoropyrimidin	1 (8,3)
PD-1 / PD-L1 Inhibitor	1 (8,3)
Zeit vom ersten HER2-Test bis zum Indexieren (Monate)	
Mittelwert (Std)	9 (8,4)
Min; Max	2, 30
Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	6 (3, 9)
^a Im Studienbericht ist für diesen Wert die Prozentzahl ohne Berücksichtigung der Unbekannten (n) angegeben. Hier dargestellt ist die Prozentzahl in Bezug auf N. ^b Patienten werden höchstens einmal unter jedem erhaltenen Therapietyp gezählt und können in mehreren Kategorien gezählt werden. Abkürzungen: ECA = externe Kontrollpopulation; eCCA = Extrahepatisches Cholangiokarzinom; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 ; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; Min = Minimum; Max = Maximum; PD-1 = Programmierter Zelltod-	

Charakteristikum	ECA N=12
Protein 1; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; Std = Standardabweichung; ZNS = Zentrales Nervensystem Quelle: [21]	

Tabelle 4-47: Exposition mit der Studienmedikation (Zweitlinientherapieregime) und Dauer des Follow-up der nicht-gewichteten ECA der Studie JZP598-515 – weitere Untersuchungen

Item	nicht-gewichtete ECA N=12
Zweitlinientherapieregime, n (%)	
Capecitabine, Gemcitabine	1 (8,3)
Carboplatin, Gemcitabine	1 (8,3)
Cisplatin, Gemcitabine	1 (8,3)
Fluorouracil	1 (8,3)
Fluorouracil, Irinotecan, Leucovorin	2 (16,7)
Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin	6 (50,0)
Verfügbare Dauer des Follow-up (Monate)	
n	12
Mittelwert (Std)	10 (12,9)
Min; Max	1; 42
Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	5 (3, 8)
Abkürzungen: EAC = externe Kontrollpopulation; Max = Maximum; Min = Minimum; Std = Standardabweichung Quellen: [21]	

Studie HERIZON-BTC-01

Eine detaillierte Darstellung der Studie nach TREND ist Anhang 4-E zu entnehmen.

Design der Studie

Die Phase-II-Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Monotherapie mit Zanidatamab bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-ampifizierten BTC. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Anti-Tumor-Aktivität, der Sicherheit und Verträglichkeit, der Immunogenität sowie der Pharmakokinetik einer Zanidatamab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC mit HER2-Amplifikation.

Insgesamt wurden 131 Patienten für die Studie gescreent und davon 87 Patienten in die Studie an 32 Studienzentren in 9 Ländern in Nord- und Südamerika, Asien und Europa rekrutiert. Es wurden 2 Kohorten basierend auf dem IHC-Status untersucht. Kohorte 1 umfasst HER2-

positive Patienten mit IHC-Score 2+ oder 3+, Kohorte 2 umfasst HER2-amplifizierte Patienten mit IHC-Score 0 und 1+ für HER2.

In der Studie eingeschlossene Patienten mussten mind. 18 Jahre alt sein und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC aufweisen. Die Erkrankung musste lokal fortgeschritten oder metastasiert sein und nicht für eine kurative Resektion, Transplantation oder ablativ Therapie in Frage kommen. Zudem war eine Vorbehandlung mit mind. einer vorherigen Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung einer der Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie. Es musste außerdem mind. 1 messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1 vorhanden sein. Die Patienten mussten durch einen ISH-Assay in einem Zentrallabor positiv auf HER2-Amplifikation in einer neuen Biopsie oder an Archivmaterial getestet werden. Es waren ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 für die Studie zugelassen und es musste eine adäquate hämatologische Funktion sowie Herz- und Leberfunktion vorliegen.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten die Behandlung mit Zanidatamab. Zanidatamab wurde als Monotherapie in einer Dosis von 20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus verabreicht, solange bis eines der Kriterien für den Abbruch der Behandlung erfüllt war (Inakzeptable Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung [entweder radiologisches Fortschreiten gemäß RECIST v1.1 oder eindeutiges klinisches Fortschreiten], Tod, Lost To Follow-up, Schwangerschaft, Entscheidung des Arztes oder Rücknahme der Einwilligung).

Prämedikation und Begleittherapie

Alle Patienten erhielten prophylaktisch eine Behandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika, Acetaminophen oder Paracetamol) für potenzielle Infusions-bedingte Reaktionen 30 bis 60 Minuten vor jeder Zanidatamab-Infusion.

Unterstützende Therapien, einschließlich Transfusionen und Bisphosphonate (z. B. Zometa®), waren in der Studie erlaubt. Unterstützende Behandlungen, einschließlich Wachstumsfaktoren und koloniestimulierende Faktoren, waren ebenfalls erlaubt. Eine Kortikosteroidbehandlung war nur wie folgt zulässig:

- Topische, okulare, intraartikuläre, intranasale und/oder inhalative Kortikosteroide
- Physiologische Ersatzdosen von systemischen Kortikosteroiden (d. h. < 15 mg/Tag Prednison)
- Als Teil der Prämedikation für Zanidatamab
- Zur Prophylaxe (z. B. bei Kontrastmittelallergie) oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen (z. B. verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion durch ein Kontaktallergen)

- Bei akuten Erkrankungen (höhere Dosen waren mit Genehmigung des Arztes zulässig, jedoch nicht länger als 4 Wochen)

Die routinemäßige Prophylaxe mit Impfstoffen war generell erlaubt (inkl. COVID-19), Lebendimpfstoffe waren jedoch verboten. Alle anderen Therapien, die nicht ausdrücklich in den Ausschlusskriterien oder in den Therapieverböten aufgeführt sind, waren erlaubt.

Studienziele und Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie HERIZON-BTC-01 ist die bestätigte ORR der Kohorte 1 durch ein ICR gemäß RECIST v1.1. Weitere wichtige sekundäre Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit umfassten OS, PFS, DOR, DCR, CBR sowie die Untersuchung der Sicherheit anhand der Inzidenz von UE.

Im Folgenden werden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studie dargestellt.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tumoransprechen
 - Bestätigte ORR
 - CBR
 - DCR
 - DOR
 - Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen
 - PFS
 - Schmerz, erhoben mit dem BPI-sf
 - Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS
- Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Patienten wurden von Tag -28 bis Tag 1 auf Eignung gescreent und erhielten ab Tag 1 die Studienmedikation mit Zanidatamab in einer Dosis von 20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus, solange bis eines der Kriterien für den Abbruch der

Behandlung erfüllt war (Inakzeptable Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung [entweder radiologisches Fortschreiten gemäß RECIST v1.1 oder eindeutiges klinisches Fortschreiten], Tod, Lost To Follow-up, Schwangerschaft, Entscheidung des Arztes oder Rücknahme der Einwilligung).

CT- und/oder MRT-Scans wurden zu Baseline und alle 8 Wochen (± 7 Tage), ausgehend von Zyklus 1, Tag 1 während der Behandlung und nach Behandlungsabbruch alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder Start einer anschließenden Krebstherapie durchgeführt. Das Ansprechen wurde nach den RECIST v1.1 Kriterien durch einen ICR und einen Prüfarzt bewertet. Das Ansprechen sollte durch eine Bewertung der Erkrankung 4 Wochen (± 7 Tage) später bestätigt werden. Nach dem Progress oder dem Beginn einer anschließenden Krebstherapie wurden die Krankheitsbewertungen eingestellt, und die Patienten wurden in die langfristige Nachbeobachtung aufgenommen, um den Überlebensstatus zu ermitteln. Die Daten zum Überleben wurden durch Klinikbesuche (falls möglich) oder durch Telefonanrufe alle 3 Monate (± 14 Tage) nach dem letzten Follow-up Besuch erhoben. Die Patienten konnten aus der Studie ausscheiden, wenn sie starben, die Nachbeobachtung abbrachen, die Einwilligung zurücknahmen oder die Studie durch den Sponsor abgebrochen wurde (siehe auch Abbildung 4-6).

Die Erhebung des BPI-sf und des EQ-5D-5L-Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität erfolgte zu Baseline, an Tag 28 (± 7 Tage) des 2. Zyklus sowie folgend alle 8 Wochen (± 7 Tage), ausgehend von Zyklus 1, Tag 1 und zum Ende der Behandlung (± 7 Tage).

Die Sicherheit wurde durch die Erfassung der Art, der Häufigkeit und des Schweregrads von UE während der Studie von Start der Behandlung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Ende der Nachbeobachtung zur Sicherheit (30 Tage [± 7 Tage] nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes) an überwacht. Alle mit dem Studienprotokoll zusammenhängenden SUE waren ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Voruntersuchungs- oder Einverständniserklärung für die Studie zu erfassen. Alle SUE, die nach dem Berichtszeitraum für die Sicherheit aufgetreten waren und nach Ansicht des Prüfarztes mit der vorherigen Behandlung mit Zanidatamab in Zusammenhang standen, waren zu melden.

Alle UE wurden mindestens für 30 Tage nachverfolgt. Alle SUE und AESI wurden nachverfolgt, bis das Ereignis zum Baseline-Wert zurückkehrte, sich stabilisierte (sich erholte/abgeklungen war) oder vom Prüfarzt nicht mehr als klinisch signifikant eingestuft wurde, oder der Teilnehmer starb, Lost To Follow-up war, seine Einwilligung zurückzog oder die Studie abbrach.

Der Schweregrad der UE wurde anhand der NCI CTCAE-Kriterien (Version 5.0) eingestuft. Zudem wurde der Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt bewertet.

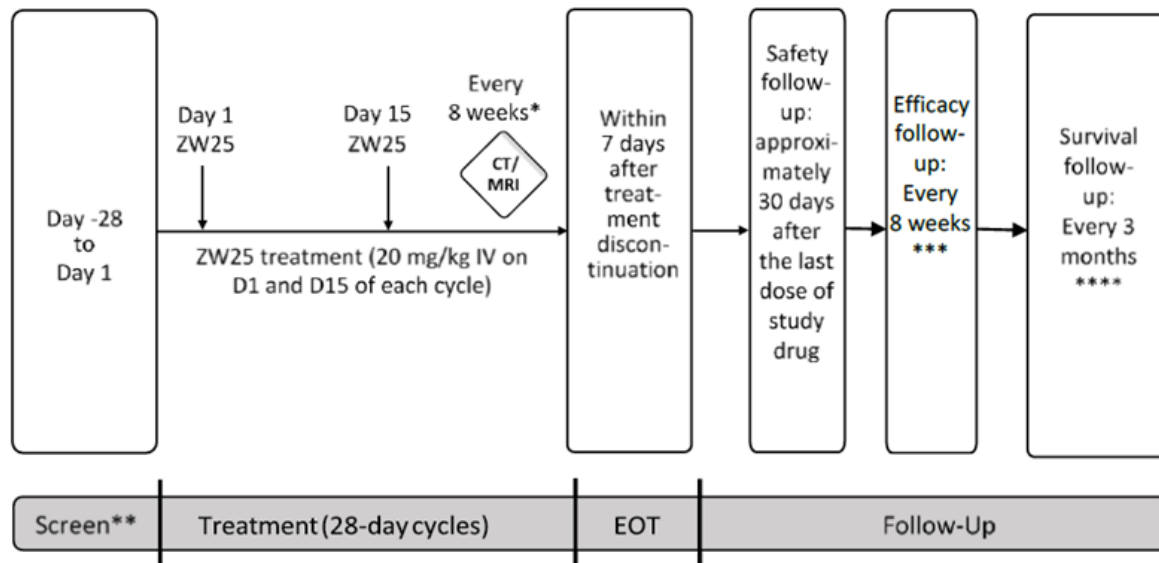


Abbildung 4-6: Design der Studie HERIZON-BTC-01

CT = Computertomographie; EOT = Ende der Behandlung; IV = intravenös; MRI = Magnetresonanztomographie; ZW25 = Zanidatamab

* zeitlich gerechnet ab Zyklus 1 Tag 1. ** Der HER2-Status der Patienten konnte jederzeit nach der Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und vor der Aufnahme in die Studie erfolgen. Patienten, die sich für ein Vorab-Screening auf den HER2-Status entschieden haben, mussten eine separate Einverständniserklärung zur Sammlung, Speicherung und Analyse des Tumorgewebes unterzeichnen. *** Alle 8 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. **** Alle 3 Monate bis zum Tod, bis zum Lost To Follow-up, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Abschluss der Studie oder bis zum Abbruch der Studie durch den Sponsor. Quelle: [44]

Datenanalysen

Siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Charakterisierung der Studienpopulation

In diesem Dossier wird entsprechend der Zulassung von Zanidatamab die Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert.

Die Charakteristika der Kohorte 1 (IHC 3+) stellen sich wie folgt dar (siehe Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41):

Im Median waren die Patienten 64 Jahre alt, in der Mehrzahl weiblich (54,8 %) und von asiatischer Abstammung (61,3 %). Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen ECOG-PS von 1 auf (67,7 %). Entsprechend der Einschlusskriterien waren nur Patienten mit einem nicht-resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten BTC mit HER2-Amplifikation eingeschlossen. Die meisten Patienten wiesen ein GBC (53,2 %) auf, gefolgt von iCCA (27,4 %) und eCCA (19,4 %) und waren bei Studieneintritt mindestens in Stadium III der Krebserkrankung. Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur lokal fortgeschrittenen oder

metastasierten Erkrankung war im Median kurz mit 4,62 Monaten (Std 10,453). Die HER2-Amplifikation wurde bei allen eingeschlossenen Patienten über eine in-situ Hybridisierung nachgewiesen und über die Immunhistochemie in Kohorte 1 (IHC 3+) dem Status IHC 3+.

Zu Baseline wiesen die Patienten keine (51,6 %) oder eine milde (48,4 %) Funktionseinschränkung der Leber auf. Dies galt ebenso für die Nierenfunktion mit einem Anteil von 67,7 % mit einer milden Einschränkung oder normalen Nierenfunktion (32,3 %). Alle eingeschlossenen Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Gemcitabin-haltige Therapie zur Behandlung der Krebserkrankung erhalten. Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen Progress aus der letzten systemischen Therapie auf (93,5 %), 4 Patienten (6,5 %) waren intolerant gegenüber der letzten systemischen Therapie. Die am häufigsten verwendeten systemischen Kombinationstherapien in der Vorgeschichte [Mehrfachnennungen möglich] waren Gemcitabin + Cisplatin (75,8 %), gefolgt von einem Fluoropyrimidin-basierten Regime (32,3 %) oder einem PD-1/PD-L1-Inhibitor (25,8 %). Die meisten Patienten hatten zuvor keine Radiotherapie (85,5 %) und auch keine Operation mit kurativer Intention (72,6 %) erhalten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, und der zulassungskonformen Anwendung von Zanidatamab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. In der zulassungsrelevanten Studie HERIZON-BTC-01 lag in der Kohorte 1 (IHC 3+) das mediane Alter bei 64,0 Jahren (Min; Max 38; 79), es waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (54,8 % gegenüber 45,2 % Männern).

Die Mehrheit war asiatisch (61,3 %) oder kaukasisch (30,6 %). Da weiße Patienten fast ein Drittel aller Patienten ausmachten, werden die Ergebnisse dieser Untergruppe die Extrapolation der Ergebnisse aus HERIZON-BTC-01 auf den deutschen Versorgungskontext unterstützen. Es wird davon ausgegangen, dass dies die Weltbevölkerung mit der Zielkrankheit widerspiegelt [35]. Aus dem systematischen Review und Meta-Analyse zu HER2-positivem BTC geht hervor, dass sich die Raten der HER2-Überexpression/Genamplifikation offenbar nicht nach geografischen Regionen unterscheiden. Es wurden Daten aus 17 asiatischen Studien und 16 westlichen Studien ausgewertet. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Regionen (asiatische mittlere HER2-Expressionsrate 28,4 % (95 %-KI: 14,5–42,3 %) vs. westliche 19,7 % (95 %-KI: 10,1–29,2 %); p-Wert 0,4936) [85].

Studie JZP598-515

Eine detaillierte Darstellung der Studie nach STROBE ist Anhang 4-E zu entnehmen.

Design der Studie

Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 mit Real-World-Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der FHRD. Es handelt sich um eine Längsschnittdatenbank auf Patientenebene, abgeleitet aus elektronischen Gesundheitsakten von kommunalen und akademischen Krebskliniken in den USA. Zu den strukturierten Datenelementen gehörten demografische Daten, Merkmale des Versorgungsumfelds, Besuche, Laborergebnisse und Vitalwerte, Medikamentenbestellungen und -verabreichungen, Versicherungsstatus sowie soziale Faktoren der Gesundheit. Die unstrukturierten Datenelemente umfassten BTC-spezifische klinische Merkmale (einschließlich Diagnosedatum, Stadium und anatomische Lage), orale oder i.v. Therapien, Angaben zu HER2-Status, den realen Krankheitsverlauf und das Ansprechen, zusätzliche bösartige Erkrankungen, Lokalisation von Metastasen sowie Begleitkrankheiten. Für die Aufnahme in die Datenbank kamen Patienten mit Nachweis einer HER2-Positivität oder eines zweideutigen Status durch ERBB2-Amplifikation oder HER2-Expression in Betracht, wie durch NGS, FISH, ISH, IHC oder klinische Dokumentation definiert.

Die FHRD-Kohorte wurde so zusammengestellt, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation möglichst ähnelt. Zu den teilnahmeberechtigten Patienten gehörten Erwachsene mit in der Krankenakte bestätigten fortgeschrittenen BTC und nachweislich HER2-positiven Tumoren, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA, United States of America) betreut und behandelt wurden. Patienten der FHRD hatten mindestens zwei aufgezeichnete Besuche, die am oder nach dem 1.01.2011 begannen, und Patienten wurden bis zum 31.12.2023 eingeschlossen. Patienten der FHRD mit einer Krankheitsdiagnose zwischen 2011 und 2020 vor dem Zeitrahmen der HERIZON-BTC-01-Studie wurden in die ECA-Kohorten aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der EU zwischen 2011–2020 und 2020–2022 (d. h. dem HERIZON-BTC-01-Rekrutierungszeitraum) nicht wesentlich geändert haben. PD-L1-Wirkstoffe wurden von der Food and Drug Administration (FDA) erst im September 2022 für die Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Patienten aus der FHRD, bei denen nach September 2022 fortgeschrittenes BTC diagnostiziert und behandelt wurde, könnten die HERIZON-BTC-01-Studie mit dem aktuellen Behandlungsstandard in den USA kontextualisieren.

Die Patienten wurden ab Erhalt der ersten Behandlung in der Zweitlinienbehandlung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse verfolgt: Tod aus beliebiger Ursache, Verlust der Nachverfolgbarkeit oder Ende der Datenerfassung.

Insgesamt wurden 290 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC (siehe Anhang 4-E), Initiierung einer Zweitlinientherapie (zwischen 1.01.2011 und dem 31.12.2023) und einer Testung auf HER2-Amplifikation (IHC 3+ bzw. ICH 2+ – bestätigt durch ISH) vor der Initiierung der Zweitlinientherapie im BTC-Netzwerk der FHRD identifiziert.

Um eine mit der Kohorte 1 (IHC 3+) der Studie HERIZON-BTC-01 vergleichbare Kontrollkohorte zu bilden und genügend Patienten in die vergleichende Analyse einzubeziehen, wurde die Kontrollkohorte in zwei Stufen selektioniert:

- Stufe 1: Eine Kohorte von Patienten mit der Diagnose BTC, die eine 2L-Systemtherapie mit HER2+-Erkrankung erhielten (siehe Anhang 4-E).
- Stufe 2: Patienten mit ECOG-PS > 1 und Hirn-/ZNS-Metastasen wurden ausgeschlossen. ECOG-PS und Hirn-/ZNS-Metastasen wurden als die klinisch relevantesten Prognosefaktoren für das Überleben identifiziert [72] und waren wichtige Ausschlusskriterien für die HERIZON-BTC-01-Studienpopulation (siehe Anhang 4-E).

Zwei Kontrollkohorten basierend auf dem IHC-Status wurden gebildet. ECA (total) umfasst Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+ bzw. IHC2+ - bestätigt durch ISH) BTC und ECA umfasst Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC.

Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche zu Prognosefaktoren für BTC [72] wurden zusätzliche Kriterien für die Umsetzung in Stufe 2 ausgewählt, die die Durchführbarkeit gewährleisten und eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten ermöglichen sollten. Für die vergleichende Analyse des Gesamtüberlebens sowie des PFS wurden das PS-Modell und die entsprechende SMR-Gewichtung auch zur weiteren Anpassung der Ausgangsunterschiede zwischen der ECA-Kohorte und der HERIZON-BTC-01 Kohorte 1 (IHC 3+) verwendet.

In der Studie eingeschlossene Patienten mussten mind. 18 Jahre alt sein und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC aufweisen. Die Erkrankung musste fortgeschritten oder metastasiert sein. Es waren ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 zugelassen und es durften keine Diagnose von Metastasen im Gehirn und ZNS < 30 Tage vor Beginn der Zweitlinientherapie dokumentiert sein. Alle Patienten der ECA erhielten Chemotherapie in der Zweitlinie.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine BTC-bezogene Zweitlinientherapie. Die möglichen Therapien wurden in vier Behandlungskategorien kategorisiert: Chemotherapie, Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), HER2-gerichtete Therapien und andere Therapien. Die vier Kategorien schlossen sich gegenseitig aus, wobei die zielgerichtete Funktionalität Vorrang vor einer allgemeinen Chemotherapie oder einem ICI hatte (z. B. wurde ein auf HER2 ausgerichteter Antikörper-Wirkstoff-Konjugat als zielgerichtete HER2-Behandlung und nicht als Chemotherapie betrachtet).

Bei der Hälfte der Patienten in der ECA wurde in der Zweitlinientherapie FOLFOX verwendet. Bei jeweils 1 Patienten (8,3 %) kam Capecitabine und Gemcitabine oder Carboplatin und

Gemcitabine oder Cisplatin und Gemcitabine oder Fluorouracil in der Zweitlinie zum Einsatz. Bei 2 Patienten (16,7 %) wurde Fluorouracil und Irinotecan und Leucovorin verwendet (siehe Tabelle 4-46).

Studienziele und Endpunkte

Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Zweitlinientherapie und dem Tod (aus beliebiger Ursache). Weitere wichtige sekundäre Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit umfassten PFS, ORR, DOR, Zeit bis zum Abbruch der Behandlung (TTD, Time to treatment discontinuation), Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT, time to next treatment), sowie die Untersuchung der Sicherheit anhand der Inzidenz von einer Auswahl an unerwünschten Ereignissen. Die sekundären Endpunkte ORR und DOR wurden aufgrund fehlender Daten nicht analysiert. Wegen der fehlenden Analysen zu den Endpunkten TTD und TTNT im Rahmen der HERIZON-BTC-01 sind diese Endpunkte nicht geeignet für einen Vergleich im vorliegenden Nutzendossier. Aufgrund der bekannten Untererfassung vieler UE bei Real-World-Daten wurde nur eine bestimmte Untergruppe von UE erfasst, und zwar nur $UE \geq$ CTCAE-Grad 3 oder höher. Bei der Auswahl der UE handelt es sich ausschließlich um Laborparameter, weshalb diese im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt werden.

Im Folgenden werden die als relevanten Endpunkte der Studie dargestellt.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - PFS

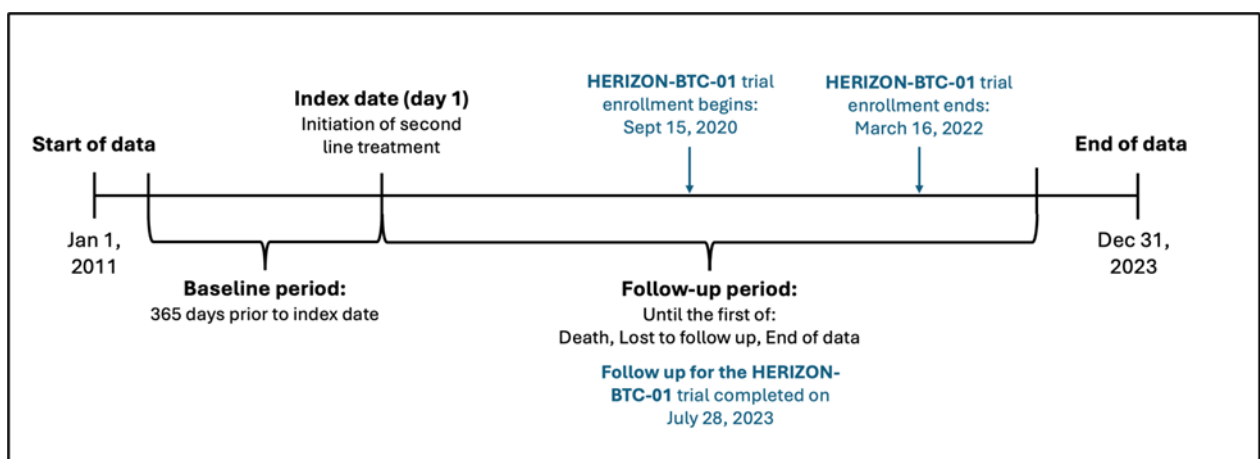


Abbildung 4-7: Design der Studie JZP598-515

Quelle: [21]

Datenanalysen

Siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Identifikation der zur Adjustierung verwendeten Faktoren

Für die Identifikation der zur Adjustierung verwendeten Faktoren wurde im Rahmen der Studie JZP598-515 eine SLR durchgeführt. Das Ziel der SLR war es, die Evidenz zu prognostischen und prädiktiven Faktoren im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben und dem PFS bei Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC zu identifizieren und zusammenzufassen [72].

Methodik der Identifizierung prognostischer Faktoren

Die Überprüfung umfasste umfassende Recherchen in wichtigen Datenbanken (Embase®, MEDLINE®, MEDLINE In-Process und Cochrane Library). Diese Datenbanken wurden elektronisch vom Start der Datenbank an mit einem Stichtag vom 24. September 2023 durchsucht. Die Suche nach Literatur für die Überprüfung umfasste Filter, die vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions aufgeführt wurden. Obwohl die Suche nicht nach Zeitrahmen, Land oder Sprache eingeschränkt war, beschränkte sich die Aufnahme auf Volltexte, die während oder nach 2013 in englischer Sprache veröffentlicht wurden und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC bewerteten [72].

Die bei der SLR identifizierten Studien wurden in zwei Stufen geprüft. Alle Treffer aus der wurden anhand von vordefinierten Kriterien ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut von zwei Prüfern begutachtet. Ein dritter Prüfer entschied bei Unstimmigkeiten. Variablen mit signifikanten Zusammenhängen mit Gesamtüberleben und PFS wurden identifiziert und kategorisiert [72].

Während des Volltext-Screenings wurde eine Evidenzkarte in MS Excel® erstellt, die statistisch signifikanten Variablen im Zusammenhang mit Gesamtüberleben und PFS aus univariaten und multivariaten Analysen zusammenfasste. Variablen, die in mehr als drei Studien berichtet wurden, wurden für die Extraktion priorisiert, mit den Ergebnissen der SLR abgeglichen und durch Konsultationen mit wichtigen klinischen Meinungsführern validiert [72].

Die Daten wurden von einem einzigen Prüfer extrahiert und von einem zweiten Prüfer überprüft. Zu den erfassten Schlüsselinformationen gehörten Studienmerkmale, Merkmale der Studienpopulation und qualitative Beziehungen von Variablen zu Gesamtüberleben und PFS. Variablen, die in mehr als drei Studien berichtet wurden, wurden bei der Datenextraktion priorisiert [72].

Die Checkliste Quality in Prognostic Studies (QUIPS) wurde verwendet, um die Qualität der eingeschlossenen Studien zu bewerten, wobei der Schwerpunkt auf potenziellen Verzerrungen lag. Die Bewertungen wurden von einem einzigen Prüfer durchgeführt und von einem zweiten Prüfer überprüft [72].

Ergebnisse der SLR zur Identifizierung prognostischer Faktoren

Die Suche ergab insgesamt 5.634 potenziell relevante Datensätze. Nach der Sichtung wurden 214 Studien berücksichtigt. Davon enthielten 92 Studien Daten zur gesamten BTC-Population. Von diesen 92 Studien konzentrierten sich 77 Studien auf Variablen, die in mehr als drei Studien berichtet wurden, und wurden in die Datenextraktion einbezogen. Studien mit Patienten, die entweder nur an Gallenblasenkrebs oder nur an Cholangiokarzinom litten, wurden berücksichtigt, aber nicht extrahiert [72].

Insgesamt wurden 77 Studien einbezogen: 75 Beobachtungsstudien, eine randomisierte kontrollierte Studie und eine einarmige Studie. Die meisten Studien lieferten statistisch signifikante Variablen, die sowohl auf univariablen als auch auf multivariablen Analysen basierten [72].

Die Variablen wurden in demografische Faktoren, Gesundheitszustand, serologische Marker, Entzündungsmarker, Krankheitsstadium, Tumorlokalisierung, Behandlungsfaktoren und genetische Veränderungen unterteilt. Zu den am häufigsten berichteten prognostischen Variablen für das Gesamtüberleben gehörten ECOG-PS, das Karbohydrat-Antigen (CA) 19.9, das karzinoembryonale Antigen, das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), das Ausmaß der Erkrankung, die Tumorlokalisierung und Albumin. Für das PFS waren die wichtigsten prognostischen Variablen der ECOG-PS, CA19.9, NLR und metastasierte Erkrankungen [72].

Die QUIPS-Checkliste ergab eine geringe Verzerrung hinsichtlich der Studienteilnahme, der Messung prognostischer Faktoren, der Ergebnismessung und der statistischen Analyse. Allerdings wurde eine moderate Verzerrung hinsichtlich der Studienausfälle und Störfaktoren festgestellt [72].

Zusammenfassung der Identifizierung prognostischer Faktoren

Die Identifizierung statistisch signifikanter Variablen aus den einbezogenen Studien wurde mithilfe von Microsoft Excel® in einer Evidenzkarte effektiv zusammengefasst. Diese Karte bot einen detaillierten Überblick über Variablen, die mit den Gesamtüberleben- und PFS-Ergebnissen sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen assoziiert waren. Die umfassende Zusammenstellung ermöglichte die Priorisierung von Variablen, die in mindestens vier Studien berichtet wurden, für die anschließende Datenextraktion. Dieser optimierte Prozess umfasste den Vergleich der umfangreichen Liste von Variablen, die durch die SLR generiert wurde, mit Variablen, die durch Konsultationen mit klinischen KOLs identifiziert wurden [72].

Für das OS identifizierten wir mehrere wichtige Prognosefaktoren, die durchweg bessere Ergebnisse vorhersagen. Dazu gehören ein guter Leistungsstatus (gemessen anhand der ECOG-Skala), niedrige CA19.9- und CEA-Werte, ein niedriger NLR-Wert und die Diagnose einer lokal fortgeschrittenen statt einer metastasierten Erkrankung. Patienten mit höheren Albuminwerten haben tendenziell ebenfalls bessere Ergebnisse. Diese Erkenntnisse wurden durch mehr als elf Studien konsistent bestätigt, was ihren hohen prädiktiven Wert unterstreicht. Darüber hinaus wurden diese Variablen in einer beträchtlichen Anzahl von Studien nicht als

Prognosefaktoren für das OS berücksichtigt, z. B. das Ausmaß der Erkrankung in 11 Studien, die ECOG-Skala in 10 Studien und CA19.9 in 9 Studien [72].

Ein guter ECOG-PS, niedrige CA19.9-Werte und ein niedriger NLR waren alle mit längeren Zeiträumen bis zum Fortschreiten der Erkrankung verbunden. Diese Ergebnisse wurden durch mindestens vier Studien gestützt, was ihre Bedeutung unterstreicht. Widersprüchliche Ergebnisse lagen für Variablen wie ECOG-PS, CA19.9 (jeweils $n = 3$ Studien) und Ausmaß der Erkrankung ($n = 4$) vor, die nicht als Prognosefaktoren für das PFS berücksichtigt wurden.

Eine Studie berichtete über ERBB2 (HER2)-Veränderungen und -Amplifikationen als prädiktiven Faktor für ein schlechtes Gesamtüberleben und PFS, insbesondere bei eCCA-Patienten.

Allerdings waren nicht alle Ergebnisse konsistent. Beispielsweise zeigten sich bei den Auswirkungen des Geschlechts und des Verhältnisses von Thrombozyten zu Lymphozyten (PLR) auf die Überlebensergebnisse gewisse Unterschiede zwischen den Studien. Alter, Hämoglobinspiegel und vorangegangene Resektion/Operation wurden in Studien häufiger nicht als Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben berücksichtigt als solche, die sie als Prognosefaktoren identifizierten. Ebenso wurden Bilirubin- und Albuminspiegel häufiger als nicht prognostische Faktoren für das PFS angegeben.

Die Aussagekraft der Evidenz variierte zwischen den verschiedenen Prognosefaktoren. Faktoren wie ECOG-PS und CA19.9 wiesen eine starke Evidenz für ihren prognostischen Wert auf, die in über zehn Studien konsistent berichtet wurde. Andere Faktoren, wie Albumin und Laktatdehydrogenase (LDH), wiesen eine moderate Evidenz auf und wurden in 6–10 Studien mit konsistenten Ergebnissen berichtet. Einige Variablen, wie Geschlecht und PLR, wiesen aufgrund weniger Studien oder widersprüchlicher Ergebnisse nur eine begrenzte Evidenz auf.

Variablen wie der ECOG-Performance Status und die CA19.9-Werte weisen starke, konsistente Zusammenhänge mit Gesamtüberleben und PFS auf, während andere wie Geschlecht und PLR eine Variabilität zeigten. Die Stärke und Konsistenz der Evidenz unterstreicht die Bedeutung dieser Variablen für die Vorhersage der Patientenergebnisse.

Charakterisierung der nicht-gewichteten ECA

Im Folgenden werden die Charakteristika der nicht-gewichteten ECA dargestellt.

Im Median waren die Patienten 68 Jahre (Min; Max 49; 78) alt, in der Mehrzahl weiblich (66,7 %) und kaukasisch (58,3 %). Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen ECOG-PS ≤ 1 auf (50,0 % mit ECOG-PS 1; 33,3 % mit ECOG-PS 0) (siehe Tabelle 4-45). Entsprechend der Einschlusskriterien waren nur Patienten mit fortgeschrittenen BTC mit HER2-Amplifikation eingeschlossen. Die Patienten wiesen entweder ein GBC (75,0 %) oder ein iCCA (25,0 %) auf und waren bei der initialen Diagnose mindestens in Stadium II (16,7 %) der Krebserkrankung. Die Krebserkrankung der Mehrheit der Patienten lag zur initialen Diagnose in Stadium III (25,0 %) und Stadium IV (33,3 %). Die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Initiierung der Zweitlinientherapie lag im Median bei 9 Monaten (Min; Max 3; 91). Der

positive HER2-Status (IHC 3+) wurde bei allen eingeschlossenen Patienten über Immunhistochemie zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Zweitlinientherapie festgestellt. Die HER2-Amplifikation der Patienten mit IHC2+ wurde zusätzlich durch ein positives Ergebnis mittels In-Situ Hybridisierung oder Next Generation Sequencing (NGS) bestätigt (siehe Tabelle 4-46). Im Median wurde der HER2-Test 6 Monate (Min; Max 2; 30) vor Indexierung durchgeführt.

Als Komorbiditäten wies der Großteil der Patienten keine chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen auf. Lediglich jeweils 1 Patient (8,3 %) wies eine milde oder moderat bis schwere chronische Lebererkrankung auf, 2 Patienten (16,7 %) eine moderat bis schwere chronische Nierenerkrankung. Alle eingeschlossenen Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Therapie zur Behandlung der Krebserkrankung erhalten. Die am häufigsten verwendeten systemischen Kombinationstherapien in der Vorgeschichte [Mehrfachnennungen möglich] waren Gemcitabin-basiert (66,7 %), oder Gemcitabin + Cisplatin (66,7 %), Fluoropyrimidin-basiert (30,8 %), Flouropyrimidin (8,3 %) und einem PD-1/PD-L1-Inhibitor (8,3 %) (siehe Tabelle 4-46).

PS-Verteilung vor und nach SMR-Gewichtung

Die Visualisierung der PS-Verteilung vor und nach der Anwendung der SMR-Gewichtung wurde verwendet, um das Auftreten von extremen Gewichten oder Regionen ohne Überlappung zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ECA zu bewerten. Abbildung 4-9 und Abbildung 4-9 zeigt die PS-Verteilung (der PS stellt die Wahrscheinlichkeit dar, in der Kohorte 1 (IHC 3+) zu sein) vor und nach der SMR-Gewichtung; Tabelle 4-48 zeigt die Verteilung der SMR-Gewichte, die in der ECA eine Spanne von 2,09 bis 18,84 und einen Mittelwert von 5,18 aufweisen.

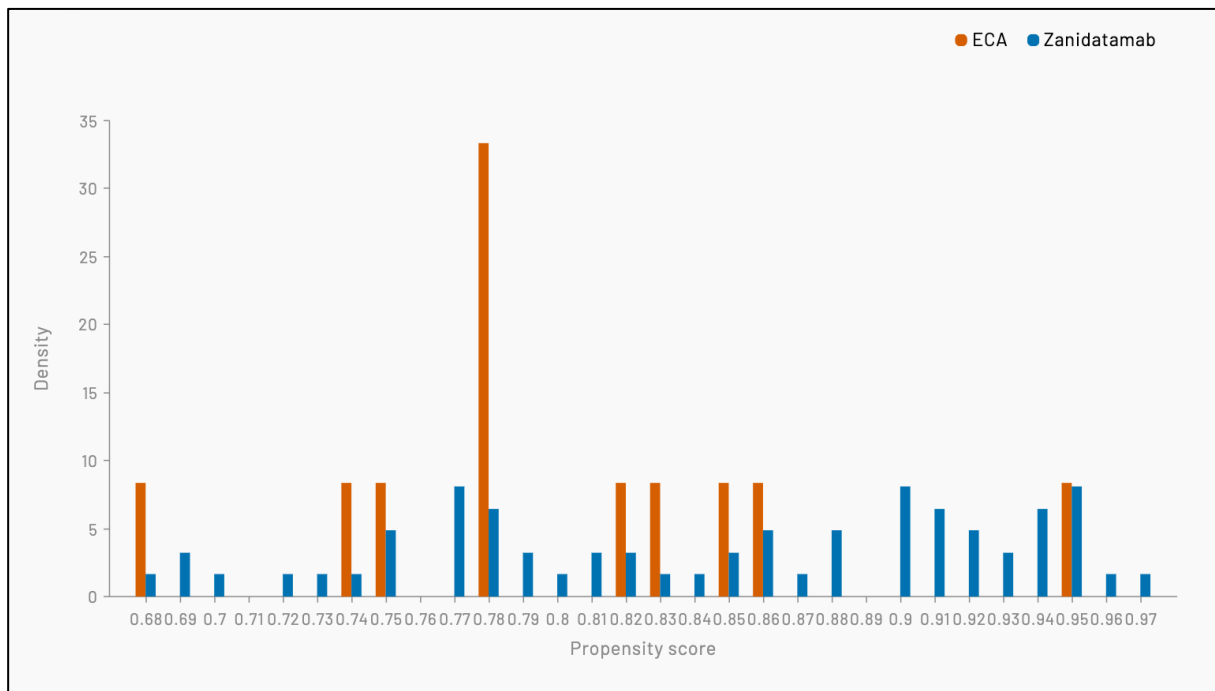


Abbildung 4-8: Ungewichtete PS-Verteilung bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA.

Abkürzungen: ECA = Externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie

Quelle: [26]

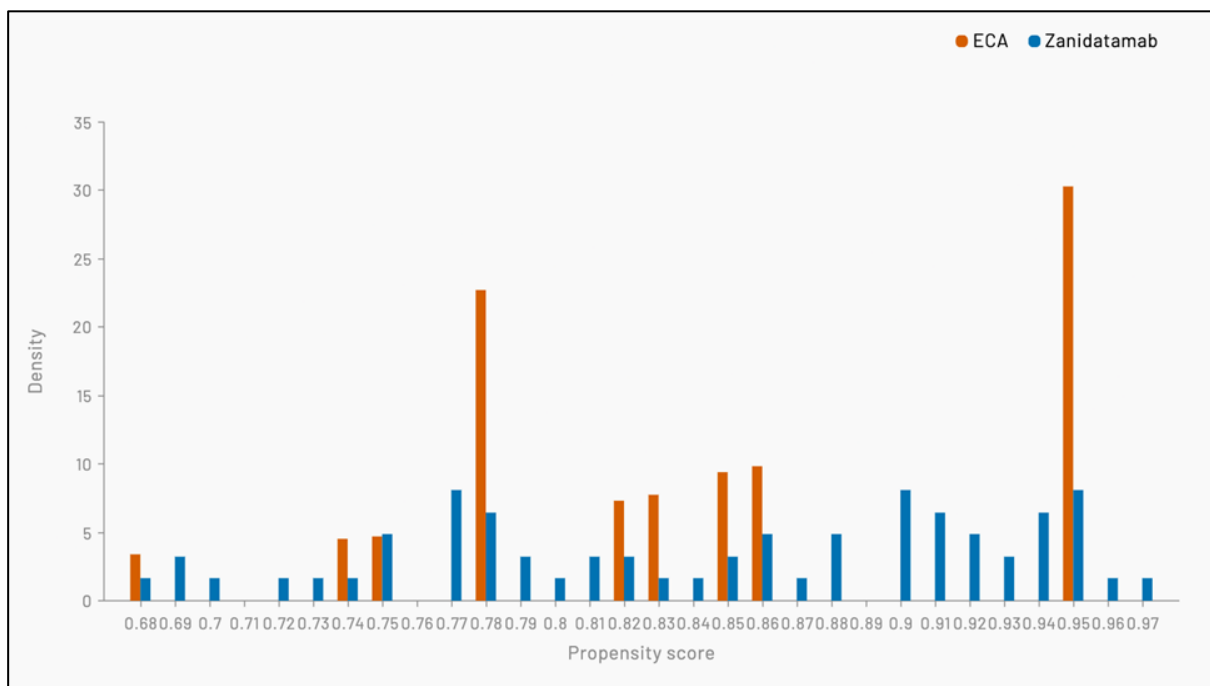


Abbildung 4-9: Gewichtete PS-Verteilung bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA.

Abkürzungen: ECA = Externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie; PS = Propensity Score

Quelle: [26]

Tabelle 4-48: Verteilung der SMR – Kohorte 1 (IHC 3+) und ECA

	Kohorte 1 – IHC 3+ (N=62)	ECA (N = 12)
Mittelwert	1	5,18
Min; Max	1; 1	2,09; 18,84
5. Perzentile	1	2,48
25. Perzentile	1	3,34
50. Perzentile	1	3,57
75. Perzentile	1	5,08
95. Perzentile	1	11,84
Abkürzungen: ECA = Externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie; Max = Maximum; Min = Minimum; SMR = Standardized Mortality Ratio Quelle: [26]		

Die Tabelle 4-49 zeigt die Verteilung der in das PS-Modell aufgenommenen Variablen vor und nach Anwendung der SMR-Gewichtung in der ECA. Ein Gleichgewicht zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ECA (definiert als SMD <0,1) wurde bei allen Kovariaten erreicht, mit Ausnahme der Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung (SMD = 0,203).

Tabelle 4-49: Ungewichtete und gewichtete Kovariaten, die in das PS-Modell zur Erstellung der SMR-Gewichte zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der ECA einbezogen wurden.

Variable	Vor Anwendung der SMR-Gewichtung			Nach Anwendung der SMR-Gewichtung		
	Kohorte 1 – IHC 3+ (N=62)	ECA (N=12)	SMD	Kohorte 1 – IHC 3+ (N=62)	ECA (N=62,1 ^b)	SMD
Alter bei Initiierung der Zweitlinientherapie						
Mittelwert (Std)	62,65 (9,31)	65,92 (8,65)	0,360	62,65 (9,31)	63,28 (8,38)	0,072
Krankheitssubtyp (kollabiert) ^a , n (%)						
GBC	33 (53)	9 (75)	0,470	33 (53)	31 (50)	0,056
iCCA oder eCCA	29 (47)	3 (25)		29 (47)	31 (50)	
Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung, n (%)						
Ja	51 (82)	10 (83)	0,030	51 (82)	55 (89)	0,203
Nein	11 (18)	2 (17)		11 (18)	7 (11)	
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	34 (55)	8 (67)	0,240	34 (55)	34 (55)	0,001
Männlich	28 (45)	4 (33)		28 (45)	28 (45)	
^a Aufgrund der Nicht-Konvergenz des Modells wurde die Variable für den Krankheitssubtyp von drei Kategorien (Gallenblase, iCCA, eCCA) auf zwei Kategorien reduziert						
^b Die ECA-Patienten wurden aufgewertet, um eine Kohorte zu bilden, die hinsichtlich Größe und ausgewählten Merkmalen der Studienkohorte ähnelt.						
Abkürzungen: ECA = externe Kontrollpopulation; eCCA = Extrahepatisches Cholangiokarzinom; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom; IHC = Immunhistochemie; PS = Propensity Score; Std = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertsdifferenz; SMR = Standardized Mortality Ratio						
Quelle: [21]						

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JZP598-515 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Alle identifizierten Patienten des BTC-Netzwerks der FHRD kamen aus Nordamerika. Die Mehrheit der Patienten (58,3 %) war kaukasisch, so dass die Ergebnisse der ECA die Extrapolation auf den deutschen Versorgungskontext unterstützen.

Die ECA entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. In der ECA lag das mediane Alter bei 68 Jahren (Min; Max 49; 78), es waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (66,7 % gegenüber 33,3 % Männern).

Darüber hinaus hatten die Patienten der nicht-gewichteten ECA mindestens zwei aufgezeichnete Visiten zwischen dem 1.01.2011 und dem 31.12.2023. Zusätzlich wurden historische Patienten mit einer Diagnose zwischen 2011 und 2020 in die ECA aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der EU zwischen 2011–2020 und 2020–2022 nicht wesentlich geändert haben.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HERIZON-BTC-01	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Entfällt ^a
JZP598-515	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Entfällt ^a
^a Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tabelle 4-50 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Die Studie war nicht verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien-

und Endpunktebene grundsätzlich als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

Aufgrund des einarmigen Designs der HERIZON-BTC-01-Studie konnte kein direkter Vergleich der Wirksamkeit von Zanidatamab innerhalb der Studie vorgenommen werden. In der Studie JZP598-515 wurde eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der ECA durchgeführt. Die ECA umfasst eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungskohorte von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC, die eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie erhielten. Eine reale Kohorte von Patienten mit fortgeschrittenem BTC wurde aus ähnlichen Patienten im BTC-Netzwerk der FHRD erstellt [21]. Aufgrund des offenen Studiendesigns bzw. der retrospektiven Kontrollpopulation wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene grundsätzlich als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität: Gesamt- überleben	Morbidität: Tumor- ansprechen	Morbidität: PFS	Morbidität: Schmerz	Morbidität: Gesundheits- zustand
HERIZON -BTC-01	ja	ja	ja	ja	ja
JZP598- 515	ja	nein	ja	nein	nein
Studie	Verträglichkeit: UE				
HERIZON -BTC-01	ja				
JZP598- 515	nein				
Abkürzungen: PFS = Progressionsfreies Überleben; UE = Unerwünschtes Ereignis					

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON -BTC-01	Definition Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie als sekundäres Zielkriterium formuliert. Gesamtüberleben ist in der Studie definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes bis zum Tod aus jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens für diejenigen, die nicht gestorben sind. Erhebungszeitpunkte Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite sowie nach Abbruch der Studienbehandlung im Survival Follow-Up alle drei Monate (± 14 Tage) nach der letzten Follow-up Visite oder auf Anweisung des Sponsors per Telefonanruf, Patientenakte und/oder Klinikbesuch bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung, dem Abschluss der Studie oder bis zum Abbruch der Studie, durch den Sponsor erfasst [44]. Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind, werden an dem Tag zensiert, an dem sie zuletzt als am Leben bekannt waren (d. h. am Tag des letzten Kontakts). Bei Patienten, für die Daten über den Tag der ersten Dosis hinaus fehlen, wurde die Überlebenszeit am Tag der ersten Dosis zensiert (d. h. OS-Dauer von 1 Tag). Lag das errechnete Sterbedatum am oder vor dem letzten bekannten Lebenddatum, so wurde der Tod auf das letzte bekannte Lebenddatum + 1 Tag gesetzt [28]. Teilweise oder fehlende Daten zum Todesdatum und zum letzten bekannten Lebensdatum wurden wie nachfolgend beschrieben imputiert. - Nur fehlender Tag: Bei unvollständigen Daten, bei denen nur der Tag des Monats fehlt, wird der Tag als der 15. Tag des Monats imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht am/nach dem 15. Tag des Monats liegt. Liegt das vorhergehende Datum am/nach dem 15. Tag desselben Monats, wird der fehlende Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Monatsende imputiert. - Fehlender Monat und Tag: Bei unvollständigen Datumsangaben, bei denen der Monat und der Tag fehlen, werden der Monat und der Tag als 01.07. imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht im selben Jahr liegt. Liegt das vorhergehende Datum im selben Jahr, werden der Monat und der Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Ende des bekannten Jahres imputiert. - Fehlender Monat, Tag und Jahr: Vollständig imputierte Daten (z. B. das programmgesteuert imputierte Analyse-Stichtagsdatum, das das fehlende Enddatum einer Dosierungsaufzeichnung ersetzt) werden nicht zur Ableitung des letzten bekannten Lebensdatums verwendet. - In Situationen, in denen die oben genannten Regeln zu einer unlogischen Zeit führen (z. B. negativer Studientag, negativer Zyklustag usw.), wird das Datum als EOT-

Datum + 1 Tag imputiert.	
Statistische Analysen Der Endpunkt wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenskurve und Quartile sowie zugehörige zweiseitige 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [86] mit Log-Log-Transformation nach Collett 1994 berechnet und präsentiert. Zusätzlich wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 3 Monate bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit angegeben. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Ergänzend werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 dargestellt. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen [28].	
JZP598-515	Definition Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie als primäres Zielkriterium formuliert und wurde definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Initiierung der Zweitlinientherapie bis zum Tod aus jeglicher Ursache [39]. Für die ECA entspricht der Tod einer kombinierten Variable, die aus EHR-Daten, SSDI und Daten aus Todesanzeigen abgeleitet wird [40]. Diese Variable wurde anhand des NDI für 18 Tumorarten validiert [41]. Zensierung Für die SMR-gewichteten ECA wurden diejenigen Patienten, für die kein Sterbeeintrag vorlag, am Datum der letzten EHR-Aktivität zensiert, die darauf schließen lässt, dass der Patient noch lebte. Für die Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 erfolgte die Zensierung wie oben beschrieben [28]. Statistische Analysen Das primäre Effektmaß war die HR im Vergleich zwischen Zanidatamab und Chemotherapie. Nach der endgültigen Festlegung der SMR-Gewichte, die sich aus dem PS-Modell ergaben, wurde ein gewichtetes Cox-Proportion-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate zur Schätzung der HR über die gesamte Nachbeobachtungszeit angewendet. Die SMR-Gewichtung erfolgte für die ECA. Anschließend wurde das Konfidenzintervall um die Punktschätzung mithilfe eines nichtparametrischen Bootstrapping-Verfahrens (mit mindestens 100 Iterationen) ermittelt, bei dem die gesamte Analyse in jedem Behandlungsarm wiederholt wurde [21]. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 im Vergleich zur SMR-gewichteten ECA präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 der HERIZON-BTC-01 für die Analyse herangezogen [26]. Abkürzungen: d.h. = das heißt; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; EHR = elektronische Gesundheitsakte; HR = Hazard Ratio; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; NDI = National Death Index; OS = Gesamtüberleben; PS = Propensity Score; SSDI = Daten des Social Security Death Index

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität:
Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ^a	nein	ja	ja	ja	Entfällt ^a
JZP598-515	Entfällt ^a	nein	ja	nein	ja	Entfällt ^a
^a Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird. Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Studie JZP598-515 ist eine retrospektive, nicht-kontrollierte Studie. Aufgrund des retrospektiven, nicht-kontrollierten Charakters der Studie wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Dennoch können gemäß dem IQWiG Methodenpapier auch Studien mit niedriger Qualität im Einzelfall für bestimmte Endpunkte Resultate hoher Ergebnissicherheit liefern [36].

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf der SMR-gewichteten ECA im Vergleich zu den klinischen Daten der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01. Die Standards der Berichterstattung nach STROBE wurden erfüllt. Da der Endpunkt eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Darstellung der Studie HERIZON-BTC-01 orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem TREND-Statement. Auf das TREND Statement wird als Berichtsstandard für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.2.5.1 in dieser Vorlage verwiesen. Dieser Berichtsstandard wird soweit möglich eingehalten, um eine vollständige Darstellung der vorliegenden Evidenz zu.

Gemäß dem TREND-Statement sind die Ergebnisse zu den primären und sekundären Endpunkten vollständig zu berichten. Im Ergebnisbericht sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Es sind die Resultate mit keinem oder negativem Effekt zu berichten [87]. Dem TREND-Statement wird für alle Endpunkte aus der Studie HERIZON-BTC-01 gefolgt. Diese Vorgehensweise wird bei denen im weiteren Verlauf des Dokuments berichteten Endpunkten angewandt und daher nicht erneut beschrieben.

Die Darstellung der Studie der JZP598-515 orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung nach dem STROBE-Statement. Auf das STROBE-Statement wird als Berichtsstandard für Beobachtungsstudien in Abschnitt 4.2.5.1 in dieser Vorlage verwiesen. Dieser Berichtsstandard wird soweit möglich eingehalten, um eine vollständige und transparente Darstellung der vorliegenden Evidenz zu gewährleisten.

Gemäß dem STROBE-Statement sind zentrale Aspekte der Studienmethodik, Teilnehmercharakteristika, die Definitionen und Messungen der Variablen sowie die Ergebnisse zu den primären und sekundären Endpunkten systematisch und nachvollziehbar zu berichten. Im Ergebnisbericht werden die geschätzten Effektgrößen sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle angegeben. Auch Ergebnisse mit keinem oder negativem Effekt werden dargestellt, um eine umfassende Bewertung der Evidenz zu ermöglichen.

Dem STROBE-Statement wird für alle im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte gefolgt. Diese Vorgehensweise wird bei den im weiteren Verlauf des Dokuments berichteten Ergebnissen angewandt und daher nicht erneut beschrieben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der zulassungsrelevanten Studie HERIZON-BTC-01 lag in der Kohorte 1 (IHC 3+) das mediane Alter bei 64,0 Jahren (Min; Max 38; 79), es waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (54,8 % gegenüber 45,2 % Männern), und die Mehrheit war asiatisch (61,3 %) oder kaukasisch (30,6 %). Da weiße Patienten fast ein Drittel aller Patienten ausmachten, werden die Ergebnisse dieser Untergruppe die Extrapolation der Ergebnisse aus HERIZON-BTC-01 auf den deutschen Versorgungskontext unterstützen. Es wird davon ausgegangen, dass dies die Weltbevölkerung mit der Zielkrankheit widerspiegelt [35]. Aus dem systematischen Review und Meta-Analyse zu HER2-positivem BTC geht hervor, dass sich die Raten der HER2-Überexpression/ Genamplifikation nicht nach geografischen Regionen unterscheiden. Es wurden Daten aus 17 asiatischen Studien und 16 westlichen Studien ausgewertet. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Regionen (asiatische mittlere HER2-Expressionsrate 28,4 % (95 %-KI: 14,5; 42,3 %) vs. westliche 19,7 % (95 %-KI: 10,1; 29,2 %); p-Wert

0,4936) [85]. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.2 dargestellten Endpunkte gegeben.

Die Ergebnisse der Studie JZP598-515 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Die SMR-gewichtete ECA entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. In der SMR-gewichteten ECA lag das mediane Alter bei 68 Jahren (Min; Max 49; 78), es waren etwas mehr Frauen eingeschlossen (66,7 % gegenüber 33,3 % Männern).

Darüber hinaus hatten die Patienten der SMR-gewichteten ECA mindestens zwei aufgezeichnete Visiten zwischen dem 1.01.2011 und dem 31.12.2023. Zusätzlich wurden historische Patienten mit einer Diagnose zwischen 2011 und 2020 in die FHRD ECA aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der EU zwischen 2011–2020 und 2020-2022 nicht wesentlich geändert haben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtüberleben

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	45 (72,6)	60 (75,0)
Zensiert	17 (27,4)	20 (25,0)
Tod nach dem Datenschnitt	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebend zum Datenschnitt	10 (16,1)	10 (12,5)
Lost to Follow-up	2 (3,2)	2 (2,5)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,1)	8 (10,0)
Gesamt	62 (100)	80 (100)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Kumulierte Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit zensiert wurden, n (%)		
3 Monate	1 (1,6)	4 (5,0)
6 Monate	2 (3,2)	5 (6,3)
9 Monate	2 (3,2)	5 (6,3)
12 Monate	2 (3,2)	5 (6,3)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,07 (12,22; 22,87)	15,54 (10,38; 18,66)
Min; Max	1,3; 38,1	1,0; 38,1
25. Perzentile	10,35 (6,21; 12,22)	7,06 (4,76; 10,22)
75. Perzentile	33,41 (22,87; NE)	25,76 (19,15; 36,30)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ³		
3 Monate	96,7 (87,5; 99,2)	93,6 (85,4; 97,3)
6 Monate	90,1 (79,2; 95,4)	80,3 (69,4; 87,6)
9 Monate	78,4 (65,7; 86,8)	69,6 (57,9; 78,6)
12 Monate	65,0 (51,6; 75,6)	56,2 (44,3; 66,5)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,41 (1,3; 38,1)	12,76 (1,0; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = Nicht auswertbar; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

IHC 3+ Cohort 1

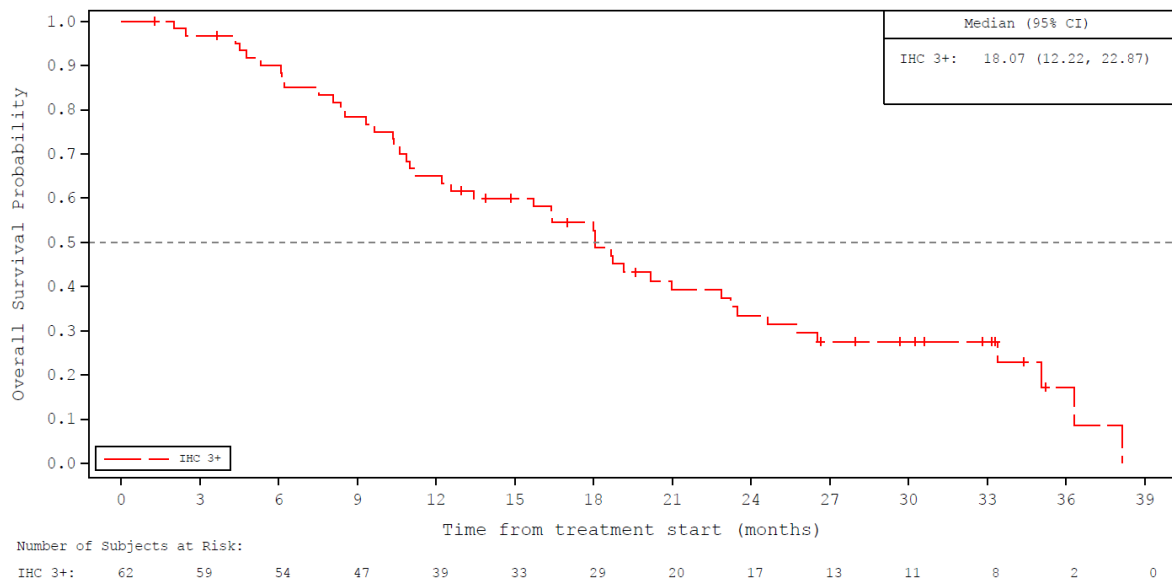


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie

Quelle: [22]

In Tabelle 4-54 ist die Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben per ICR für die Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) zum finalen Datenschnitt dargestellt. Abbildung 4-10 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für die Kohorte 1 (IHC 3+) für den Endpunkt Gesamtüberleben per ICR.

Das Gesamtüberleben war in der Studie definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis Zanidatamab bis zum Tod aus jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens für diejenigen, die nicht gestorben sind.

Das mediane Gesamtüberleben in der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug 18,07 Monate (95 %-KI: 12,22; 22,87). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten betrug 96,7 % (95 %-KI: 87,5; 99,2). Nach 6 Monaten lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bei 90,1 % (95 %KI: 79,2; 95,4). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 12 Monaten bei 65,0 % (95 %KI: 51,6; 75,6). Die Dauer des OS-Follow-up betrug im Median 16,41 Monate (Min; Max: 1,3, 38,1) Tabelle 4-54.

Zum finalen Datenschnitt wurden 17 Patienten (27,4 %) zensiert davon waren 10 Patienten (16,1 %) lebend zum finalen Datenschnitt, 5 Patienten (8,1 %) nahmen die Einwilligung zurück und 2 Patienten (3,2 %) waren Lost to Follow-up. Die Analyse zum Gesamtüberleben inkludierte 45 Ereignisse (72,6 %).

Ergebnisse der Studie JZP598-515

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Studie JZP598-515	Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie SMR-gewichtete ECA N=12
Gesamtüberleben		
OS (Monate)		
Median (95 %-KI) ^a	18,07 (13,44; 23,49)	3,29 (1,77; -) ^b
HR (95 %-KI)	0,34 (0,15; 0,74)	
p-Wert	0,01	
Überlebensraten		
6 Monate		
Anteil (95 %-KI)	0,90 (0,83; 0,98)	0,29 (0,11; 0,75)
Differenz (95 %-KI)	0,61 (0,32; 0,90)	
12 Monate		
Anteil (95 %-KI)	0,65 (0,54; 0,78)	0,13 (0,03; 0,55)
Differenz (95 %-KI)	0,52 (0,29; 0,74)	
^a Adjustiertes medianes Gesamtüberleben.		
^b Obere Grenze des KI nicht definiert.		
Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; SMR = Standardized Mortality Ratio		
Quellen: [26]		

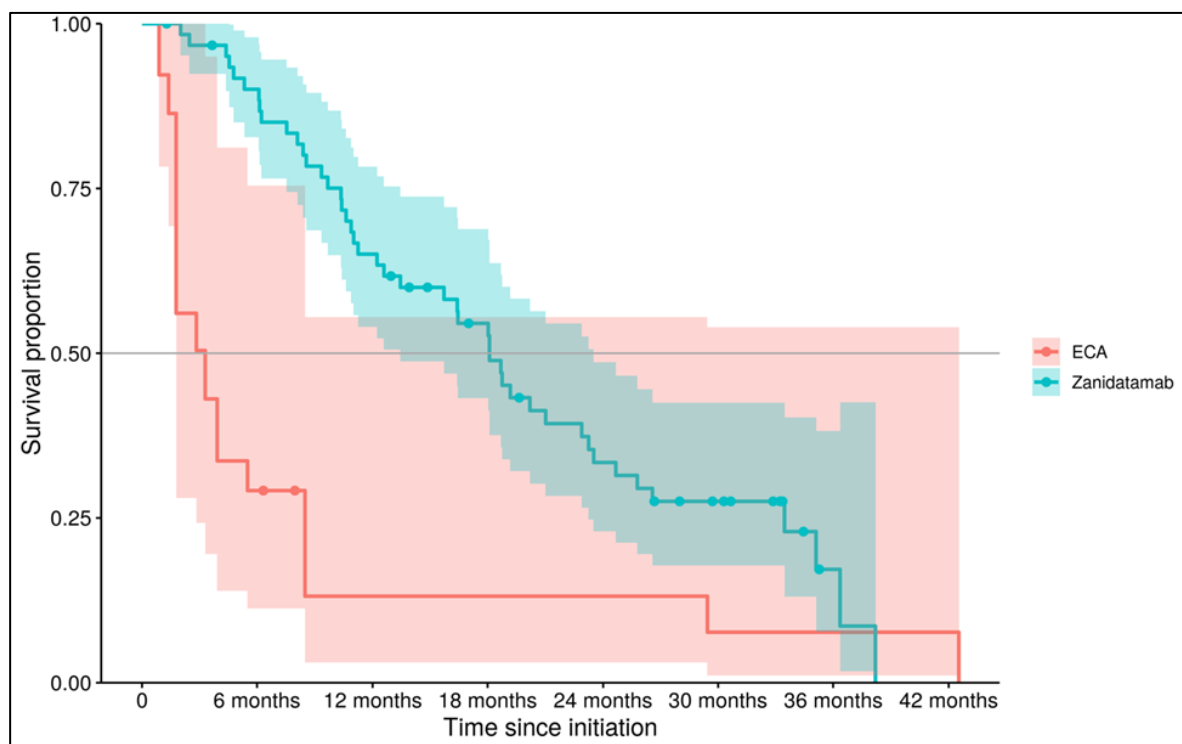


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = Externe Kontrollpopulation; SMR = Standardized Mortality Ratio; 2L Treatment = Zweitlinientherapie

Quelle: [26]

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, von SMR-gewichteter ECA, ungewichteter ECA, EAS, Kohorte 1 (ICH 3+))

Studie JZP598-515	Zoledaricab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie	
		ECA N=12	Ungewichtete ECA N=12
Anzahl Patienten unter Risiko, n			
Zeit ab Behandlungsbeginn			
Baseline	62	62,1	12
6 Monate	54	18,1	5
12 Monate	39	5	2
18 Monate	29	5	2
24 Monate	17	5	2
30 Monate	11	2,9	1

Studie JZP598-515	Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie	
		ECA N=12	Ungewichtete ECA N=12
Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie Quellen: [26]			

In Tabelle 4-55 ist die Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Kohorte 1 (ICH 3+) und die ECA dargestellt. Abbildung 4-15 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Der indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres HR mit 0,34 (95 %-KI: 0,15; 0,74; $p = 0,01$) zugunsten von Zanidatamab. Damit war bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die Zanidatamab als Zweitlinientherapie erhielten, im Beobachtungszeitraum das Sterberisiko im Vergleich zur Chemotherapie um 66 % reduziert. Zudem ist das mediane Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 13,44; 23,49) um fast 15 Monate länger als mit Chemotherapie mit 3,29 Monaten (95 %-KI: 1,77; -).

4.3.2.3.2 Endpunkt Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON -BTC-01	Definition Der Endpunkt Tumoransprechen umfasst die folgenden Operationalisierungen: • bestätigte objektive Ansprechrate, • klinische Nutzenrate, • Krankheitskontrollrate, • Dauer des Ansprechens, • Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen Die Endpunkte wurden basierend auf den ICR-Bewertungen gemäß RECIST v1.1 in der Studie als primäres bzw. sekundäres Zielkriterium formuliert. • cORR = Erreichen eines bestätigten BOR von CR oder PR, gemäß RECIST v1.1. • CBR = Erreichen von SD für ≥ 24 Wochen oder einer bestätigten BOR von CR oder PR gemäß RECIST v1.1. • DCR = definiert als ein BOR von SD oder bestätigte CR oder PR gemäß RECIST v1.1. • DOR = Zeit vom ersten bestätigten objektiven Ansprechen (CR oder PR) bis zum dokumentierten PD gemäß RECIST 1.1 oder Tod aus jeglicher Ursache. • Zeit bis zum ersten bestätigten Ansprechen = Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Datum an dem für einen Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen (CR oder PR) festgestellt wurde. Erhebungszeitpunkte Das Tumoransprechen wurde alle 8 Wochen basierend auf CT und/oder MRT (jeweils gleiche Methode für jeden Scan desselben Patienten) vom ICR bewertet. Das Ansprechen wurde durch erneute Scans mind. 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen bestätigt. Unvollständige oder fehlende Daten zu den Tumorbeurteilungen wurden entsprechend den Vorgaben im SAP imputiert. Patienten, bei denen keine auswertbaren Bewertungen des Ansprechens nach der Baseline vorlagen, wurden als NE für das beste Gesamtansprechen eingestuft. Bei Patienten, die die Behandlung mit Zanidatamab aus anderen Gründen als einem Progress oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie abbrachen, wurde die Nachbeobachtung wie oben beschrieben etwa alle 8 Wochen (± 7 Tage) nach dem letzten Scan fortgesetzt, bis zum Progress oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. Ansprechen, das zunächst während dieses Nachbeobachtungszeitraums beobachtet wurde, sollte durch eine Krankheitsbewertung 4 Wochen (± 7 Tage) später bestätigt werden. Nach Progress oder dem Beginn einer anschließenden Krebstherapie wurden die Krankheitsbeurteilungen eingestellt, und die Patienten wurden in das langfristige Survival Follow-up aufgenommen [28, 44].

Zensierung***DOR***

Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten und keinen Progress aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert, die eine CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD war. Teilweise oder fehlende Daten zu den Tumorbeurteilungen wurden wie nachfolgend beschrieben imputiert.

- Nur fehlender Tag: Bei unvollständigen Daten, bei denen nur der Tag des Monats fehlt, wird der Tag als der 15. Tag des Monats imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht am/nach dem 15. Tag des Monats liegt. Liegt das vorhergehende Datum am/nach dem 15. Tag desselben Monats, wird der fehlende Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Monatsende imputiert.
- Fehlender Monat und Tag: Bei unvollständigen Datumsangaben, bei denen der Monat und der Tag fehlen, werden der Monat und der Tag als 01.07. imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht im selben Jahr liegt. Liegt das vorhergehende Datum im selben Jahr, werden der Monat und der Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Ende des bekannten Jahres imputiert.
- Patienten ohne auswertbare Beurteilungen des Ansprechens nach Studienbeginn werden hinsichtlich des besten Gesamtansprechens als nicht auswertbar betrachtet.

Dieselben Zensierungsregeln, die zum Endpunkt PFS beschrieben sind (siehe Abschnitt 4.2.5.2), wurden auch auf die DOR angewandt, wobei der Zeitpunkt der ersten Dosis durch den Zeitpunkt des ersten Ansprechens ersetzt wurde [28].

Statistische Analysen***cORR***

Der Anteil an Patienten mit cORR und die korrespondierenden zweiseitigen exakten binomiale Clopper-Pearson 95% KI wurden für die ICR-Bewertungen des bestätigten Ansprechens berechnet. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen [28].

DCR

Der Anteil der Patienten, die eine DCR erreichten, und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-KI nach Clopper Pearson wurden für die ICR-Bewertungen geschätzt. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1, IHC 3+ präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen [28].

CBR

Der Anteil der Patienten mit klinischem Nutzen und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-Konfidenzintervall nach Clopper Pearson wurden für die ICR-Bewertungen geschätzt. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen [28].

DOR

Die DOR wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurde ein Kaplan-Meier-Diagramm der DOR erstellt. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzer für die Quartile (Median, 25. und 75.) berechnet. Zweiseitige 95 %-KI für die Quartile nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Brookmeyer und Crowley 1982) mit Log-Log-Transformation (Collett 1994) wurden berechnet. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem REP der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Die DOR wurde auf der Grundlage der ICR-Bewertungen des Ansprechens berechnet. Nur Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichen, wurden in die Analyse einbezogen. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen [28].

Studie	Operationalisierung
	Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen Es werden deskriptive Statistiken mit Anzahl (n), Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Quartile (25. und 75. Perzentil) und Spanne zu der beobachteten Zeit bis zum Ansprechen angegeben. Zudem wird der kumulative Anteil an Patienten mit Ansprechen zu den Wochen 9, 17, 25, 33, 41 und nach Woche 41 angegeben [28]. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem REP der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen.
	Abkürzungen: BOR = Bestes objektives Ansprechen; CBR = Klinische Nutzenrate; cORR = Bestätigte objektive Ansprechrare; CT = Computertomographie; CR = Vollständiges Ansprechen; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Stabile Erkrankung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität:

Tumorsprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ¹	nein	ja	ja	ja	Entfällt ¹
¹ Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird.						
Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. Die objektive Bewertung des Tumors wurde durch ICR und basierend auf den RECIST v1.1 Kriterien vorgenommen. Da alle Patienten zu Beginn der Studie gemäß den Einschlusskriterien eine radiologisch messbare Erkrankung aufwiesen, war eine Bewertung sichergestellt. Die statistische Auswertung basierte für die cORR auf dem EAS, Kohorte 1 IHC 3+, sodass alle Patienten, die das

Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse der weiteren Operationalisierungen basierte auf der Response-Evaluable-Analysis-Set, IHC 3+, sodass alle Patienten mit Bewertung des Ansprechens eingeschlossen waren. Dies wird für diese Auswertung als adäquat erachtet.

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte. Da der Endpunkt Tumoransprechen eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 – Tumoransprechen

Bestätigtes objektives Ansprechen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt cORR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Bewertbare Patienten, n (%)	62 (100)	79 (98,8)
Bestätigtes BOR ^a , n (%)		
CR	3 (4,8)	3 (3,8)
PR	29 (46,8)	30 (37,5)
SD	17 (27,4)	22 (27,5)
Nicht-CR/Nicht-PD	0	0
PD	13 (21,0)	24 (30,0)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Nicht auswertbar ^b , n (%)	0 (0,0)	1 (1,3)
Klinische Progression	0 (0,0)	0
Tod	0 (0,0)	1 (1,3)
Rücknahme der Einwilligung	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbare Scans	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Post-Baseline Bewertungen – andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte objektive Ansprechrates (cORR ^a), n (%)	32 (51,6)	33 (41,3)
95 %-KI	(38,6; 64,5)	(30,4; 52,8)
^a Beinhaltet ausschließlich bestätigte CR und PR. ^b Keine bewertbaren Post-Baseline Bewertungen des Ansprechens. Abkürzungen: BOR = Bestes objektives Ansprechen; CR = Vollständiges Ansprechen; cORR = Bestätigte objektive Ansprechrates; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung Quelle: [22]		

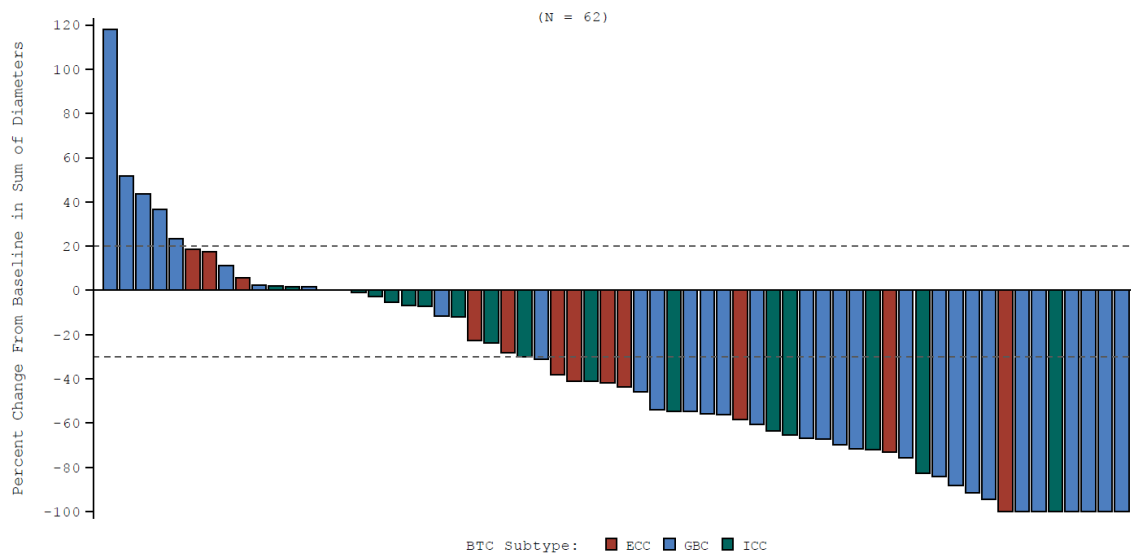


Abbildung 4-12: Wasserfalldiagramm zur Reduktion der Zielläsion gemäß ICR zum finalen Datenschnitt, REP, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hinweis: Es wurden nur Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline Bewertung in die Darstellung eingeschlossen.

Abkürzungen: BTC = Biliäres Karzinom; ECC = extrahepatisches Cholangiokarzinom; ICC = Intrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie

Quelle: [22]

In Tabelle 4-59 ist die Übersicht des IRC-bewerteten Tumoransprechens für die Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC als auch der gesamten Kohorte 1 (ergänzend) dargestellt. In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen zum finalen Datenschnitt insgesamt 32 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf. Die cORR betrug 51,6 % (95 %-KI: 38,6; 64,5). Damit profitierten über die Hälfte der Patienten in der Zielpopulation von einer Behandlung von Zanidatamab. 3 Patienten (4,8 %) wiesen ein CR auf. Weiterhin hatten 29 Patienten (46,8 %) ein PR und 17 Patienten (27,4 %) eine SD. 13 Patienten (21,0 %) wiesen einen Progress auf. Abbildung 4-12 zeigt im Wasserfalldiagramm die Reduktion der Zielläsion gemäß ICR zum finalen Datenschnitt der Kohorte 1 der IHC 3+-Patienten (REP) nach BTC-Subtyp. Die Mehrzahl der Patienten wies eine Abnahme in der messbaren Tumorlast in der Zielläsion auf.

Klinische Nutzenrate (CBR, ergänzend)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt CBR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
CBR, n (%) ^a	36 (58,1)	38 (47,5)
95 %-KI	(44,8; 70,5)	(36,2; 59,0)
^a SD oder Non-CR/Non-PD $\geq$ 24 Wochen oder bestätigtes bestes Gesamtansprechen von CR oder PR. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = Externe Kontrollpopulation; CBR = Klinische Nutzenrate; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; PD = Progressive Erkrankung; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung Quelle: [22]		

In Tabelle 4-60 ist die Auswertung zum Endpunkt CBR per ICR für die Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) als auch der gesamten Kohorte 1 (ergänzend) dargestellt. Insgesamt wiesen 36 Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) zum finalen Datenschnitt einen klinischen Nutzen auf. Die CBR betrug zum finalen Datenschnitt 58,1 % (95 %-KI: 44,8; 70,5). Eine CBR von 58,1 % zeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen krankheitskontrollierenden Effekt unter Zanidatamab erreichten.

Krankheitskontrollrate (ergänzend)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt DCR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
DCR, n (%) ^a	49 (79,0)	55 (68,8)
95 %-KI	(66,8; 88,3)	(57,4; 78,7)
^a Bestes Gesamtansprechen von SD, Non-CR/Non-PD, oder bestätigte CR oder PR. Abkürzungen: CR = Vollständiges Ansprechen; DCR = Krankheitskontrollrate; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; ICR = Unabhängiges zentrales Review; KI = Konfidenzintervall; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung Quelle: [22]		

In Tabelle 4-61 ist die Analyse zum Endpunkt DCR per ICR für die Kohorte 1 (IHC 3+) als auch der gesamten Kohorte 1 (ergänzend) dargestellt. In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen zum finalen Datenschnitt insgesamt 49 Patienten eine kontrollierte Erkrankung auf. Die DCR betrug zum finalen Datenschnitt 79 % (95 %-KI: 66,8; 88,3).

Dauer des Ansprechens (ergänzend)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt DOR per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, REP, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=32 ^a	Kohorte 1 N=33 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	18 (56,3)	18 (54,5)
Radiologische Progression	16 (50,0)	16 (48,5)
Tod	2 (6,3)	2 (6,1)
Zensiert	14 (43,8)	15 (45,5)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung	5 (15,6)	5 (15,2)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	7 (21,9)	8 (24,2)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (6,3)	2 (6,1)
Gesamt	32 (100)	33 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	14,92 (7,39; 23,98)	14,92 (7,39; 23,98)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	5,75 (3,68; 12,22)	5,95 (3,71; 12,22)
75. Perzentile	29,63 (20,57; NE)	29,63 (20,57; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	92,86 (74,35; 98,16)	93,10 (75,14; 98,23)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	27 (84,4)	28 (84,8)
95 %-KI ^e	(67,2; 94,7)	(68,1; 94,9)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR.		
^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis		
^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und		

Crowley Methode mit Log-Log Transformation.

^d KI basierend auf der Greenwood-Methode.

^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall

Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; ICR = Unabhängiges zentrales Review;
IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = Nicht
auswertbar; PR = Partielles Ansprechen

Quellen: [22]

IHC 3+ Cohort 1

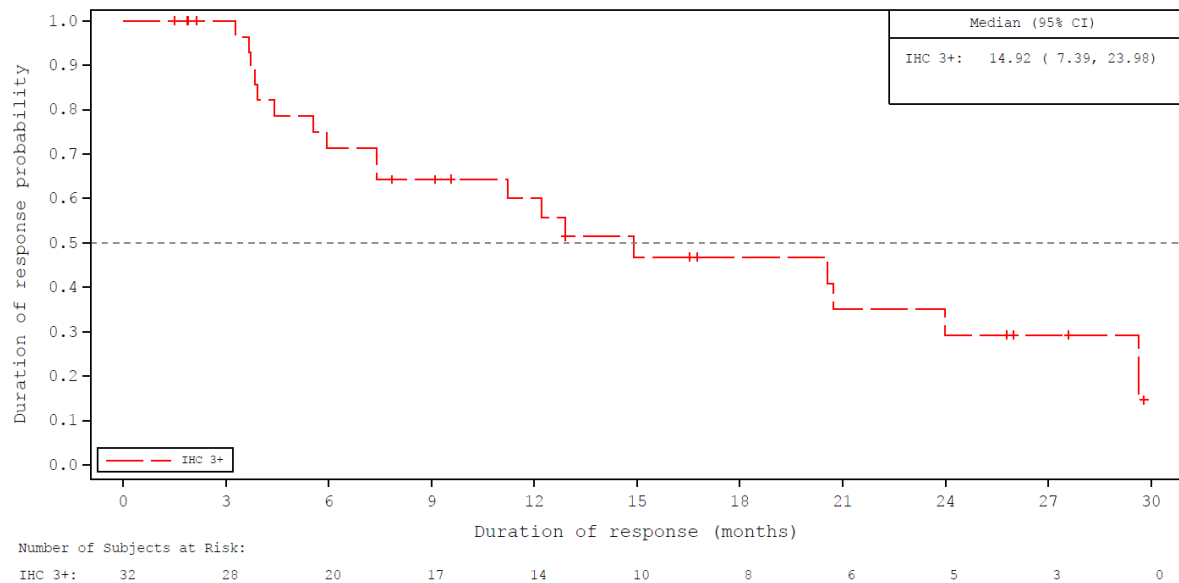


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR per ICR zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; CI = Konfidenzintervall; DOR = Dauer des Ansprechens; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie

Quelle: [22]

In Tabelle 4-62 ist die Auswertung zum Endpunkt DOR per ICR für die Kohorte 1 (IHC 3+) als auch der gesamten Kohorte 1 (ergänzend) dargestellt. Abbildung 4-13 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für diese Kohorte 1 (IHC 3+) für den Endpunkt DOR per ICR.

In der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug die DOR für die 32 Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR) im Median 14,92 Monate (95 %-KI: 7,39; 23,98). Die Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 betrug 92,86 % (95 %-KI: 74,35; 98,16). Somit hatten 92,86 % der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, nach 16 Wochen weiterhin ein anhaltendes Ansprechen. 27 Patienten (84,4 %, 95 %-KI: 67,2; 94,7) wiesen eine DOR $\geq$ 16 Wochen auf. 7 Patienten (15,6 %) begannen eine Anti-Krebstherapie und wurden daher zensiert. Weitere Zensurgründe waren Rücknahme der Einwilligung für 5 Patienten (15,6 %) und bei 2 Patienten (6,3 %) lagen $\geq$ 2 konsekutive fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens vor.

Zeit bis zum ersten bestätigten objektiven Ansprechen (ergänzend)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten cORR aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, REP, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Bewertbare Patienten, n (%)	62 (100)	79 (98,8)
Bewertet durch ICR		
n	32	33
Beobachtete Zeit (Wochen)		
Mittelwert (Std)	9,76 (4,551)	10,18 (5,084)
Median (Min; Max)	7,71 (7,1, 24,1)	7,71 (7,1, 24,1)
25.; 75. Perzentile	7,43; 8,79	7,43, 8,86
Prozentsatz der Patienten mit Ansprechen zu ^a , n (%)		
Woche 9	25 (78,1)	25 (75,8)
Woche 17	30 (93,8)	30 (90,9)
Woche 25	32 (100)	33 (100)
Woche 33	32 (100)	33 (100)
Woche 41	32 (100)	33 (100)
> Woche 41	32 (100)	33 (100)
^a Kumulativer Prozentsatz der Patienten, dessen erste bestätigtes Ansprechen am oder vor dem Zeitpunkt (Woche) festgestellt wurde. Abkürzungen: cORR = Bestätigte objektive Ansprechrage; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; REP = Response-Evaluable-Population; Std = Standardabweichung Quellen: [22]		

In Tabelle 4-63 sind die Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR) per ICR für die Kohorte 1 (IHC 3+) als auch der gesamten Kohorte 1 (ergänzend) dargestellt.

Unter Zanidatamab sprechen Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC im Median früh auf die Behandlung an und profitieren dementsprechend zeitnah nach Behandlungsbeginn von der gerichteten Immuntherapie. Ein bestätigtes Ansprechen trat in der Studie grundsätzlich früh auf mit 25 Patienten (78,1 %) mit bestätigtem Ansprechen bereits zu Woche 9, was der ersten Post-Baseline Bewertung des Tumors entspricht. Die übrigen Patienten mit bestätigtem Ansprechen wiesen dieses spätestens zu Woche 25 auf. Die mediane Zeit bis zum bestätigten

Ansprechen für die 32 Patienten (100 %) mit Ansprechen betrug 7,71 Wochen (Min; Max 7,1, 24,1).

4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON -BTC-01	Definition Der Endpunkt PFS basierend auf den ICR-Bewertungen gemäß RECIST v1.1 wurde in der Studie als sekundäres Zielkriterium formuliert. Der Endpunkt PFS wird in der Studie definiert als die Zeit zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt [44]. Erhebungszeitpunkte Das Tumoransprechen wurde alle 8 Wochen (± 7 Tage) basierend auf CT und/oder MRT (jeweils gleiche Methode für jeden Scan desselben Patienten) vom ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien bewertet. Das Ansprechen wurde durch erneute Scans mind. 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen bestätigt. Ein eindeutiger klinischer Progress wurde definiert als Verschlechterung oder Wiederauftreten bereits bestehender Symptome im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Krebserkrankung (z. B. Zunahme krankheitsbedingter Schmerzen) oder das Auftreten neuer Symptome, die nicht auf Toxizität des Studienmedikaments oder andere Ursachen zurückgeführt werden konnten. Eine deutliche Verschlechterung des ECOG-PS konnte ebenfalls auf eine eindeutige klinische Progression hindeuten. Die klinische Progression musste, wenn möglich, röntgenologisch bestätigt werden. Nur in Fällen, in denen bei den Patienten eine eindeutige klinische Progression vorlag und eine radiologische Untersuchung nicht möglich oder durchführbar war, sollten die Prüfarzte den Patienten aus der Studienbehandlung wegen einer PD ausschließen, ohne eine radiologische Dokumentation der Progression vorzunehmen [44]. Zensierung Für die primäre Analyse wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind und keine Progression aufwiesen, zu dem Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, die ein CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war. Das Zensierungsschema für die primäre Analyse ist in Tabelle 4-6 dargestellt. Teilweise oder fehlende Daten zu den Tumorbeurteilungen, zum Überlebensstatus und dem Datum des letzten Kontakts wurden wie nachfolgend beschrieben imputiert. - Nur fehlender Tag: Bei unvollständigen Daten, bei denen nur der Tag des Monats fehlt, wird der Tag als der 15. Tag des Monats imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht am/nach dem 15. Tag des Monats liegt. Liegt das vorhergehende Datum am/nach dem 15. Tag desselben Monats, wird der fehlende Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Monatsende imputiert. - Fehlender Monat und Tag: Bei unvollständigen Datumsangaben, bei denen der Monat und der Tag fehlen, werden der Monat und der Tag als 01.07. imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorhergehendes Datum von Interesse nicht im selben Jahr liegt. Liegt das vorhergehende Datum im selben Jahr, werden der Monat und der Tag als die Hälfte der Entfernung zwischen dem vorhergehenden Datum und dem Ende des bekannten Jahres

Studie	Operationalisierung
	imputiert. Für Sensitivitätsanalysen [28] wurden zusätzliche Zensierungsregeln angewendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Unterpunkt „Statistische Analysen“ dieser Tabelle. Statistische Analysen Das PFS wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurden Kaplan-Meier Kurven und Schätzer der Quartile und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [86] mit Log-Log-Transformation [38] berechnet. Der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben zu bestimmten Zeitpunkten (nach 3, 6, 9 und 12 Monaten) wurde ebenfalls angegeben. Zweiseitige 95%-KI für diese PFS-Schätzungen basierten auf dem Greenwood-Schätzer. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1, Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen. Zudem werden 3 Sensitivitätsanalysen für PFS für die angegebene Analysepopulation präsentiert: 1. Klinische Progression wird zusätzlich zu Radiologische Progression und Tod als Ereignis betrachtet 2. Patienten, die eine neue Therapie beginnen, bevor die Krankheit fortschreitet, wurden als ein Ereignis (PD) zum Zeitpunkt der neuen Therapie betrachtet 3. Patienten, die nach 2 oder mehr versäumten oder nicht auswertbaren Tumorbeurteilungen in Folge starben oder ihre Krankheit fortschritt, wurden als Ereignis (PD) am Tag der versäumten Visite betrachtet [28] In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen.
JZP598-515	Definition Der Endpunkt PFS wurde in der Studie als sekundäres Zielkriterium formuliert. Der Endpunkt PFS wird in der Studie definiert als die Zeit zwischen der Initiierung der Zweitlinientherapie und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Krankheitsprogression wurde definiert als eine eindeutige Episode, in der der behandelnde Arzt zu dem Schluss kommt, dass eine Zunahme oder Verschlechterung der betreffenden Erkrankung vorliegt. FH hat gemeinsam mit der FDA drei Studien [49-51] zur Messung von Progressionsergebnissen im Real-World-Setting unter Verwendung anonymisierter EHR-Daten durchgeführt; es ist zu beachten, dass die Kriterien von FH von einer RECIST-basierten Progressionsbewertung abweichen. Für die vergleichende Analyse mit der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 wurde das Prüfer bewertete PFS verwendet [21, 39]. Statistische Analysen Das primäre Effektmaß war die HR im Vergleich zwischen Zanidatamab und Chemotherapie. Nach der endgültigen Festlegung der SMR-Gewichte, die sich aus dem PS-Modell ergaben, wurde ein gewichtetes Cox-Proportion-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate zur Schätzung der HR über die gesamte Nachbeobachtungszeit angewendet. Die SMR-Gewichtung erfolgte für die SMR-gewichtete ECA. Anschließend wurde das Konfidenzintervall um die Punktschätzung mithilfe eines nichtparametrischen Bootstrapping-Verfahrens (mit mindestens 100 Iterationen) ermittelt, bei dem die gesamte Analyse in jedem Behandlungsarm wiederholt wurde [21]. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 im Vergleich zur SMR-gewichteten ECA präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 der HERIZON-BTC-01 für die Analyse herangezogen [26].
Abkürzungen: BTC = Biliäre Karzinome (Biliary tract cancer); CT = Computertomographie; CR = Vollständiges	

Studie	Operationalisierung
	Ansprechen; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = externe Kontrollpopulation; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EHR = Elektronische Gesundheitsakte; FH = Flatiron Health; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR = Hazard Ratio; ICR = Unabhängiges zentrales; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; PD = Progressive Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SMR = Standardized Mortality Ratio

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: PFS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ^a	nein	ja	ja	ja	Entfällt ^a
JZP598-515	Entfällt ^a	nein	ja	nein	ja	Entfällt ^a
^a Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird. Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat; PFS = Progressionsfreies Überleben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte. Da der Endpunkt PFS eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Die Studie JZP598-515 ist eine retrospektive, nicht-kontrollierte Studie. Aufgrund des retrospektiven, nicht-kontrollierten Charakters der Studie wird das Verzerrungspotential auf Studien -und Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt; daher erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene. Dennoch können gemäß dem

IQWiG Methodenpapier auch Studien mit niedriger Qualität im Einzelfall für bestimmte Endpunkte Resultate hoher Ergebnissicherheit liefern [36].

Die Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem ECA im Vergleich zu den klinischen Daten der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01. Die Standards der Berichterstattung nach STROBE wurden erfüllt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	44 (71,0)	61 (76,3)
Radiologische Progression	41 (66,1)	56 (70,0)
Tod	3 (4,8)	5 (6,3)
Zensiert	18 (29,0)	19 (23,8)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,1)	5 (6,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	10 (16,1)	11 (13,8)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (4,8)	3 (3,8)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Gesamt	62 (100)	80 (100)
Kumulierte Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit zensiert wurden, n (%)		
3 Monate	2 (3,2)	2 (2,5)
6 Monate	7 (11,3)	7 (8,8)
9 Monate	8 (12,9)	8 (10,0)
12 Monate	10 (16,1)	10 (12,5)
PFS-Zeit (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,36; 9,43)	5,49 (3,65; 7,29)
Min; Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile (95%-KI)	3,48 (1,81; 5,36)	1,84 (1,68; 3,32)
75. Perzentile (95%-KI)	22,18 (9,43; NE)	14,92 (7,56; 25,72)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,5; 85,8)	67,2 (55,7; 76,4)
6 Monate	55,6 (41,8; 67,3)	45,3 (33,8; 56,1)
9 Monate	41,8 (28,7; 54,5)	33,4 (22,8; 44,3)
12 Monate	35,9 (23,3; 48,6)	28,8 (18,8; 39,6)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,50 (0,6; 35,1)	4,34 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quellen: [22]		

IHC 3+ Cohort 1

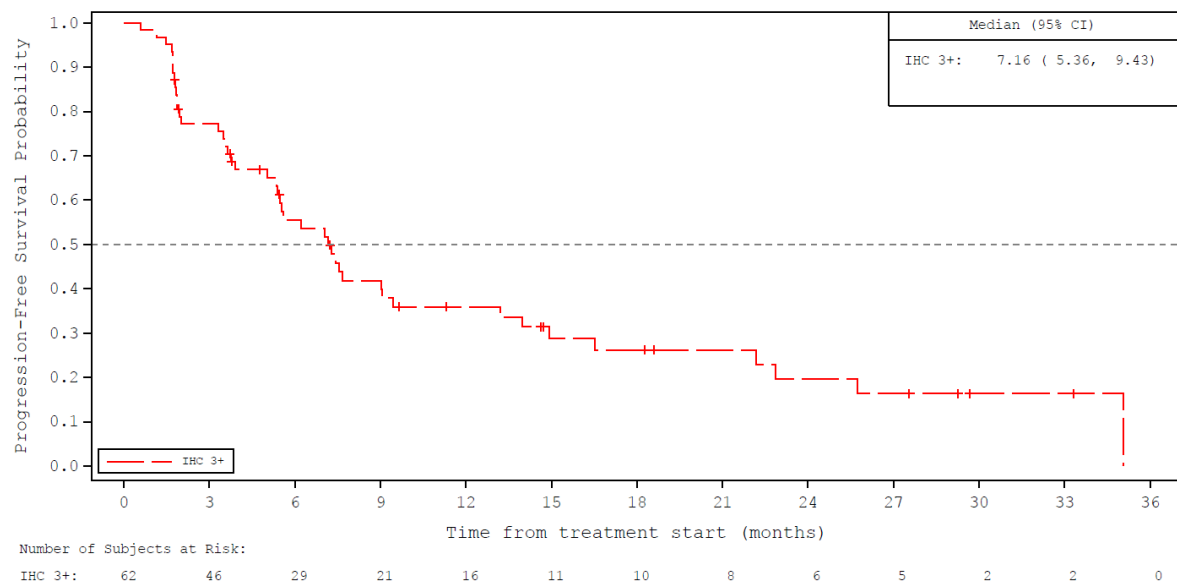


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS per ICR zum finalen Datenschnitt, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) aus der Studie HERIZON-BTC-01 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; EAS = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie, PFS = Progressionsfreies Überleben

Quelle: [22]

In Tabelle 4-66 ist die Auswertung zum Endpunkt PFS per ICR für die Kohorte 1 der Patienten mit IHC 3+ dargestellt. Abbildung 4-14 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für Kohorte 1 (IHC 3+) für den Endpunkt PFS per ICR.

Der Endpunkt PFS wurde in der HERIZON-BTC-01 definiert als die Zeit zwischen erster Dosis von Zanidatamab bis zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Von insgesamt 62 Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC traten bei 44 Patienten (71 %) ein Ereignis (Progression oder Tod) auf, während 18 Patienten (29,0 %) zensiert waren, davon aufgrund des Beginns einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie 10 Patienten (16,1 %), Rücknahme der Einwilligung von 5 Patienten (8,1 %) und ≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens bei 3 Patienten (4,8 %).

Die mediane PFS-Zeit betrug 7,16 Monate (95 %-KI: 5,36; 9,43).

Nach 3 Monaten gab es bei 77,2 % (95 %-KI: 64,5; 85,8) der Patienten kein Fortschreiten der Erkrankung. Für 55,6 % der Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC wurde nach 6 Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung erfasst. Unter Zanidatamab hatten 35,9 % der Patienten nach 12 Monaten noch keine fortschreitende Erkrankung.

Unter Zanidatamab betrug die mediane PFS-Zeit für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC 7,16 Monate (95 %-KI: 5,36; 9,43). Die Dauer des PFS-Follow-up betrug im Median 5,5 Monate (Min; Max: 0,6, 35,1).

Sensitivitätsanalysen für PFS

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 1 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	44 (71,0)	61 (76,3)
Radiologische Progression	41 (66,1)	56 (70,0)
Klinische Progression	1 (1,6)	1 (1,3)
Tod	2 (3,2)	4 (5,0)
Zensiert	18 (29,0)	19 (23,8)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,1)	5 (6,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	10 (16,1)	11 (13,8)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (4,8)	3 (3,8)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt	62 (100)	80 (100)
Kumulierte Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit zensiert wurden, n (%)		
3 Monate	2 (3,2)	2 (2,5)
6 Monate	7 (11,3)	7 (8,8)
9 Monate	8 (12,9)	8 (10,0)
12 Monate	10 (16,1)	10 (12,5)
PFS-Zeit (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,36; 9,43)	5,49 (3,65; 7,29)
Min; Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	3,48 (1,77; 5,36)	1,81 (1,64; 3,32)
75. Perzentile	22,18 (9,43; NE)	14,92 (7,56; 25,72)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,6; 85,8)	67,3 (55,8; 76,4)
6 Monate	55,6 (41,9; 67,3)	45,3 (33,8; 56,1)
9 Monate	41,9 (28,7; 54,5)	33,4 (22,8; 44,3)
12 Monate	35,9 (23,4; 48,6)	28,8 (18,8; 39,6)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,50 (0,6; 35,1)	4,34 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das KI basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Dosis Zanidatamab bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quellen: [22]		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 2 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	53 (85,5)	71 (88,8)
Radiologische Progression	41 (66,1)	56 (70,0)
Tod	3 (4,8)	5 (6,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	9 (14,5)	10 (12,5)
Zensiert	9 (14,5)	9 (11,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,1)	5 (6,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	4 (6,5)	4 (5,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
des Ansprechens ^d		
Gesamt	62 (100)	80 (100)
Kumulierte Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit zensiert wurden, n (%)		
3 Monate	2 (3,2)	2 (2,5)
6 Monate	3 (4,8)	3 (3,8)
9 Monate	3 (4,8)	3 (3,8)
12 Monate	4 (6,5)	4 (5,0)
PFS-Zeit (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	5,75 (4,76; 7,66)	5,36 (3,65; 6,70)
Min; Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	3,48 (1,81; 4,60)	1,84 (1,68; 3,32)
75. Perzentile	14,92 (8,38; 22,18)	9,99 (7,29; 15,67)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,5; 85,8)	67,2 (55,7; 76,4)
6 Monate	49,9 (36,6; 61,7)	41,0 (30,0; 51,7)
9 Monate	36,1 (24,1; 48,2)	29,1 (19,4; 39,5)
12 Monate	29,2 (18,3; 41,1)	23,8 (15,0; 33,8)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,55 (0,6; 35,1)	4,68 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quellen: [22]		

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt PFS per ICR nach RECIST-Kriterien v1.1, Sensitivitätsanalyse 3 aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Sensitivitätsanalyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	47 (75,8)	64 (80,0)
Radiologische Progression	41 (66,1)	56 (70,0)
Tod	3 (4,8)	5 (6,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (4,8)	3 (3,8)
Zensiert	15 (24,2)	16 (20,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,1)	5 (6,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	10 (16,1)	11 (13,8)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamt	62 (100)	80 (100)
Kumulierte Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit zensiert wurden, n (%)		
3 Monate	1 (1,6)	1 (1,3)
6 Monate	5 (8,1)	5 (6,3)
9 Monate	6 (9,7)	6 (7,5)
12 Monate	7 (11,3)	7 (8,8)
PFS-Zeit (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,03 (5,36; 9,07)	5,49 (3,61; 7,16)
Min; Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile (95%-KI)	3,48 (1,81; 5,03)	1,84 (1,68; 3,32)
75. Perzentile (95%-KI)	16,53 (9,07; NE)	13,21 (7,43; 22,87)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,4 (64,8; 85,9)	67,4 (56,0; 76,5)
6 Monate	53,0 (39,5; 64,8)	43,4 (32,2; 54,2)
9 Monate	39,9 (27,2; 52,3)	32,0 (21,7; 42,7)
12 Monate	34,2 (22,2; 46,6)	27,6 (18,0; 38,2)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,55 (0,6; 35,1)	4,90 (0,3; 35,1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progressionsfreies Überleben; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quellen: [22]		

Die Sensitivitätsanalysen zu PFS für die Kohorte 1 (IHC 3+) (siehe Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-69) unter Anwendung alternativer Zensierungsregeln zeigen ähnliche Ergebnisse wie die primäre Analyse (siehe Tabelle 4-66). Für die erste Sensitivitätsanalyse wurde die klinische Progression als zusätzliches Ereignis definiert. Ein Patient wies dieses Ereignis auf; das mediane PFS unterschied sich im Vergleich zur primären Analyse mit 7,16 Monaten (95 %-KI: 5,36; 9,43) nicht. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde die Initiation einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie als zusätzliches Ereignis neben Radiologischer Progression und Tod definiert. Dieses Ereignis wurde bei 9 Patienten (14,5 %) festgestellt. Das mediane PFS verschiebt sich dadurch leicht auf 5,75 Monate (95 %-KI: 4,76; 7,66). Für die dritte Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten mit ≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens als Ereignis gewertet. Dies traf für 3 Patienten (4,8 %) zu. Das mediane PFS veränderte sich im Vergleich zur primären Analyse dadurch kaum und betrug 7,03 Monate (95 %-KI: 5,36; 9,07). Gesamthaft bestätigen die Sensitivitätsanalysen damit die primäre Analyse.

Ergebnisse der Studie JZP598-515

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichteter ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Studie JZP598-515	Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie ECA N=12
PFS-Zeit (Monate)		
Median (95 %-KI) ^a	7,26 (5,35; 10,87)	2,30 (1,77; 4,66)
HR (95 %-KI) ^b	0,44 (0,23; 0,84)	
p-Wert	0,01	
Überlebensraten		
6 Monate		
Anteil (95 %-KI)	0,55 (0,44; 0,69)	0,14 (0,04; 0,47)
Differenz (95 %-KI)	0,41 (0,20; 0,62)	
12 Monate		
Anteil (95 %-KI)	0,32 (0,22; 0,46)	0,14 (0,04; 0,47)
Differenz (95 %-KI)	0,18 (-0,02; 0,39)	
^a Adjustierte mediane PFS-Zeit.		
^b Cox-Proportion HR		
Abkürzungen: ECA = externe Kontrollpopulation; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio		
Quellen: [26]		

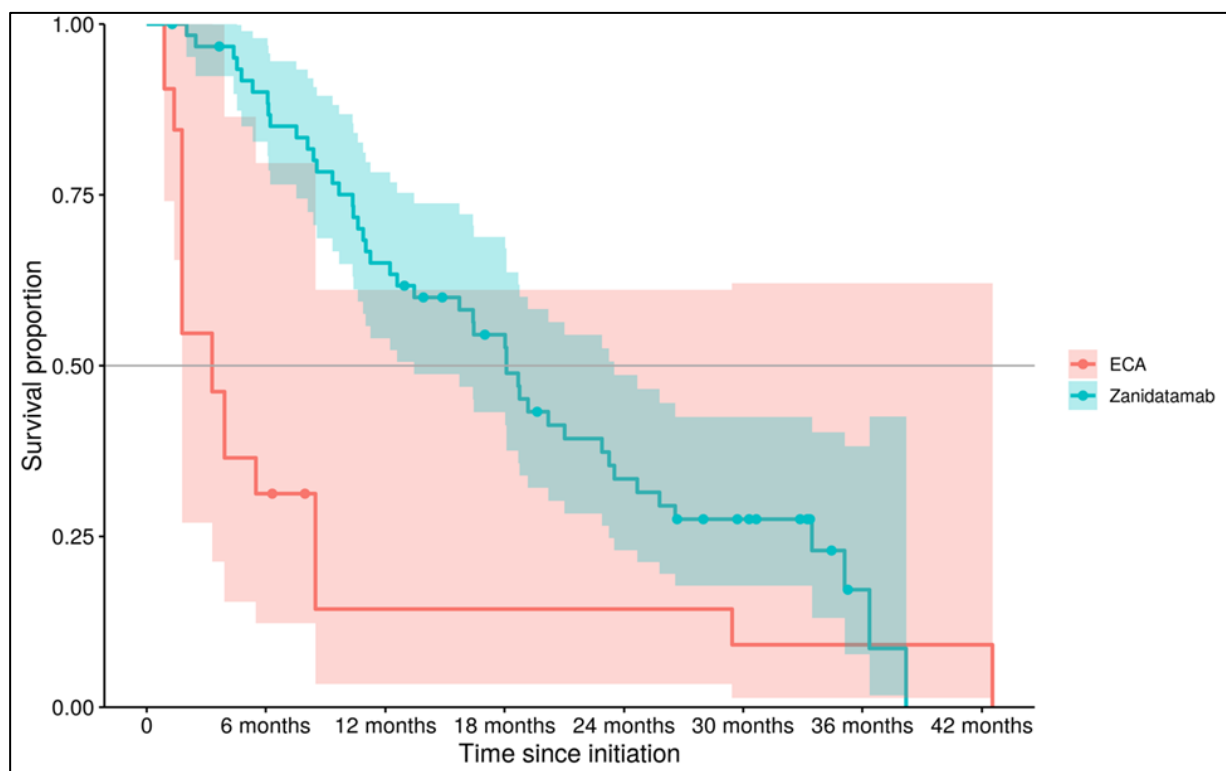


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, SMR-gewichtete ECA vs. EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = Externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie; PFS = progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio; 2L = Zweitlinientherapie

Quelle: [26]

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus der Studie JZP598-515 (Primäre Analyse, von ECA, ungewichteter ECA, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Studie JZP598-515	Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie	
		ECA N=12	Ungewichtete ECA N=12
Anzahl Patienten unter Risiko, n			
Zeit ab Behandlungsbeginn			
Baseline	62	62,1	12
6 Monate	34	8,5	3
12 Monate	19	5	2
18 Monate	12	5	2
24 Monate	8	2,1	1
30 Monate	4	0	0

Studie JZP598-515	Zanidatamab 20 mg / kg Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Chemotherapie	
		ECA N=12	Ungewichtete ECA N=12
Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECA = Externe Kontrollpopulation; IHC = Immunhistochemie; PFS = progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio;			
Quellen: [26]			

In Tabelle 4-71 ist die Auswertung zum Endpunkt PFS für die Kohorte 1 (IHC 3+) und die SMR-gewichtete ECA dargestellt. Abbildung 4-15 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm für den Endpunkt PFS.

Der indirekte Vergleich des PFS zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres HR mit 0,44 (95 %-KI: 0,23; 0,84) zugunsten von Zanidatamab. Damit haben Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC mit Zanidatamab als Zweitlinientherapie ein um 56 % geringeres Risiko ein Fortschreiten der Erkrankung zu haben als Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden. Zudem ist das mediane PFS unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 7,26 Monaten (95 %-KI: 5,35; 10,87) um fast 5 Monate länger als mit Chemotherapie mit 2,30 Monaten (95 %-KI: 1,77; 4,66).

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Morbidität: Schmerz – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Schmerz – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON-BTC-01	Definition Der Endpunkt Schmerz wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens BPI-sf in der Studie HERIZON-BTC-01 erhoben. Der BPI-sf bewertet die Schmerzintensität bei „stärkstem“, „geringstem“, „durchschnittlichem“ und „aktuellem“ Schmerz auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Schmerzen und 10 = Schmerzen so schlimm, wie man sie sich vorstellen kann). Der BPI-sf bewertet auch die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch den Schmerz, einschließlich der allgemeinen Aktivität, des Gehens, der Arbeit, der Stimmung, der Lebensfreude, der Beziehungen zu anderen und des Schlafs (auf derselben Skala von 0 bis 10). Die Veränderung in den BPI-Domänen-Scores von Baseline war als explorativer Endpunkt definiert. Erhebungszeitpunkte Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und alle 8 Wochen ($\pm$ 7 Tage) bis zur Visite zu EoT erhoben. Statistische Analysen Zusammenfassende Statistiken (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spanne) werden verwendet, um die krankheitsbezogenen Schmerz- und Schmerzinterferenz-Items zusammenzufassen. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline (für Item 3 und Item 9a–g) bei jeder Bewertung nach dem Ausgangswert werden präsentiert. Es wurden zusammenfassende Statistiken für die folgenden Zeitpunkte erstellt: EoT, BOR und der beste erreichte Schmerzwert während der Behandlung. Es wurden Responder-Analysen gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [36]. Folgende Skalen werden mit dem entsprechenden Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite analysiert [36]: - Stärkster Schmerz (Item 3): ≥ 2 Punkte - Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g): ≥ 15 % der Skalenspannweite Angegeben werden der Anteil der Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung ohne Änderung sowie die Anteil Patienten mit fehlenden Angaben. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1(IHC 3+) präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EoT = Ende der Behandlung; BOR = Bestes objektives Ansprechen

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität: Schmerz in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ¹	nein	ja	ja	ja	Entfällt ¹
¹ Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird. Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand mittels BPI-sf erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [36].

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01***Schmerz mittels BPI-sf: Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden***

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
n	59	77
Mittelwert (Std)	2,2 (2,44)	2,3 (2,49)
Median (Min; Max)	1,0 (0; 8)	2,0 (0; 8)
BOR^b		
N	49	61
Mittelwert (Std)	1,4 (1,88)	1,9 (2,39)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 7)	1,0 (0; 8)
n	47	59
Mittelwert (Std)	-0,5 (2,58)	0,1 (2,85)
Median (Min; Max)	0,0 (-6; 7)	0,0 (-6; 7)
BONT^c		
N	59	73
Mittelwert (Std)	0,8 (1,94)	1,4 (2,50)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 8)	0,0 (0; 8)
n	56	70
Mittelwert (Std)	-1,2 (2,61)	-0,6 (3,00)
Median (Min; Max)	0,0 (-8; 7)	0,0 (-8; 7)
EoT		
n	41	54
Mittelwert (Std)	2,0 (2,72)	2,5 (2,99)
Median (Min; Max)	1,0 (0; 9)	1,5 (0; 9)
n	41	54
Mittelwert (Std)	-0,1 (2,85)	0,4 (3,04)
Median (Min; Max)	0,0 (-6; 9)	0,0 (-6; 9)
^a BPI-sf Item 3 umfasst „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“.		

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
^b Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^c Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung; BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar; Std = Standardabweichung Quelle: [22]		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
BOR^a		
n	47	59
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	12 (15,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	26 (41,9)	30 (37,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	10 (16,1)	17 (21,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	15 (24,2)	21 (26,3)
BONT^f		
n	56	70
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	18 (29,0)	20 (25,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^g , n (%)	33 (53,2)	37 (46,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%) ^d	5 (8,1)	13 (16,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	6 (9,7)	10 (12,5)
EoT		
n	41	54
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	8 (12,9)	9 (11,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	25 (40,3)	29 (36,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	8 (12,9)	16 (20,0)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	21 (33,9)	26 (32,5)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -2 Punkte. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um >-2 bis <2 Punkte. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Erhöhung des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 Punkte. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. ^f Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EAS = Efficacy-Analysis-Set; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Mittels des BPI-sf item 3 wurde der stärkste Schmerz der letzten 24 Stunden erfasst. Insgesamt war die Rücklaufquote für den BPI-sf mit mehr als 70 % zum Behandlungsende hoch (siehe Anhang 4-G).

Zu Baseline betrug der stärkste Schmerz für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC im Mittel (Std) 2,2 (2,44). Zum Behandlungsende lag die mittlere Veränderung (Std) im Vergleich zu Baseline bei -0,1 (2,85) (siehe Tabelle 4-74). 25 Patienten (40,3 %) wiesen keine Veränderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline für den stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden auf. Eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung trat jeweils bei 8 Patienten (12,9 %) auf (siehe Tabelle 4-75).

Schmerz mittels BPI-sf: Beeinträchtigung durch Schmerz

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala, Beeinträchtigung durch Schmerz aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
n	59	77
Mittelwert (Std)	1,4 (1,98)	1,6 (2,10)
Median (Min; Max)	0,4 (0, 8)	0,3 (0, 8)
BOR^b		
n	49	61
Mittelwert (Std)	1,2 (1,95)	1,5 (2,15)
Median (Min; Max)	0,1 (0, 8)	0,1 (0, 8)
n	47	59
Mittelwert (Std)	0,0 (1,68)	0,3 (1,90)
Median (Min; Max)	0,0 (-4, 6)	0,0 (-4, 7)
BONT^c		
n	56	70
Mittelwert (Std)	0,9 (1,96)	1,2 (2,14)
Median (Min; Max)	0,0 (0, 8)	0,0 (0, 8)
n	56	70
Mittelwert (Std)	-0,4 (2,13)	-0,1 (2,25)
Median (Min; Max)	0,0 (-6, 6)	0,0 (-6, 6)
EoT		
n	41	54
Mittelwert (Std)	1,6 (2,36)	1,9 (2,51)
Median (Min; Max)	0,3 (0, 9)	0,4 (0, 9)
n	41	54
Mittelwert (Std)	0,3 (2,31)	0,5 (2,33)
Median (Min; Max)	0,0 (-5, 9)	0,0 (-5, 9)

^a BPI-sf Item 9a–g umfasst die Beeinträchtigung durch Schmerz.

^b Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen.

^c Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline.

Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EAS = Efficacy-Analysis-Set; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie;; NE = Nicht auswertbar; Std = Standardabweichung

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Quelle: [22]		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
BOR^a		
n	47	59
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	13 (16,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	22 (35,5)	26 (32,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	14 (22,6)	20 (25,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	15 (24,2)	21 (26,3)
BONT^f		
n	56	70
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	21 (33,9)	24 (30,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	26 (41,9)	31 (38,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	9 (14,5)	15 (18,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	6 (9,7)	10 (12,5)
EoT		
n	41	54
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	11 (13,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	13 (21,0)	17 (21,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	19 (30,6)	26 (32,5)
Anzahl Patienten mit	21 (33,9)	26 (32,5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)		
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um $\leq -15\%$ der Skalenspannweite. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um $>-15\%$ – $<15\%$ der Skalenspannweite. ^d Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. ^f Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EAS = Efficacy-Analysis-Set EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Mittels des BPI-sf item 9a-g wurde die Beeinträchtigung durch Schmerz erfasst. Insgesamt war die Rücklaufquote für den BPI-sf mit mehr als 70 % zum Behandlungsende hoch (siehe Anhang 4-G).

Zu Baseline betrug die Beeinträchtigung durch Schmerz für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC im Mittel (Std) 1,4 (1,98). Zum Behandlungsende lag die mittlere Veränderung (Std) im Vergleich zu Baseline bei 0,3 (2,31) (siehe Tabelle 4-76). 13 Patienten (21,0 %) wiesen keine Veränderung zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline für die Beeinträchtigung durch Schmerz auf. Eine Verbesserung trat bei 9 Patienten (14,5 %) auf. Bei 19 Patienten (30,6 %) wurde eine Verschlechterung dokumentiert (siehe Tabelle 4-77).

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON -BTC-01	Definition Die EQ-5D VAS ist Teil des EQ-5D-5L Fragebogens. Der EQ-5D-5L war als explorativer Endpunkt definiert [44]. Dieser Fragebogen ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands [62]. Auf der VAS geben die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer senkrecht angeordneten Skala von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) an. Die VAS des EQ-5D ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [61, 62]. Erhebungszeitpunkte In der Studie HERIZON-BTC-01 wurde der EQ-5D-5L zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und alle 8 Wochen ($\pm$ 7 Tage) bis zu EoT-Visite erhoben. Statistische Analysen Für den EQ-5D-5L wird die Rücklaufquote zu den jeweiligen Visiten angegeben. Zudem werden die Werte der EQ-5D-VAS zu den Visiten (Mittelwert, SD, Median, Spanne) sowie die Veränderung von Ende der Behandlung zu Baseline angegeben. Der Anteil an Patienten mit einer $\geq 15\%$-igen Verbesserung von Ende der Behandlung im Vergleich zu Baseline wurde berechnet und dargestellt. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1 (IHC 3+ präsentiert. Es wurde der Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen. Responderanalysen wurden gemäß den Anforderungen des IQWiG post-hoc durchgeführt [36]. Der Schwellenwert für eine Veränderung liegt bei 15 % und das entspricht im Betrag 15 Punkten. Positive Werte sind einer Verbesserung zuzuordnen und negative Werte sind einer Verschlechterung zuzuordnen. Angegeben werden der Anteil der Patienten mit Verbesserung, Verschlechterung ohne Änderung sowie die Anteil Patienten mit fehlenden Angaben. In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem EAS der Kohorte 1(IHC 3+) präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen. Abkürzungen: EoT = Ende der Behandlung; EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie; SD = Stabile Erkrankung; Std = Standardabweichung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität:
Gesundheitszustand in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ^a	nein	ja	ja	ja	Entfällt ^a
^a Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird. Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [36].

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS, Veränderung zu Baseline des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
n	60	78
Mittelwert (Std)	75,2 (18,61)	75,8 (17,49)
Median (Min; Max)	80,0 (30; 100)	80,0 (30; 100)
BOR^a		
n	52	64
Mittelwert (Std)	81,2 (15,79)	79,0 (17,40)
Median (Min; Max)	85,0 (20; 100)	85,0 (20; 100)
n	50	62
Mittelwert (Std)	2,9 (17,31)	-0,0 (18,94)
Median (Min; Max)	4,5 (-60; 50)	0,0 (-60; 50)
BONT^b		
n	60	74
Mittelwert (Std)	85,0 (16,48)	81,4 (20,35)
Median (Min; Max)	90,0 (20; 100)	89,0 (0; 100)
n	58	72
Mittelwert (Std)	8,6 (19,57)	4,1 (22,78)
Median (Min; Max)	7,5 (-45; 50)	5,0 (-75; 50)
EoT		
n	44	57
Mittelwert (Std)	74,0 (24,83)	71,4 (25,38)
Median (Min; Max)	85,0 (10; 100)	80,0 (0; 100)
n	44	57
Mittelwert (Std)	-1,0 (19,57)	-4,3 (21,57)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Median (Min; Max)	0,0 (-55; 45)	0,0 (-75; 45)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; EAS = Efficacy-Analysis-Set; EoT = Ende der Behandlung; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar; Std = Standardabweichung Quelle: [22]		

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Responderanalyse, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
BOR^a		
n	50	64
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	10 (12,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	36 (58,1)	41 (51,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	5 (8,1)	11 (13,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	12 (19,4)	18 (22,5)
BONT^f		
n	58	72
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	21 (33,9)	22 (27,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	30 (48,4)	37 (46,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	7 (11,3)	13 (16,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	4 (6,5)	8 (10,0)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
EoT		
N	44	57
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	10 (16,1)	11 (13,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	25 (40,3)	32 (40,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	9 (14,5)	14 (17,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	18 (29,0)	23 (28,8)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Erhöhung des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannweite. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um > -15 % – < 15 % der Skalenspannweite. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -15 % der Skalenspannweite. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. ^f Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; EoT = Ende der Behandlung; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Mittels des EQ-5D-VAS wurde der Gesundheitszustand erfasst. Insgesamt war die Rücklaufquote für den EQ-5D-VAS mit mehr als 70 % zum Behandlungsende hoch (siehe Anhang 4-G).

Zu Baseline hatten Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC einen durchschnittlichen Gesundheitszustand (Std) gemessen mit dem EQ-5D-VAS von 75,2 (18,61). Eine durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustands zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline lag bei -1,0 (19,57) (siehe Tabelle 4-80). Insgesamt kam es bei 25 Patienten (40,3 %) zu keiner Änderung des Gesundheitszustands. Eine Verbesserung des Gesundheitszustands zeigte sich für 10 Patienten (16,1 %) und eine Verschlechterung des Gesundheitszustands trat bei 9 Patienten (14,5 %) auf.

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HERIZON -BTC-01	Definition Ein UE war in der Studie gemäß ICH E2A guideline Definitions and Standards for Expedited Reporting, und 21 CFR 312.32, IND Safety Reporting, definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Studie, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Erhebung UE wurden bei jeder Visite ab Zyklus 1 Tag 1 bewertet und während der gesamten Studie überwacht. Die Nachbeobachtung aller UE und SUE erfolgte für 30 Tage nach der letzten Studienmedikation. Alle mit dem Studienprotokoll zusammenhängenden UE wurden separat ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening oder die Studie erfasst. Alle UE, die nach dem Sicherheitsberichtszeitraum auftreten und nach Ansicht des Prüfarztes mit einer früheren Behandlung mit dem Zanidatamab-Studienmedikament in Verbindung stehen, wurden ebenfalls dem Sponsor gemeldet. Alle UE (einschließlich SUE und AESI) wurden so lange verfolgt, bis signifikante Veränderungen zum Baseline-Wert zurückkehrten, sich das Ereignis stabilisierte (Erholung/Resolution) oder vom Prüfarzt als klinisch nicht mehr signifikant eingestuft wurde, oder der Patient starb, Lost to Follow-up war oder seine Einwilligung zurückzog, oder die Studie beendet wurde. Die Klassifizierung der UE erfolgte anhand des MedDRA v25.0 nach SOK und PT und der Schweregrad wurde nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 5.0) eingestuft. Zudem wurde im CRF eine Beschreibung des UE mit Startdatum und Datum der Auflösung, ob es die Kriterien für eine SUE erfüllt, der Zusammenhang zur Studienbehandlung oder andere Kausalität sowie das Ergebnis dokumentiert. Der Zusammenhang jedes UE mit der Studienbehandlung wurde durch den Prüfarzt bewertet. Die folgenden Kriterien wurden für die Bewertung verwendet: • Im Zusammenhang stehend: Es gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und der UE, wie z. B.: ○ Einmaliges Auftreten eines ungewöhnlichen Ereignisses, das bekanntermaßen stark mit der Arzneimittlexposition verbunden ist (z. B. Angioödem, Leberschädigung, Stevens-Johnson-Syndrom) ○ Ein oder mehrere Ereignisse, die nicht allgemein mit der Arzneimittlexposition in Verbindung gebracht werden, aber in der dem Arzneimittel ausgesetzten Bevölkerung ungewöhnlich sind (z. B. Sehnenriss) ○ Es besteht die begründete Möglichkeit eines Zusammenhangs auf der Grundlage von Tatsachen, Beweisen und/oder Argumenten, die einen Kausalzusammenhang nahelegen, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Zusammenhang besteht. • Nicht im Zusammenhang stehend: Eine andere Ursache für die UE ist plausibler (z. B. aufgrund einer zugrundeliegenden Erkrankung oder weil sie in der Studienpopulation

Studie	Operationalisierung
	häufig auftritt), oder es kann keine zeitliche Abfolge zwischen dem Auftreten der UE und der Verabreichung der Studienbehandlung hergestellt werden, oder ein Kausalzusammenhang wird als biologisch unplausibel angesehen. <u>SUE</u> Eine UE sollte als SUE eingestuft werden, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: • Tödlich: UE führte zum Tod • Lebensbedrohlich: Die SUE brachte den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr. Diese Einstufung gilt nicht für eine SUE, die hypothetisch zum Tode führen könnte, wenn sie schwerwiegender wäre. • Hospitalisierung: Das UE führte zu einem Krankenhausaufenthalt oder verlängerte einen bestehenden stationären Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte für elektive medizinische oder chirurgische Eingriffe oder Behandlungen, die vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für die Studie geplant wurden, oder für Routineuntersuchungen sind keine SUE im Sinne dieses Kriteriums. Die Aufnahme in eine Palliativstation oder eine Hospizeinrichtung gilt nicht als Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte oder längere Krankenhausaufenthalte zur planmäßigen Behandlung der zugrundeliegenden Krebserkrankung oder der Zielkrankheit der Studie müssen nicht als SAEs erfasst werden. • Behinderung/Unfähigkeit: Ein UE, das zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder zu einer erheblichen Störung der Fähigkeit des Patienten führt, normale Lebensfunktionen auszuüben. • Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler: Ein UE bei einem Kind oder Fötus eines Patienten, der vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft dem Molekül oder dem Behandlungsschema der Studie ausgesetzt war. • Wichtiges medizinisches Ereignis: Das UE erfüllte keines der oben genannten Kriterien, hätte aber den Patienten gefährden können und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, oder es besteht der Verdacht, dass ein infektiöses Agens durch ein Arzneimittel übertragen wurde. <u>AESI und ausgewählte UE</u> Folgende UE wurden als AESI erfasst: • IRR: Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „infusionsbedingte Reaktion“ oder vom Prüfarzt als infusionsbedingte Reaktion identifiziert. • Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten: Definiert als Ereignisse in der Broad Interstitial Lung Disease SMQ. • Potenzielle kardiale Ereignisse: Definiert als UE des Grades 2 oder höher in der Broad Cardiac Failure SMQ oder ECHO/MUGA-Scan-Ergebnisse, die eine Abnahme der LVEF nach der Baseline von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber der Baseline vor der Behandlung und einen Wert < 50 % anzeigen. • Bestätigte kardiale Ereignisse: Definiert als die Subgruppe potenzieller kardialer Ereignisse (siehe Punkt c. oben), die von Zymeworks klinisch überprüft und als mit kardialen Ereignissen konsistent befunden wurden, d. h. absolute Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung und einem Wert < 50 % und/oder Herzinsuffizienz des Grades ≥ 2. Zudem wurden ausgewählte UE wie folgt zusammengefasst: • Treatment-emergent Diarrhö: Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „Diarrhö“. • Treatment-emergent embryo-fötale Toxizität: Definiert unter Verwendung der modifizierten SMQ „Schwangerschaft und Neugeborene“, die die sub-SMQ „Laktationsbezogene Themen“ einschließlich der neonatalen Exposition durch Muttermilch (SMQ) ausschließt.

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkte UE wurden bei jeder Visite ab Zyklus 1 Tag 1 bewertet und während der gesamten Studie überwacht. Die Nachbeobachtung aller UE und SUE erfolgte für 30 Tage nach der letzten Studienmedikation. Statistische Analysen In diesem Nutzendossier werden die Analysen basierend auf dem SAS der Kohorte 1 (IHC 3+) präsentiert. Es wurde der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 für die Analyse herangezogen. Die UE wurden anhand des MedDRA v25.0 nach SOK und PT klassifiziert und der Schweregrad wurde nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 5.0) eingestuft. Es wurden treatment-emergent adverse events (TEAE) ausgewertet [28]. Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 30 Tage darüber hinaus betrachtet. Im SAP waren a priori zusammenfassende Auswertungen u.a. der Anzahl und des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE bzw. TEAE vorgesehen, auch nach SOK und PT. Traten bei einem Patienten mehrere TEAEs der gleichen SOK bzw. PT auf, wurde das TEAE mit dem höchsten Schweregrad verwendet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde dargestellt. Für die Gesamtraten werden im Dossier folgende Kategorien dargestellt • Jegliche TEAE • TEAE nach CTCAE-Schweregrad • Schwerwiegende TEAE (SUE) • TEAE, die zum Therapieabbruch führten • TEAE mit Todesfolge • AESI nach Schweregrad Weitere Analysen • TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm • Schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm • TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv) • AESI <u>Umgang mit fehlenden Daten</u> Falls für ein UE kein Schweregrad angegeben wurde, wurde der schlimmste Fall (schwer) angenommen.
	Abkürzungen: AESI = UE von besonderem Interesse; CFR = Code of Federal Regulations; CRF = Case Report Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; d.h. = das heißt; ICH = International Council for Harmonisation; IHC = Immunhistochemie; ECHO/MUGA = Echokardiogramm/Multigated acquisition scan; iRR = Infusionsbedingte Reaktion; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; SAP = Statistischer Analyseplan; SMQ = Standardized MedDRA Queries; SOK = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit:

Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERIZON-BTC-01	Entfällt ^a	nein	ja	ja	ja	Entfällt ^a
^a Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie; eine zusammenfassende Bewertung ist nicht adäquat, da dieser Studientyp generell als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird. Abkürzungen: ITT = Intention-to-Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie. Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Die Erhebung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse erfolgte unverblindet. Die statistische Auswertung basierte auf dem SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und Zanidatamab erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren. Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie HERIZON-BTC-01 – Unerwünschte Ereignisse***Gesamtraten der TEAE***

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten TEAE aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Jegliche TEAE	61 (98,4)	78 (97,5)
CTCAE-Grad 1	6 (9,7)	9 (11,3)
CTCAE-Grad 2	15 (24,2)	19 (23,8)
CTCAE-Grad 3	36 (58,1)	44 (55,0)
Schwere TEAE (CTCAE $\geq$ Grad 3)	40 (64,5)	50 (62,5)
CTCAE-Grad 4	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche SUE	33 (53,2)	43 (53,8)
Jegliche TEAE, die zum Therapieabbruch führten	2 (3,2)	2 (2,5)
Jegliche TEAE, die zum Tod führten	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche AESI/ausgewählte UE	48 (77,4)	59 (73,8)
CTCAE-Grad 1/2	42 (67,7)	53 (66,3)
CTCAE-Grad 3	10 (16,1)	11 (13,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jegliche SAESI	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 1/2	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 3	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Abkürzungen: AESI = UE von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = Immunhistochemie; SAESI = schwerwiegende AESI; SAS = Safety-Analysis-Set; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: [22]		

In der Studie HERIZON-BTC-01 traten bis zum finalen Datenschnitt vom 28.07.2024 für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC bei 61 Patienten (98,4 %) mindestens 1 TEAE

auf. Schwere TEAE (CTCAE $\geq$ Grad 3) wurden bei 40 Patienten (64,5 %) dokumentiert. Bei 33 Patienten (53,2 %) traten SUE auf. TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten selten auf mit 2 Patienten (3,2 %). In der Kohorte 1 (IHC 3+) traten keine TEAE, die zum Tod führten, auf (siehe Tabelle 4-84).

TEAE nach SOK und PT, Inzidenz ≥ 10 %

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, TEAE ≥ 10 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (80,6)	63 (78,8)
Diarrhö	33 (53,2)	40 (50,0)
Abdominalschmerz	12 (19,4)	17 (21,3)
Übelkeit	13 (21,0)	14 (17,5)
Erbrechen	11 (17,7)	13 (16,3)
Schmerzen Oberbauch	7 (11,3)	7 (8,8)
Untersuchungen	31 (50,0)	38 (47,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 (24,2)	16 (20,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 (24,2)	16 (20,0)
Ejektionsfraktion vermindert	9 (14,5)	11 (13,8)
Vermindertes Gewicht	8 (12,9)	11 (13,8)
Bilirubin im Blut erhöht	8 (12,9)	10 (12,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (11,3)	7 (8,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (11,3)	7 (8,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (53,2)	37 (46,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (41,9)	33 (41,3)
Fieber	10 (16,1)	14 (17,5)
Ermüdung	9 (14,5)	11 (13,8)
Asthenie	6 (9,7)	8 (10,0)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (38,7)	32 (40,0)
Verminderter Appetit	10 (16,1)	13 (16,3)
Hypokaliämie	9 (14,5)	11 (13,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (40,3)	28 (35,0)
Infusions-bedingte Reaktionen	25 (40,3)	28 (35,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (32,3)	24 (30,0)
Anämie	16 (25,8)	19 (23,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	21 (33,9)	24 (30,0)
Juckreiz	10 (16,1)	11 (13,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (21,0)	20 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (29,0)	20 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (27,4)	19 (23,8)
Schwindel	7 (11,3)	7 (8,8)
Gefäßerkrankungen	16 (25,8)	17 (21,3)
Hypertonie	10 (16,1)	10 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (17,7)	13 (16,3)
Herzerkrankungen	9 (14,5)	9 (11,3)
Abkürzungen: = Immunhistochemie; PT = Preferred Terms; SAS = Safety-Analysis-Set; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: [22]		

Die TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 4-85 zugeordnet nach SOK und PT, zusammengefasst.

In der Gesamtschau traten in der Studie HERIZON-BTC-01 die meisten TEAE unter dem SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (80,6 %) auf, was konsistent mit den Symptomen der BTC ist. Andere SOK mit häufige dokumentierten TEAE umfassten Untersuchungen (50,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (53,2 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41,9 %) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (38,7 %). Ein Überblick aller häufig berichteten TEAEs nach SOK ist in Tabelle 4-85 dargestellt.

Das TEAE nach PT mit der höchsten Inzidenz war Diarrhö bei 33 Patienten (53,2 %). Diarrhö ist ein bekanntes und häufiges unerwünschtes Ereignis im Rahmen von Anti-HER2-Therapien, welches bei adäquatem Management in der klinischen Praxis in der Regel gut kontrollierbar ist [88, 89]. Eine Betrachtung des TEAE Diarrhö war als ein AESI / ausgewähltes UE prädefiniert und wird unter dem Unterpunkt UE von klinischem Interesse detailliert beschrieben (Tabelle 4-90). Weitere häufig berichtete TEAE nach PT umfassten Infusions-bedingte Reaktionen (40,3 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (24,2 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (24,2 %) und Anämie (25,8 %).

Die meisten TEAE waren von CTCAE-Grad 2 oder 3 (siehe Tabelle 4-84).

Schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3) in ≥ 5 % nach SOK und PT

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3) in ≥ 5 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (24,2)	20 (25,0)
Diarrhö	6 (9,7)	7 (8,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (19,4)	17 (21,3)
Cholestatische Gelbsucht	3 (4,8)	5 (6,3)
Gallengangverschluss	3 (4,8)	4 (5,0)
Untersuchungen	14 (22,6)	15 (18,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (8,1)	5 (6,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	4 (6,5)	4 (5,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (19,4)	14 (17,5)
Pneumonie	3 (4,8)	4 (5,0)
Sepsis	2 (3,2)	4 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (17,7)	13 (16,3)
Anämie	9 (14,5)	10 (12,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8,1)	8 (10,0)
Hypokaliämie	4 (6,5)	5 (6,3)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Gefäßerkrankungen	7 (11,3)	8 (10,0)
Hypertonie	6 (9,7)	6 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (8,1)	6 (7,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,6)	5 (6,3)
Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = Immunhistochemie; PT = Preferred Terms; SAS = Safety-Analysis-Set; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: [22]		

Schwere TEAE (CTCAE $\geq$ Grad 3) traten bei 40 Patienten (64,5 %) mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC auf (siehe Tabelle 4-84). Die meisten dieser TEAE wurden in der SOK Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 15 Patienten (24,2 %), Untersuchungen mit 14 Patienten (22,6 %) sowie Leber- und Gallenerkrankungen mit 12 Patienten (19,4 %) erfasst (siehe Tabelle 4-86). Die höchste Inzidenz für schwere TEAE nach PT wurden für Anämie für 9 Patienten (14,5 %) erfasst. Schwere TEAE nach PT Diarrhö traten bei 6 Patienten (9,7 %) auf. Weiterhin trat bei 6 Patienten (9,7 %) Hypertonie auf.

SUE in ≥ 5 % nach SOK und PT

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, SUE in ≥ 5 % nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (19,4)	17 (21,3)
Cholestatische Gelbsucht	3 (4,8)	5 (6,3)
Gallengangverschluss	3 (4,8)	4 (5,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	11 (17,7)	16 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (19,4)	14 (17,5)
Pneumonie	4 (6,5)	4 (5,0)
Sepsis	2 (3,2)	4 (5,0)
Abkürzungen: = Immunhistochemie; PT = Preferred Terms; SAS = Safety-Analysis-Set; SOK = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		
Quelle: [22]		

Schwerwiegende TEAE traten bei 33 Patienten (53,2 %) mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC auf (siehe Tabelle 4-84). Die meisten dieser TEAE wurden in der SOK Leber- und Gallenerkrankungen mit 12 Patienten (19,4 %), Gastrointestinale Erkrankungen mit 11 Patienten (17,7 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 12 Patienten (19,4 %) erfasst (siehe Tabelle 4-87). Schwerwiegende TEAE nach PT Pneumonie traten bei 4 Patienten (6,5 %) auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, UE die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Untersuchungen	1 (1,6)	1 (1,3)
Ejektionsfraktion reduziert	1 (1,6)	1 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (1,6)	1 (1,3)
Pneumonie	1 (1,6)	1 (1,3)
Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; PT = Preferred Terms; SAS = Safety-Analysis-Set; SOK = Systemorganklasse; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: [22]		

Für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC traten TEAE, die zum Therapieabbruch führten, selten auf mit 2 Patienten (3,2 %) (siehe Tabelle 4-84). Die TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT, sind in Tabelle 4-88 dargestellt.

UE, die zum Tod führten nach SOK und PT

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, UE die zum Tod führten nach SOK und PT aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 SOK PT	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Neoplasien benignen maligne und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (1,3)
Cholangiokarzinom	0 (0)	1 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (1,3)
Leberversagen	0 (0)	1 (1,3)
Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; PT = Preferred Terms; SAS = Safety-Analysis-Set; SOK = Systemorganklasse; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: [22]		

In der Studie HERIZON-BTC traten bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC keine TEAE, die zum Tod führten, auf (siehe Tabelle 4-89).

AESI und ausgewählte UE

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, AESI und ausgewählte UE aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, SAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 AESI / Ausgewählte UE CTCAE-Grad	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Infusionsbedingte Reaktionen^a	25 (40,3)	28 (35,0)
CTCAE-Grad 1	7 (11,3)	7 (8,8)
CTCAE-Grad 2	17 (27,4)	20 (25,0)
CTCAE-Grad 3	1 (1,6)	1 (1,3)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Potenzielle kardiale Ereignisse^{b,c}	9 (14,5)	11 (13,8)
CTCAE-Grad 1	0	0
CTCAE-Grad 2	6 (9,7)	8 (10,0)
CTCAE-Grad 3	3 (4,8)	3 (3,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestätigte kardiale Ereignisse^{a,d}	4 (6,5)	5 (6,3)
CTCAE-Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 2	1 (1,6)	2 (2,5)
CTCAE-Grad 3	3 (4,8)	3 (3,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten^{a,e}	1 (1,6)	1 (1,3)
CTCAE-Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 3	1 (1,6)	1 (1,3)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhö^b	33 (53,2)	40 (50,0)
CTCAE-Grad 1	12 (19,4)	16 (20,0)
CTCAE-Grad 2	15 (24,2)	17 (21,3)
CTCAE-Grad 3	6 (9,7)	7 (8,8)

Studie HERIZON-BTC-01 AESI / Ausgewählte UE CTCAE-Grad	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Embryo-fetale Toxizitäten^{b,f}	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 2	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 3	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
^a AESI ^b Ausgewähltes UE ^c Potenzielle kardiale Ereignisse sind definiert als treatment-emergent adverse events des Grades ≥ 2, die die allgemeine SMQ für Herzinsuffizienz oder ECHO- oder MUGA-Scan-Ergebnisse für eine Abnahme der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung erfüllen, wobei die LVEF < 50 % ist. ^d Bestätigte kardiale Ereignisse sind die Subgruppe potenzieller kardialer Ereignisse, die von Jazz klinisch überprüft wurden und bei denen festgestellt wurde, dass sie mit kardialen Ereignissen übereinstimmen, d. h. mit einer absoluten Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung und einem absoluten Wert < 50 % und/oder einer Herzinsuffizienz des Grades ≥ 2. ^e Nichtinfektiöse pulmonale Toxizitäten wurden unter Verwendung der breit angelegten SMQ für interstitielle Lungenerkrankungen identifiziert. ^f Definiert unter Verwendung des modifizierten SMQ für Schwangerschaft und Neugeborene, der den Unter-SMQ Stillbezogene Themen einschließlich der Exposition von Neugeborenen über die Muttermilch (SMQ) ausschließt. Abkürzungen: AESI = UE von besonderem Interesse; ECHO/MUGA = Echokardiogramm/Multigated acquisition scan; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IHC = Immunhistochemie; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SAS = Safety-Analysis-Set; SMQ = Standardized MedDRA Querie; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: [22]		

In Tabelle 4-90 sind die AESI / ausgewählte UE nach CTCAE-Grad dargestellt. Bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC traten infusionsbedingte Reaktionen bei 25 Patienten (40,3 %), bestätigte kardiale Ereignisse bei 4 Patienten (6,5 %) und nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten bei 1 Patienten (1,6 %). Keiner der AESI war vom CTCAE-Grad 4 oder 5.

Bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC traten potenzielle kardiale Ereignisse bei 9 Patienten (14,5 %), Diarrhö bei 33 Patienten (53,2 %) und Embryo-fetale Toxizitäten bei keinem Patienten auf. Keiner der ausgewählten UE war vom CTCAE-Grad 3 oder 4. Diarrhö trat überwiegend mit CTCAE-Grad 1 mit 12 Patienten (19,4 %) und CTCAE-Grad 2 mit 15 Patienten (24,2 %) auf.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Krankheits- subtyp	Intoleranz vor. Therapie	Anzahl Vorthérapien	Region	Geschlecht	Alter	Baseline ECOG-PS	Krankheits- stadium	Herkunft
Gesamtüberleben									
HERIZON-BTC-01	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Tumoransprechen									
HERIZON-BTC-01	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PFS									
HERIZON-BTC-01	•	•	•	•	•	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.									
Abkürzungen: BTC = Biliäres Karzinom; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, PFS = Progressionsfreies Überleben									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen, beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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 Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Kohorte 1 (IHC 3+) sowie ergänzend der Kohorte 1 zum finalen Datenschnitt vom 28.07.2024 dargestellt.

Einige Subgruppen bestanden aus weniger als 10 Patienten per Subgruppenkategorie pro Studienarm für die Wirksamkeitsendpunkte, sodass die Ergebnisse entsprechend dieser Vorlage nicht präsentiert werden.

Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	22 (66,7)	29 (70,7)
Zensiert	11 (33,3)	12 (29,3)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	7 (21,2)	7 (17,1)
Lost To Follow-up	1 (3,0)	1 (2,4)
Rücknahme der Einwilligung	3 (9,1)	4 (9,8)
Gesamt	33 (100)	41 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,73 (11,24; 33,41)	16,43 (9,07; 22,87)
Min, Max	3,6; 36,3	1,0; 36,3
25. Perzentile	10,17 (6,08; 16,43)	7,06 (5,32; 10,22)
75. Perzentile	35,06 (22,87; NE)	33,41 (18,73; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	97,6 (83,9; 99,7)
6 Monate	93,8 (77,3; 98,4)	84,8 (69,2; 92,9)
9 Monate	78,1 (59,5; 88,9)	69,4 (52,4; 81,3)
12 Monate	68,8 (49,7; 81,8)	56,5 (39,7; 70,3)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	18,00 (3,6; 36,3)	12,94 (1,0; 36,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; Max = Maximum; Min = Minimum; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: iCCA, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=17	Kohorte 1 N=23
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	13 (76,5)	17 (73,9)
Zensiert	4 (23,5)	6 (26,1)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	2 (11,8)	2 (8,7)
Lost To Follow-up	1 (5,9)	1 (4,3)
Rücknahme der Einwilligung	1 (5,9)	3 (13,0)
Gesamt	17 (100)	23 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	19,15 (7,52; 23,49)	15,70 (4,76; 23,23)
Min, Max	2,0; 33,3	1,0; 33,3
25. Perzentile	10,35 (2,00; 18,07)	4,76 (0,99; 15,54)
75. Perzentile	23,49 (19,15; NE)	23,23 (18,07; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	94,1 (65,0; 99,1)	86,7 (64,3; 95,5)
6 Monate	82,4 (54,7; 93,9)	72,3 (48,3; 86,5)
9 Monate	76,5 (48,8; 90,4)	67,5 (43,5; 83,0)
12 Monate	70,6 (43,1; 86,6)	62,6 (38,9; 79,3)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,99 (2,0; 33,3)	13,90 (1,0; 33,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; iCCA = Intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Krankheitssubtyp: eCCA, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=12	Kohorte 1 N=16
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	10 (83,3)	14 (87,5)
Zensiert	2 (16,7)	2 (12,5)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	1 (8,3)	1 (6,3)
Lost To Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	1 (8,3)	1 (6,3)
Gesamt	12 (100)	16 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	10,87 (8,54; 26,55)	10,87 (5,22; 18,07)
Min, Max	1,3; 38,1	1,3; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	9,66 (2,46; 10,87)	8,54 (2,46; 10,61)
75. Perzentile (95 %-KI)	26,55 (10,61; NE)	18,46 (10,87; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	90,9 (50,8; 98,7)	93,3 (61,3; 99,0)
6 Monate	90,9 (50,8; 98,7)	80,0 (50,0; 93,1)
9 Monate	81,8 (44,7; 95,1)	73,3 (43,6; 89,1)
12 Monate	45,5 (16,7; 70,7)	46,7 (21,2; 68,7)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	10,74 (1,3; 38,1)	10,74 (1,3; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; eCCA = Extrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=58	Kohorte 1 N=72
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	43 (74,1)	55 (76,4)
Zensiert	15 (25,9)	17 (23,6)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	9 (15,5)	9 (12,5)
Lost To Follow-up	2 (3,4)	2 (2,8)
Rücknahme der Einwilligung	4 (6,9)	6 (8,3)
Gesamt	58 (100)	72 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,07 (12,22; 22,87)	15,70 (10,61; 18,66)
Min, Max	2,0; 38,1	1,0; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	10,35 (6,21; 12,22)	7,52 (4,70; 10,35)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (20,99; NE)	24,64 (18,73; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	96,6 (86,9; 99,1)	93,0 (84,0; 97,0)
6 Monate	89,5 (78,2; 95,2)	78,5 (66,9; 86,5)
9 Monate	79,0 (66,0; 87,5)	69,8 (57,5; 79,2)
12 Monate	65,0 (51,1; 75,8)	56,7 (44,2; 67,4)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,41 (2,0; 38,1)	13,13 (1,0; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung: <2, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=37	Kohorte 1 N=47
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	27 (73,0)	35 (74,5)
Zensiert	10 (27,0)	12 (25,5)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	6 (16,2)	6 (12,8)
Lost To Follow-up	1 (2,7)	1 (2,1)
Rücknahme der Einwilligung	3 (8,1)	5 (10,6)
Gesamt	37 (100)	47 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,00 (11,01; 24,64)	15,54 (9,07; 20,17)
Min, Max	1,3; 35,2	1,0; 35,2
25. Perzentile (95 %-KI)	8,54 (4,53; 13,44)	6,11 (4,37; 10,22)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (22,87; NE)	25,76 (18,00; 35,06)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	94,4 (79,6; 98,6)	89,1 (75,8; 95,3)
6 Monate	83,0 (66,0; 92,0)	77,4 (62,0; 87,2)
9 Monate	74,4 (56,6; 85,8)	68,0 (52,0; 79,7)
12 Monate	65,8 (47,7; 78,9)	56,3 (40,3; 69,5)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,39 (1,3; 35,2)	12,22 (1,0; 35,2)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung: ≥ 2 , aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=25	Kohorte 1 N=33
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	18 (72,0)	25 (75,8)
Zensiert	7 (28,0)	8 (24,2)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	4 (16,0)	4 (12,1)
Lost To Follow-up	1 (4,0)	1 (3,0)
Rücknahme der Einwilligung	2 (8,0)	3 (9,1)
Gesamt	25 (100)	33 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,37 (10,61; 23,23)	15,69 (9,33; 19,15)
Min, Max	6,2; 38,1	1,7; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	10,38 (6,21; 18,07)	8,23 (3,88; 10,61)
75. Perzentile (95 %-KI)	36,30 (18,66; NE)	23,23 (18,07; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	100 (100; 100)
6 Monate	100 (100; 100)	84,4 (66,5; 93,2)
9 Monate	84,0 (62,8; 93,7)	71,9 (52,9; 84,3)
12 Monate	64,0 (42,2; 79,4)	56,3 (37,6; 71,3)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,99 (6,2; 38,1)	13,31 (1,7; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Nordamerika, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=15	Kohorte 1 N=18
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	12 (80,0)	15 (83,3)
Zensiert	3 (20,0)	3 (16,7)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	2 (13,3)	2 (11,1)
Lost To Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	1 (6,7)	1 (5,6)
Gesamt	15 (100)	18 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	12,22 (5,32; 26,55)	11,55 (5,32; 23,49)
Min, Max	2,0; 38,1	1,0; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	6,08 (2,00; 10,87)	5,32 (0,99; 7,52)
75. Perzentile (95 %-KI)	26,55 (12,22; NE)	26,55 (12,22; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	86,7 (56,4; 96,5)	83,3 (56,8; 94,3)
6 Monate	80,0 (50,0; 93,1)	72,2 (45,6; 87,4)
9 Monate	60,0 (31,8; 79,7)	55,6 (30,5; 74,8)
12 Monate	53,3 (26,3; 74,4)	50,0 (25,9; 70,1)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	12,22 (2,0; 38,1)	11,55 (1,0; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=36	Kohorte 1 N=50
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	27 (75,0)	38 (76,0)
Zensiert	9 (25,0)	12 (24,0)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	4 (11,1)	4 (8,0)
Lost To Follow-up	1 (2,8)	1 (2,0)
Rücknahme der Einwilligung	4 (11,1)	7 (14,0)
Gesamt	36 (100)	50 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,00 (10,61; 20,17)	13,44 (9,66; 18,46)
Min, Max	1,3; 36,3	1,0; 36,3
25. Perzentile (95 %-KI)	10,35 (6,21; 15,70)	8,08 (4,70; 10,22)
75. Perzentile (95 %-KI)	24,64 (18,66; NE)	20,17 (18,00; 35,06)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	98,0 (86,6; 99,7)
6 Monate	91,2 (75,1; 97,1)	80,2 (65,4; 89,2)
9 Monate	82,4 (64,9; 91,7)	71,3 (55,7; 82,2)
12 Monate	64,7 (46,3; 78,2)	53,5 (38,0; 66,7)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	15,28 (1,3; 36,3)	10,92 (1,0; 36,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Region: Andere, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=11	Kohorte 1 N=12
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	6 (54,5)	7 (58,3)
Zensiert	5 (45,5)	5 (41,7)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	4 (36,4)	4 (33,3)
Lost To Follow-up	1 (9,1)	1 (8,3)
Rücknahme der Einwilligung	0	0
Gesamt	11 (100)	12 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	33,41 (11,01; NE)	23,23 (8,38; NE)
Min; Max	8,4; 35,2	1,4; 35,2
25. Perzentile (95 %-KI)	18,07 (8,38; 33,41)	14,54 (1,38; 23,23)
75. Perzentile (95 %-KI)	NE (23,23; NE)	33,41 (23,23; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	91,7 (53,9; 98,8)
6 Monate	100 (100; 100)	91,7 (53,9; 98,8)
9 Monate	90,9 (50,8; 98,7)	83,3 (48,2; 95,6)
12 Monate	81,8 (44,7; 95,1)	75,0 (40,8; 91,2)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	23,23 (8,4; 35,2)	22,11 (1,4; 35,2)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=34	Kohorte 1 N=45
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	25 (73,5)	35 (77,8)
Zensiert	9 (26,5)	10 (22,2)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	5 (14,7)	5 (11,1)
Lost To Follow-up	2 (5,9)	2 (4,4)
Rücknahme der Einwilligung	2 (5,9)	3 (6,7)
Gesamt	34 (100)	45 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	16,43 (10,61; 25,76)	12,22 (10,22; 18,07)
Min; Max	2,5; 36,3	1,0; 36,3
25. Perzentile (95 %-KI)	10,35 (5,32; 11,24)	7,52 (4,53; 10,35)
75. Perzentile (95 %-KI)	35,06 (19,15; NE)	25,76 (18,00; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	97,1 (80,9; 99,6)	93,3 (80,6; 97,8)
6 Monate	88,2 (71,6; 95,4)	79,6 (64,5; 88,8)
9 Monate	82,4 (64,9; 91,7)	72,8 (57,1; 83,5)
12 Monate	58,8 (40,6; 73,2)	50,1 (34,6; 63,6)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	13,67 (2,5; 36,3)	11,24 (1,0; 36,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=28	Kohorte 1 N=35
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	20 (71,4)	25 (71,4)
Zensiert	8 (28,6)	10 (28,6)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	5 (17,9)	5 (14,3)
Lost To Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (10,7)	5 (14,3)
Gesamt	28 (100)	35 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,73 (12,58; 24,64)	18,07 (8,38; 23,23)
Min; Max	1,3; 38,1	1,3; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	8,54 (4,76; 18,07)	6,21 (3,09; 13,31)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (20,99; NE)	24,64 (18,73; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	96,3 (76,5; 99,5)	94,0 (78,2; 98,5)
6 Monate	92,4 (73,0; 98,1)	81,3 (62,9; 91,1)
9 Monate	73,2 (51,8; 86,2)	65,0 (45,7; 78,9)
12 Monate	73,2 (51,8; 86,2)	65,0 (45,7; 78,9)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	18,37 (1,3; 38,1)	15,70 (1,3; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	22 (66,7)	29 (70,7)
Zensiert	11 (33,3)	12 (29,3)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	7 (21,2)	7 (17,1)
Lost To Follow-up	2 (6,1)	2 (4,9)
Rücknahme der Einwilligung	2 (6,1)	3 (7,3)
Gesamt	33 (100)	41 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,66 (12,58; 25,76)	18,07 (10,38; 19,15)
Min; Max	1,3; 35,2	1,0; 35,2
25. Perzentile (95 %-KI)	10,81 (4,76; 18,00)	8,54 (4,37; 12,58)
75. Perzentile (95 %-KI)	NE (19,15; NE)	25,76 (18,66; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	92,6 (78,8; 97,6)
6 Monate	87,5 (70,0; 95,1)	79,8 (63,5; 89,3)
9 Monate	81,3 (62,9; 91,1)	74,6 (57,9; 85,5)
12 Monate	71,9 (52,9; 84,3)	64,3 (47,3; 77,1)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	18,07 (1,3; 35,2)	15,70 (1,0; 35,2)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=29	Kohorte 1 N=39
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	23 (79,3)	31 (79,5)
Zensiert	6 (20,7)	8 (20,5)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	3 (10,3)	3 (7,7)
Lost To Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (10,3)	5 (12,8)
Gesamt	29 (100)	39 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	16,39 (9,66; 23,23)	11,01 (7,52; 20,17)
Min; Max	2,0; 38,1	1,9; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	9,33 (6,08; 11,01)	6,21 (3,88; 9,66)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (20,17; NE)	23,23 (13,44; 36,30)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	93,1 (75,1; 98,2)	94,7 (80,6; 98,7)
6 Monate	93,1 (75,1; 98,2)	80,9 (64,0; 90,4)
9 Monate	75,2 (54,9; 87,3)	64,1 (46,3; 77,4)
12 Monate	57,3 (37,2; 73,1)	47,4 (30,6; 62,5)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	13,44 (2,0; 38,1)	10,61 (1,9; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Alter < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=61	Kohorte 1 N=78
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	44 (72,1)	58 (74,4)
Zensiert	17 (27,9)	20 (25,6)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	10 (16,4)	10 (12,8)
Lost To Follow-up	2 (3,3)	2 (2,6)
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,2)	8 (10,3)
Gesamt	61 (100)	78 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,07 (12,58; 23,23)	15,70 (10,38; 18,66)
Min; Max	1,3; 38,1	1,0; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	9,66 (6,11; 12,58)	7,06 (4,70; 9,66)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (23,23; NE)	25,76 (19,15; 36,30)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	96,7 (87,3; 99,2)	93,5 (85,0; 97,2)
6 Monate	89,9 (78,9; 95,3)	79,8 (68,7; 87,3)
9 Monate	78,0 (65,2; 86,6)	68,8 (56,8; 78,0)
12 Monate	66,1 (52,6; 76,7)	57,8 (45,6; 68,1)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,43 (1,3; 38,1)	13,13 (1,0; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Performance-Status, Baseline ECOG-PS: 0, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=20	Kohorte 1 N=22
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	14 (70,0)	16 (72,7)
Zensiert	6 (30,0)	6 (27,3)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	4 (20,0)	4 (18,2)
Lost To Follow-up	1 (5,0)	1 (4,5)
Rücknahme der Einwilligung	1 (5,0)	1 (4,5)
Gesamt	20 (100)	22 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	16,39 (6,21; NE)	14,85 (7,52; 23,23)
Min; Max	4,5; 38,1	4,5; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	6,87 (4,53; 10,87)	7,52 (4,53; 10,87)
75. Perzentile (95 %-KI)	38,14 (18,07; NE)	38,14 (16,39; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	100 (100; 100)
6 Monate	90,0 (65,6; 97,4)	90,9 (68,3; 97,6)
9 Monate	60,0 (35,7; 77,6)	63,6 (40,3; 79,9)
12 Monate	55,0 (31,3; 73,5)	54,5 (32,1; 72,4)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	15,15 (4,5; 38,1)	13,60 (4,5; 38,1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Performance-Status, Baseline ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=42	Kohorte 1 N=58
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	31 (73,8)	44 (75,9)
Zensiert	11 (26,2)	14 (24,1)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	6 (14,3)	6 (10,3)
Lost To Follow-up	1 (2,4)	1 (1,7)
Rücknahme der Einwilligung	4 (9,5)	7 (12,1)
Gesamt	42 (100)	58 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,66 (12,58; 23,49)	15,54 (10,38; 18,66)
Min; Max	1,3; 36,3	1,0; 36,3
25. Perzentile (95 %-KI)	11,01 (8,54; 15,70)	7,06 (3,88; 10,38)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (20,99; NE)	24,64 (18,66; 35,06)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	95,1 (81,9; 98,8)	91,2 (80,0; 96,2)
6 Monate	90,1 (75,8; 96,2)	76,0 (62,3; 85,3)
9 Monate	87,6 (72,8; 94,6)	72,2 (58,2; 82,2)
12 Monate	70,1 (53,4; 81,8)	57,0 (42,7; 69,0)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	17,22 (1,3; 36,3)	12,40 (1,0; 36,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Stadium, Stadium IV, IVA, IVB zu Baseline, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=54	Kohorte 1 N=71
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	40 (74,1)	54 (76,1)
Zensiert	14 (25,9)	17 (23,9)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	8 (14,8)	8 (11,3)
Lost To Follow-up	1 (1,9)	1 (1,4)
Rücknahme der Einwilligung	5 (9,3)	8 (11,3)
Gesamt	54 (100)	71 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,07 (12,22; 22,87)	15,54 (10,38; 18,46)
Min; Max	1,3; 38,1	1,0; 38,1
25. Perzentile (95 %-KI)	10,38 (6,08; 12,22)	6,21 (4,70; 10,35)
75. Perzentile (95 %-KI)	33,41 (20,99; NE)	23,49 (18,66; 36,30)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	96,2 (85,7; 99,0)	92,8 (83,6; 96,9)
6 Monate	88,5 (76,2; 94,7)	79,2 (67,3; 87,1)
9 Monate	80,8 (67,3; 89,2)	71,5 (59,1; 80,8)
12 Monate	65,4 (50,9; 76,6)	56,3 (43,6; 67,3)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,41 (1,3; 38,1)	12,58 (1,0; 38,1)
^a Gesamt mortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=38	Kohorte 1 N=52
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	27 (71,1)	38 (73,1)
Zensiert	11 (28,9)	14 (26,9)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	6 (15,8)	6 (11,5)
Lost To Follow-up	1 (2,6)	1 (1,9)
Rücknahme der Einwilligung	4 (10,5)	7 (13,5)
Gesamt	38 (100)	52 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18,07 (11,24; 22,87)	15,70 (10,22; 18,66)
Min; Max	1,3; 36,3	1,0; 36,3
25. Perzentile (95 %-KI)	10,37 (6,21; 15,70)	8,08 (4,70; 10,35)
75. Perzentile (95 %-KI)	35,06 (18,73; NE)	22,87 (18,07; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	100 (100; 100)	98,1 (87,1; 99,7)
6 Monate	91,7 (76,3; 97,2)	81,1 (66,7; 89,7)
9 Monate	83,3 (66,6; 92,1)	72,5 (57,4; 83,0)
12 Monate	66,7 (48,8; 79,5)	55,5 (40,2; 68,3)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	16,05 (1,3; 36,3)	12,09 (1,0; 36,3)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht-asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=24	Kohorte 1 N=28
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse ^a	18 (75.0)	22 (78.6)
Zensiert	6 (25.0)	6 (21.4)
Tod nach dem Datenschnitt	0	0
Lebend zum Datenschnitt	4 (16.7)	4 (14.3)
Lost To Follow-up	1 (4.2)	1 (3.6)
Rücknahme der Einwilligung	1 (4.2)	1 (3.6)
Gesamt	24 (100)	28 (100)
OS (Monate) ^b		
Median (95 %-KI)	18.07 (8.38, 26.55)	14.06 (7.52, 23.49)
Min; Max	2.0, 38.1	1.0, 38.1
25. Perzentile (95 %-KI)	7.95 (2.00, 12.22)	6.09 (1.38, 11.01)
75. Perzentile (95 %-KI)	33.41 (20.99, NE)	33.41 (18.07, NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^c		
3 Monate	91.7 (70.6, 97.8)	85.7 (66.3, 94.4)
6 Monate	87.5 (66.1, 95.8)	78.6 (58.4, 89.8)
9 Monate	70.8 (48.4, 84.9)	64.3 (43.8, 78.9)
12 Monate	62.5 (40.3, 78.4)	57.1 (37.1, 72.9)
Dauer des OS-Follow-up		
Median (Min; Max)	17.53 (2.0, 38.1)	14.06 (1.0, 38.1)
^a Gesamtmortalität ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben Quellen: [22]		

Subgruppenanalysen zum Endpunkt cORR

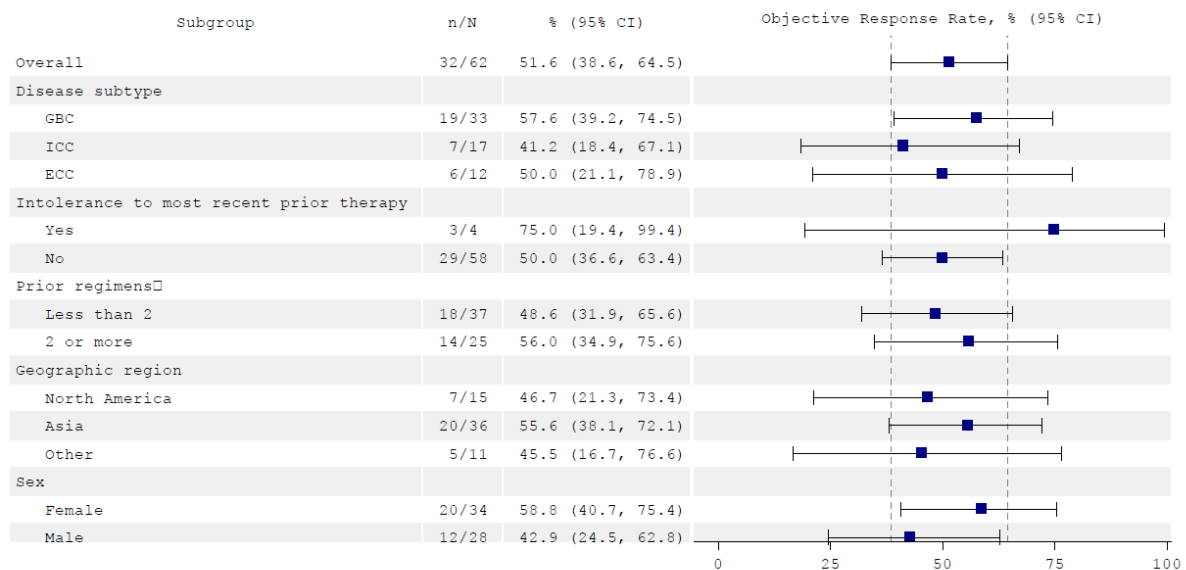


Abbildung 4-16: Forest Plot (Teil 1) zum Endpunkt cORR per ICR nach Subgruppe (EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Abkürzungen: cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; EAS = Efficacy-Analysis-Set;

ECC = Extrahepatisches Cholangiokarzinom; GBC = Gallenblasenkarzinom, ICC = Intrahepatisches Cholangiokarzinom; IHC = Immunhistochemie; ICR = Unabhängiges zentrales Review

Quelle: [22]

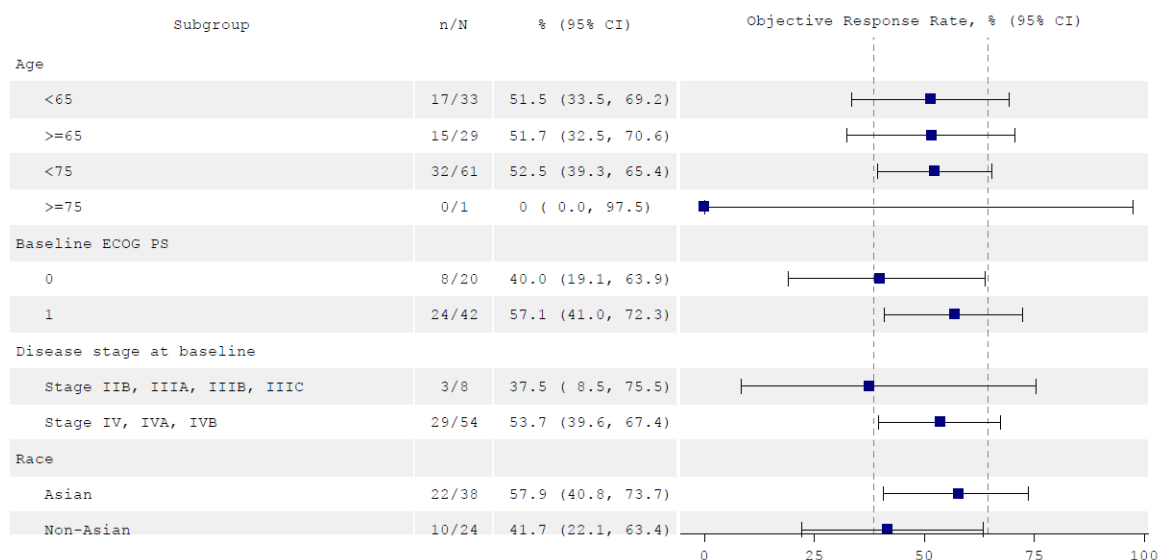


Abbildung 4-17: Forest Plot (Teil 2) zum Endpunkt cORR per ICR nach Subgruppe (EAS, Kohorte 1 (IHC 3+))

Abkürzungen: cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; EAC = Efficacy-Analysis-Set;

IHC = Immunhistochemie; ICR = Unabhängiges zentrales Review

Quelle: [22]

Subgruppenanalysen zum Endpunkt DOR

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Subtyp:
Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 19 ^a	Kohorte 1 N = 19 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	14 (73,7)	14 (73,7)
Radiologische Progression	12 (63,2)	12 (63,2)
Tod	2 (10,5)	2 (10,5)
Zensiert	5 (26,3)	5 (26,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0 0	0 0
Rücknahme der Einwilligung	2 (10,5) 2	2 (10,5)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	2 (10,5)	2 (10,5)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (5,3)	1 (5,3)
Gesamt	19 (100)	19 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	12,91 (3,91; 23,98)	12,91 (3,91; 23,98)
Min; Max	3,3; 29,6	3,3; 29,6
25. Perzentile	3,91 (3,29; 11,24)	3,91 (3,29; 11,24)
75. Perzentile	23,98 (12,91; NE)	23,98 (12,91; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	89,47 (64,08; 97,26)	89,47 (64,08; 97,26)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	18 (94,7)	18 (94,7)
95 %-KI ^e	(74,0; 99,9)	(74,0; 99,9)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt DOR Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 29 ^a	Kohorte 1 N = 30 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	16 (55,2)	16 (53,3)
Radiologische Progression	15 (51,7)	15 (50,0)
Tod	1 (3,4)	1 (3,3)
Zensiert	13 (44,8)	14 (46,7)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	4 (13,8)	4 (13,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	7 (24,1)	8 (26,7)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (6,9)	2 (6,7)
Gesamt	29 (100)	30 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	12,91 (7,39; 23,98)	12,91 (7,39; 23,98)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	5,95 (3,68; 12,22)	5,95 (3,68; 12,22)
75. Perzentile	23,98 (14,92; NE)	23,98 (14,92; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	96,00 (74,84; 99,43)	96,15 (75,69; 99,45)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	25 (86,2)	26 (86,7)
95 %-KI ^e	(68,3; 96,1)	(69,3; 96,2)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, < 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 18 ^a	Kohorte 1 N = 18 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	11 (61,1)	11 (61,1)
Radiologische Progression	9 (50,0)	9 (50,0)
Tod	2 (11,1)	2 (11,1)
Zensiert	7 (38,9)	7 (38,9)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (16,7)	3 (16,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	4 (22,2)	4 (22,2)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	0	0
Gesamt	18 (100)	18 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	14,92 (3,91; 29,63)	14,92 (3,91; 29,63)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	4,40 (3,29; 12,91)	4,40 (3,29; 12,91)
75. Perzentile	29,63 (12,91; NE)	29,63 (12,91; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	94,12 (65,02; 99,15)	94,12 (65,02; 99,15)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	16 (88,9)	16 (88,9)
95 %-KI ^e	(65,3; 98,6)	(65,3; 98,6)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, ≥ 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 14 ^a	Kohorte 1 N = 15 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	7 (50,0)	7 (46,7)
Radiologische Progression	7 (50,0)	7 (46,7)
Tod	0	0
Zensiert	7 (50,0)	8 (53,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (14,3)	2 (13,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (21,4)	4 (26,7)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (14,3)	2 (13,3)
Gesamt	14 (100)	15 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	20,57 (5,55; NE)	20,57 (5,55; NE)
Min; Max	1,9; 25,8	1,9; 25,8
25. Perzentile	5,95 (3,68; 20,57)	6,67 (3,68; 20,57)
75. Perzentile	23,98 (12,22; NE)	23,98 (12,22; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	90,91 (50,81; 98,67)	91,67 (53,90; 98,78)
Patienten mit DOR ≥ 16 Wochen		
n (%)	11 (78,6)	12 (80,0)
95 %-KI ^e	(49,2; 95,3)	(51,9; 95,7)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Anzahl Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 20 ^a	Kohorte 1 N = 21 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	11 (55,0)	11 (52,4)
Radiologische Progression	9 (45,0)	9 (42,9)
Tod	2 (10,0)	2 (9,5)
Zensiert	9 (45,0)	10 (47,6)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (10,0)	2 (9,5)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	5 (25,0)	6 (28,6)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (10,0)	2 (9,5)
Gesamt	20 (100)	21 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	9,31 (3,91; NE)	11,24 (3,91; NE)
Min; Max	1,5; 29,6	1,5; 29,6
25. Perzentile	4,16 (3,68; 7,39)	4,40 (3,68; 7,39)
75. Perzentile	29,63 (7,39; NE)	29,63 (11,24; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	93,75 (63,23; 99,10)	94,12 (65,02; 99,15)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	16 (80,0)	17 (81,0)
95 %-KI ^e	(56,3; 94,3)	(58,1; 94,6)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 20 ^a	Kohorte 1 N = 21 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	13 (65,0)	13 (61,9)
Radiologische Progression	11 (55,0)	11 (52,4)
Tod	2 (10,0)	2 (9,5)
Zensiert	7 (35,0)	8 (38,1)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (15,0)	3 (14,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (15,0)	4 (19,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (5,0)	1 (4,8)
Gesamt	20 (100)	21 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	9,31 (3,84; 23,98)	11,24 (3,84; 23,98)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	4,70 (3,29; 7,39)	5,55 (3,29; 7,39)
75. Perzentile	23,98 (7,39; NE)	23,98 (11,24; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	87,50 (58,60; 96,72)	88,24 (60,60; 96,92)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	15 (75,0)	16 (76,2)
95 %-KI ^e	(50,9; 91,3)	(52,8; 91,8)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens, EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 20 ^a	Kohorte 1 N = 21 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	13 (65,0)	13 (61,9)
Radiologische Progression	11 (55,0)	11 (52,4)
Tod	2 (10,0)	2 (9,5)
Zensiert	7 (35,0)	8 (38,1)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (15,0)	3 (14,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (15,0)	4 (19,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (5,0)	1 (4,8)
Gesamt	20 (100)	21 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	9,31 (3,84; 23,98)	11,24 (3,84; 23,98)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	4,70 (3,29; 7,39)	5,55 (3,29; 7,39)
75. Perzentile	23,98 (7,39; NE)	23,98 (11,24; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	87,50 (58,60; 96,72)	88,24 (60,60; 96,92)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	15 (75,0)	16 (76,2)
95 %-KI ^e	(50,9; 91,3)	(52,8; 91,8)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 12 ^a	Kohorte 1 N = 12 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	5 (41,7)	5 (41,7)
Radiologische Progression	5 (41,7)	5 (41,7)
Tod	0	0
Zensiert	7 (58,3)	7 (58,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (16,7)	2 (16,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	4 (33,3)	4 (33,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (8,3)	1 (8,3)
Gesamt	12 (100)	12 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	20,57 (4,40; NE)	20,57 (4,40; NE)
Min; Max	3,9; 26,0	3,9; 26,0
25. Perzentile	12,22 (3,91; 20,57)	12,22 (3,91; 20,57)
75. Perzentile	NE (14,92; NE)	NE (14,92; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	100 (100; 100)	100 (100; 100)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	12 (100)	12 (100)
95 %-KI ^e	(73,5; 100)	(73,5; 100)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 17 ^a	Kohorte 1 N = 18 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	8 (47,1)	8 (44,4)
Radiologische Progression	8 (47,1)	8 (44,4)
Tod	0	0
Zensiert	9 (52,9)	10 (55,6)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (17,6)	3 (16,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	5 (29,4)	6 (33,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (5,9)	1 (5,6)
Gesamt	17 (100)	18 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	12,91 (4,40; NE)	12,91 (5,55; NE)
Min; Max	1,9; 29,8	1,9; 29,8
25. Perzentile	5,55 (3,71; 12,91)	6,47 (3,71; 12,91)
75. Perzentile	NE (12,91; NE)	NE (12,91; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	100 (100; 100)	100 (100; 100)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	15 (88,2)	16 (88,9)
95 %-KI ^e	(63,6; 98,5)	(65,3; 98,6)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 15 ^a	Kohorte 1 N = 15 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	10 (66,7)	10 (66,7)
Radiologische Progression	8 (53,3)	8 (53,3)
Tod	2 (13,3)	2 (13,3)
Zensiert	5 (33,3)	5 (33,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (13,3)	2 (13,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	2 (13,3)	2 (13,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	1 (6,7)	1 (6,7)
Gesamt	15 (100)	15 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	14,92 (3,84; NE)	14,92 (3,84; NE)
Min; Max	1,5; 29,6	1,5; 29,6
25. Perzentile	5,95 (3,29; 14,92)	5,95 (3,29; 14,92)
75. Perzentile	29,63 (12,22; NE)	29,63 (12,22; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	84,62 (51,22; 95,91)	84,62 (51,22; 95,91)
Patienten mit DOR ≥ 16 Wochen		
n (%)	12 (80,0)	12 (80,0)
95 %-KI ^e	(51,9; 95,7)	(51,9; 95,7)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Alter: < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 32 ^a	Kohorte 1 N = 33 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	18 (56,3)	18 (54,5)
Radiologische Progression	16 (50,0)	16 (48,5)
Tod	2 (6,3)	2 (6,1)
Zensiert	14 (43,8)	15 (45,5)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	5 (15,6)	5 (15,2)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	7 (21,9)	8 (24,2)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (6,3)	2 (6,1)
Gesamt	32 (100)	33 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	14,92 (7,39; 23,98)	14,92 (7,39; 23,98)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	5,75 (3,68; 12,22)	5,95 (3,71; 12,22)
75. Perzentile	29,63 (20,57; NE)	29,63 (20,57; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	92,86 (74,35; 98,16)	93,10 (75,14; 98,23)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	27 (84,4)	28 (84,8)
95 %-KI ^e	(67,2; 94,7)	(68,1; 94,9)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 24 ^a	Kohorte 1 N = 25 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	12 (50,0)	12 (48,0)
Radiologische Progression	10 (41,7)	10 (40,0)
Tod	2 (8,3)	2 (8,0)
Zensiert	12 (50,0)	13 (52,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	5 (20,8)	5 (20,0)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	5 (20,8)	6 (24,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (8,3)	2 (8,0)
Gesamt	24 (100)	25 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	20,73 (5,95; NE)	20,73 (7,39; NE)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	6,67 (3,68; 14,92)	7,39 (3,68; 14,92)
75. Perzentile	29,63 (20,73; NE)	29,63 (20,73; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	95,00 (69,47; 99,28)	95,24 (70,72; 99,32)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	20 (83,3)	21 (84,0)
95 %-KI ^e	(62,6; 95,3)	(63,9; 95,5)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium zu Baseline, Stadien IV, IVA, IVB, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 29 ^a	Kohorte 1 N = 30 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	18 (62,1)	18 (60,0)
Radiologische Progression	16 (55,2)	16 (53,3)
Tod	2 (6,9)	2 (6,7)
Zensiert	11 (37,9)	12 (40,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (10,3)	3 (10,0)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	6 (20,7)	7 (23,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (6,9)	2 (6,7)
Gesamt	29 (100)	30 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	12,91 (5,95; 20,73)	12,91 (5,95; 20,73)
Min; Max	1,5; 29,8	1,5; 29,8
25. Perzentile	5,55 (3,29; 11,24)	5,55 (3,68; 11,24)
75. Perzentile	23,98 (14,92; NE)	23,98 (14,92; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	92,00 (71,64; 97,94)	92,31 (72,60; 98,02)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	24 (82,8)	25 (83,3)
95 %-KI ^e	(64,2; 94,2)	(65,3; 94,4)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 22 ^a	Kohorte 1 N = 23 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	11 (50,0)	11 (47,8)
Radiologische Progression	9 (40,9)	9 (39,1)
Tod	2 (9,1)	2 (8,7)
Zensiert	11 (50,0)	12 (52,2)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (13,6)	3 (13,0)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	6 (27,3)	7 (30,4)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	2 (9,1)	2 (8,7)
Gesamt	22 (100)	23 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	11,24 (4,40; NE)	20,73 (4,40; NE)
Min; Max	1,5; 29,6	1,5; 29,6
25. Perzentile	4,40 (3,68; 7,39)	4,40 (3,68; 11,24)
75. Perzentile	29,63 (11,24; NE)	29,63 (20,73; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	94,44 (66,64; 99,20)	94,74 (68,12; 99,24)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	18 (81,8)	19 (82,6)
95 %-KI ^e	(59,7; 94,8)	(61,2; 95,0)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt DOR, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N = 10 ^a	Kohorte 1 N = 10 ^a
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	7 (70,0)	7 (70,0)
Radiologische Progression	7 (70,0)	7 (70,0)
Tod	0	0
Zensiert	3 (30,0)	3 (30,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (20,0)	2 (20,0)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	1 (10,0)	1 (10,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^b	0	0
Gesamt	10 (100)	10 (100)
Dauer des Ansprechens (Monate) ^c		
Median (95 %-KI)	14,92 (3,29; NE)	14,92 (3,29; NE)
Min; Max	3,3; 29,8	3,3; 29,8
25. Perzentile	12,22 (3,29; 14,92)	12,22 (3,29; 14,92)
75. Perzentile	23,98 (12,91; NE)	23,98 (12,91; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 (95 %-KI) ^d	90,00 (47,30; 98,53)	90,00 (47,30; 98,53)
Patienten mit DOR ≥16 Wochen		
n (%)	9 (90,0)	9 (90,0)
95 %-KI ^e	(55,5; 99,7)	(55,5; 99,7)
^a Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR. ^b ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^c Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^d KI basierend auf der Greenwood-Methode. ^e KI = Clopper-Pearson exaktes, binomiales Konfidenzintervall Abkürzungen: DOR = Dauer des Ansprechens EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PR = Partielles Ansprechen Quellen: [22]		

PFS

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp:
Gallenblasenkarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	27 (81,8)	35 (85,4)
Radiografische Progression	25 (75,8)	32 (78,0)
Tod	2 (6,1)	3 (7,3)
Zensiert	6 (18,2)	6 (14,6)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (6,1)	2 (4,9)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	2 (6,1)	2 (4,9)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens	2 (6,1)	2 (4,9)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	33 (100)	41 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,03 (5,03; 13,21)	5,49 (3,48; 7,29)
Min, Max	1,5; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	3,48 (1,71; 5,39)	1,94 (1,68; 3,75)
75. Perzentile	16,53 (7,56; NE)	13,21 (7,03; 25,72)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	78,5 (60,0; 89,1)	72,9 (56,4; 84,0)
6 Monate	53,4 (34,9; 68,7)	45,2 (29,5; 59,7)
9 Monate	37,7 (21,4; 53,9)	30,2 (16,9; 44,6)
12 Monate	34,5 (18,9; 50,7)	27,6 (15,0; 41,9)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	6,21 (1,5; 35,1)	5,39 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung		

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp:
Intrahepatisches Cholangiokarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen
Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=17	Kohorte 1 N=23
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	10 (58,8)	16 (69,6)
Radiografische Progression	9 (52,9)	14 (60,9)
Tod	1 (5,9)	2 (8,7)
Zensiert	7 (41,2)	7 (30,4)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (11,8)	2 (8,7)
Nachfolgende Anti-Krebs- Therapie initiiert	5 (29,4)	5 (21,7)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	0	0
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	17 (100)	23 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,43 (3,52; NE)	5,52 (1,87; 9,43)
Min, Max	1,8; 33,3	0,9; 33,3
25. Perzentile	3,91 (1,77; 7,43)	1,81 (0,89; 3,52)
75. Perzentile	NE (7,43; NE)	13,96 (5,52; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	81,9 (53,8; 93,8)	60,3 (37,5; 77,0)
6 Monate	61,9 (33,8; 80,9)	45,5 (24,2; 64,6)
9 Monate	47,1 (21,1; 69,5)	34,7 (15,5; 54,8)
12 Monate	39,3 (15,3; 62,8)	28,9 (11,3; 49,3)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=17	Kohorte 1 N=23
Dauer des PFS-Follow-up ^e Median (Min; Max)	7,16 (1,8; 33,3)	3,71 (0,9; 33,3)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Subtyp: Extrahepatisches Cholangiokarzinom, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=12	Kohorte 1 N=16
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	7 (58,3)	10 (62,5)
Radiografische Progression	7 (58,3)	10 (62,5)
Tod	0	0
Zensiert	5 (41,7)	6 (37,5)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	1 (8,3)	1 (6,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (25,0)	4 (25,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (8,3)	1 (6,3)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	12 (100)	16 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	9,03 (1,15; NE)	5,52 (1,38; NE)
Min, Max	0,6; 22,2	0,6; 22,2

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=12	Kohorte 1 N=16
25. Perzentile	1,77 (0,59; 9,03)	1,54 (0,59; 5,52)
75. Perzentile	22,18 (9,03; NE)	22,18 (5,52; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	66,7 (33,7; 86,0)	62,5 (34,9; 81,1)
6 Monate	58,3 (27,0; 80,1)	45,0 (17,8; 69,1)
9 Monate	58,3 (27,0; 80,1)	45,0 (17,8; 69,1)
12 Monate	38,9 (7,9; 70,3)	33,8 (9,6; 60,5)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	3,75 (0,6; 22,2)	3,75 (0,6; 22,2)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Intoleranz zu der letzten vorherigen Therapie: Nein, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=58	Kohorte 1 N=72
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	41 (70,7)	54 (75,0)
Radiografische Progression	39 (67,2)	50 (69,4)
Tod	2 (3,4)	4 (5,6)
Zensiert	17 (29,3)	18 (25,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	4 (6,9)	4 (5,6)
Nachfolgende Anti-Krebs-	10 (17,2)	11 (15,3)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=58	Kohorte 1 N=72
Therapie initiiert		
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (5,2)	3 (4,2)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	58 (100)	72 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,39; 9,07)	5,52 (3,52; 7,43)
Min, Max	1,1; 33,3	0,3; 33,3
25. Perzentile	3,48 (1,81; 5,39)	1,84 (1,64; 3,32)
75. Perzentile	16,53 (9,07; NE)	13,96 (7,56; 25,72)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,3 (64,1; 86,1)	67,8 (55,6; 77,3)
6 Monate	56,0 (41,7; 68,1)	47,7 (35,4; 59,0)
9 Monate	41,1 (27,5; 54,2)	34,3 (23,0; 45,9)
12 Monate	34,6 (21,8; 47,8)	29,1 (18,5; 40,6)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	5,50 (1,1; 33,3)	5,06 (0,3; 33,3)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, < 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=37	Kohorte 1 N=47
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	28 (75,7)	38 (80,9)
Radiografische Progression	25 (67,6)	34 (72,3)
Tod	3 (8,1)	4 (8,5)
Zensiert	9 (24,3)	9 (19,1)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (8,1)	3 (6,4)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	5 (13,5)	5 (10,6)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (2,7)	1 (2,1)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	37 (100)	47 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	6,21 (3,65; 9,03)	5,39 (2,00; 7,03)
Min, Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	2,00 (1,68; 5,39)	1,77 (1,48; 3,52)
75. Perzentile	16,53 (7,43; NE)	13,21 (6,70; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	72,8 (55,3; 84,3)	63,5 (48,0; 75,5)
6 Monate	52,4 (34,9; 67,2)	43,2 (28,6; 56,9)
9 Monate	37,0 (21,2; 52,8)	28,8 (16,3; 42,5)
12 Monate	33,9 (18,7; 49,7)	26,4 (14,4; 40,0)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,49 (0,6; 35,1)	4,76 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-		

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=37	Kohorte 1 N=47
Zensierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorherigen Therapien für die Behandlung einer metastasierenden Erkrankung, ≥ 2 Regime, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=25	Kohorte 1 N=33
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	16 (64,0)	23 (69,7)
Radiografische Progression	16 (64,0)	22 (66,7)
Tod	0	1 (3,0)
Zensiert	9 (36,0)	10 (30,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (8,0)	2 (6,1)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	5 (20,0)	6 (18,2)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (8,0)	2 (6,1)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	25 (100)	33 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,66 (3,91; 22,18)	5,52 (3,32; 9,43)
Min, Max	1,8; 27,5	0,7; 27,5
25. Perzentile	3,91 (1,84; 7,16)	1,94 (1,38; 3,91)
75. Perzentile	22,18 (9,07; NE)	22,18 (7,66; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	83,8 (62,4; 93,6)	72,6 (53,9; 84,7)
6 Monate	60,3 (37,2; 77,3)	48,3 (29,7; 64,6)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=25	Kohorte 1 N=33
9 Monate	49,8 (27,3; 68,7)	40,5 (22,8; 57,6)
12 Monate	38,7 (18,2; 59,0)	32,4 (16,1; 49,9)
Dauer des PFS-Follow-up ^e Median (Min; Max)	5,52 (1,8; 27,5)	3,91 (0,7; 27,5)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Nordamerika, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=15	Kohorte 1 N=18
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	11 (73,3)	14 (77,8)
Radiografische Progression	10 (66,7)	13 (72,2)
Tod	1 (6,7)	1 (5,6)
Zensiert	4 (26,7)	4 (22,2)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	1 (6,7)	1 (5,6)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	2 (13,3)	2 (11,1)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (6,7)	1 (5,6)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	15 (100)	18 (100)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=15	Kohorte 1 N=18
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	9,03 (1,71; 22,18)	3,65 (1,71; 13,96)
Min, Max	1,1; 29,7	0,3; 29,7
25. Perzentile	1,87 (1,15; 5,03)	1,71 (0,33; 2,00)
75. Perzentile	22,18 (5,03; NE)	13,96 (3,65; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	65,5 (35,7; 84,0)	54,2 (28,8; 73,9)
6 Monate	50,9 (23,6; 72,9)	42,1 (19,3; 63,5)
9 Monate	50,9 (23,6; 72,9)	42,1 (19,3; 63,5)
12 Monate	36,4 (13,4; 60,1)	30,1 (11,1; 52,0)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,03 (1,1; 29,7)	2,83 (0,3; 29,7)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Asien, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=36	Kohorte 1 N=50
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	26 (72,2)	39 (78,0)
Radiografische Progression	24 (66,7)	35 (70,0)
Tod	2 (5,6)	4 (8,0)
Zensiert	10 (27,8)	11 (22,0)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=36	Kohorte 1 N=50
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (5,6)	2 (4,0)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	6 (16,7)	7 (14,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (5,6)	2 (4,0)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	36 (100)	50 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,03 (5,36; 7,66)	5,49 (3,32; 7,16)
Min, Max	0,6; 35,1	0,6; 35,1
25. Perzentile	3,42 (1,71; 5,49)	1,84 (1,64; 3,52)
75. Perzentile	13,21 (7,29; NE)	7,66 (6,70; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,8 (60,4; 88,2)	68,0 (53,2; 79,0)
6 Monate	55,6 (37,1; 70,6)	43,7 (29,2; 57,3)
9 Monate	31,3 (16,0; 47,8)	24,3 (12,8; 37,7)
12 Monate	27,8 (13,4; 44,2)	21,9 (11,0; 35,1)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	5,47 (0,6; 35,1)	4,34 (0,6; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach geografischer Region: Andere, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=11	Kohorte 1 N=12
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	7 (63,6)	8 (66,7)
Radiografische Progression	7 (63,6)	8 (66,7)
Tod	0	0
Zensiert	4 (36,4)	4 (33,3)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (18,2)	2 (16,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	2 (18,2)	2 (16,7)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	0	0
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	11 (100)	12 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	14,92 (3,48; NE)	14,92 (1,81; 25,72)
Min, Max	1,8; 33,3	0,9; 33,3
25. Perzentile	3,75 (1,81; 14,92)	3,48 (0,89; 14,92)
75. Perzentile	25,72 (14,92; NE)	25,72 (5,52; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	90,9 (50,8; 98,7)	83,3 (48,2; 95,6)
6 Monate	60,6 (25,8; 83,1)	55,6 (23,7; 78,7)
9 Monate	60,6 (25,8; 83,1)	55,6 (23,7; 78,7)
12 Monate	60,6 (25,8; 83,1)	55,6 (23,7; 78,7)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	7,23 (1,8; 33,3)	6,37 (0,9; 33,3)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall;		

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=11	Kohorte 1 N=12
Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben		
Quellen: [22]		

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Weiblich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=34	Kohorte 1 N=45
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	27 (79,4)	37 (82,2)
Radiografische Progression	25 (73,5)	34 (75,6)
Tod	2 (5,9)	3 (6,7)
Zensiert	7 (20,6)	8 (17,8)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (8,8)	3 (6,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (8,8)	4 (8,9)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (2,9)	1 (2,2)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	34 (100)	45 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	5,49 (3,75; 9,03)	5,36 (1,87; 7,03)
Min, Max	1,1; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	1,87 (1,71; 5,03)	1,81 (1,64; 3,65)
75. Perzentile	13,21 (7,03; NE)	9,07 (5,59; 25,72)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	73,5 (55,3; 85,3)	64,4 (48,7; 76,5)
6 Monate	46,2 (28,1; 62,6)	39,5 (24,8; 53,9)
9 Monate	35,6 (19,1; 52,4)	29,0 (16,0; 43,3)
12 Monate	28,4 (13,7; 45,2)	23,7 (12,0; 37,7)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=34	Kohorte 1 N=45
Dauer des PFS-Follow-up ^e Median (Min; Max)	5,19 (1,1; 35,1)	3,78 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Männlich, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=28	Kohorte 1 N=35
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	17 (60,7)	24 (68,6)
Radiografische Progression	16 (57,1)	22 (62,9)
Tod	1 (3,6)	2 (5,7)
Zensiert	11 (39,3)	11 (31,4)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (7,1)	2 (5,7)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	7 (25,0)	7 (20,0)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (7,1)	2 (5,7)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	28 (100)	35 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,56 (3,52; 22,18)	6,21 (3,32; 13,96)
Min, Max	0,6; 29,7	0,6; 29,7
25. Perzentile	3,48 (1,71; 7,29)	1,97 (1,38; 3,52)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=28	Kohorte 1 N=35
75. Perzentile	22,18 (9,43; NE)	16,53 (7,43; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	81,5 (61,1; 91,9)	70,8 (52,4; 83,1)
6 Monate	65,8 (44,4; 80,6)	52,0 (33,9; 67,3)
9 Monate	48,4 (27,9; 66,2)	38,3 (21,7; 54,7)
12 Monate	44,0 (24,2; 62,3)	34,8 (18,8; 51,3)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	7,26 (0,6; 29,7)	5,52 (0,6; 29,7)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: < 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	23 (69,7)	30 (73,2)
Radiografische Progression	23 (69,7)	28 (68,3)
Tod	0	2 (4,9)
Zensiert	10 (30,3)	11 (26,8)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (9,1)	3 (7,3)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	6 (18,2)	7 (17,1)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare	1 (3,0)	1 (2,4)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=33	Kohorte 1 N=41
Bewertungen des Ansprechens ^c		
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	33 (100)	41 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,39; 13,21)	6,21 (3,52; 9,03)
Min, Max	0,6; 33,3	0,3; 33,3
25. Perzentile	3,75 (1,68; 5,52)	1,87 (1,48; 3,91)
75. Perzentile	14,92 (7,56; NE)	14,92 (7,43; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	78,8 (60,6; 89,3)	70,7 (54,3; 82,2)
6 Monate	58,9 (39,8; 73,8)	52,4 (35,9; 66,6)
9 Monate	41,6 (24,1; 58,3)	35,9 (21,1; 50,9)
12 Monate	34,7 (18,5; 51,5)	30,4 (16,7; 45,2)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	6,21 (0,6; 33,3)	5,49 (0,3; 33,3)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: ≥ 65 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=29	Kohorte 1 N=39
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	21 (72,4)	31 (79,5)
Radiografische Progression	18 (62,1)	28 (71,8)
Tod	3 (10,3)	3 (7,7)
Zensiert	8 (27,6)	8 (20,5)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (6,9)	2 (5,1)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	4 (13,8)	4 (10,3)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (6,9)	2 (5,1)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	29 (100)	39 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,29 (3,48; 16,53)	3,75 (1,97; 7,29)
Min, Max	1,1; 35,1	0,7; 35,1
25. Perzentile	3,32 (1,71; 5,36)	1,81 (1,38; 3,32)
75. Perzentile	22,18 (7,66; NE)	13,96 (5,52; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	75,3 (54,9; 87,4)	63,4 (46,2; 76,5)
6 Monate	51,2 (30,8; 68,3)	37,2 (21,7; 52,8)
9 Monate	41,9 (22,5; 60,2)	30,5 (16,1; 46,2)
12 Monate	37,2 (18,7; 55,9)	27,1 (13,4; 42,8)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	5,03 (1,1; 35,1)	3,71 (0,7; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall;		

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=29	Kohorte 1 N=39
Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben		
Quellen: [22]		

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Alter: < 75 Jahre, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=61	Kohorte 1 N=78
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	43 (70,5)	59 (75,6)
Radiografische Progression	40 (65,6)	54 (69,2)
Tod	3 (4,9)	5 (6,4)
Zensiert	18 (29,5)	19 (24,4)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	5 (8,2)	5 (6,4)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	10 (16,4)	11 (14,1)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (4,9)	3 (3,8)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	61 (100)	78 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,29 (5,39; 9,43)	5,52 (3,52; 7,43)
Min, Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	3,48 (1,81; 5,39)	1,84 (1,64; 3,32)
75. Perzentile	22,18 (9,43; NE)	14,92 (7,56; 25,72)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	76,8 (64,0; 85,5)	66,4 (54,7; 75,7)
6 Monate	56,5 (42,6; 68,3)	46,6 (34,8; 57,5)
9 Monate	42,6 (29,2; 55,3)	34,3 (23,5; 45,4)
12 Monate	36,5 (23,8; 49,3)	29,6 (19,4; 40,6)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=61	Kohorte 1 N=78
Dauer des PFS-Follow-up ^e Median (Min; Max)	5,52 (0,6; 35,1)	4,90 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 0, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=20	Kohorte 1 N=22
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	16 (80,0)	18 (81,8)
Radiografische Progression	16 (80,0)	18 (81,8)
Tod	0	0
Zensiert	4 (20,0)	4 (18,2)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	0	0
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (15,0)	3 (13,6)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (5,0)	1 (4,5)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	20 (100)	22 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	3,91 (1,87; 7,56)	3,91 (1,94; 7,56)
Min, Max	1,7; 22,2	1,7; 22,2

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=20	Kohorte 1 N=22
25. Perzentile	1,87 (1,68; 3,65)	1,94 (1,68; 3,65)
75. Perzentile	13,96 (3,91; NE)	13,96 (3,91; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	68,7 (42,9; 84,6)	71,6 (47,3; 86,2)
6 Monate	40,0 (18,3; 61,1)	35,8 (16,2; 56,1)
9 Monate	28,6 (10,5; 49,9)	25,6 (9,4; 45,6)
12 Monate	28,6 (10,5; 49,9)	25,6 (9,4; 45,6)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	3,56 (1,7; 22,2)	3,70 (1,7; 22,2)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Performance Status zu Baseline, ECOG-PS: 1, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=42	Kohorte 1 N=58
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	28 (66,7)	43 (74,1)
Radiografische Progression	25 (59,5)	38 (65,5)
Tod	3 (7,1)	5 (8,6)
Zensiert	14 (33,3)	15 (25,9)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	5 (11,9)	5 (8,6)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie	7 (16,7)	8 (13,8)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=42	Kohorte 1 N=58
initiiert		
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (4,8)	2 (3,4)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	42 (100)	58 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,66 (5,52; 16,53)	5,59 (3,52; 7,66)
Min, Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	5,36 (1,71; 7,03)	1,81 (1,38; 3,32)
75. Perzentile	25,72 (9,43; NE)	16,53 (7,66; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	81,0 (65,5; 90,0)	65,5 (51,8; 76,2)
6 Monate	62,1 (45,0; 75,3)	48,5 (34,9; 60,9)
9 Monate	47,6 (30,9; 62,5)	36,1 (23,4; 49,0)
12 Monate	38,6 (23,0; 54,1)	29,7 (17,9; 42,5)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	7,10 (0,6; 35,1)	5,37 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium zu Baseline, Stadien IV, IVA, IVB, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=54	Kohorte 1 N=71
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	39 (72,2)	55 (77,5)
Radiografische Progression	36 (66,7)	50 (70,4)
Tod	3 (5,6)	5 (7,0)
Zensiert	15 (27,8)	16 (22,5)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (5,6)	3 (4,2)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	9 (16,7)	10 (14,1)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	3 (5,6)	3 (4,2)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	54 (100)	71 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,39; 9,43)	5,52 (3,65; 7,43)
Min, Max	0,6; 35,1	0,3; 35,1
25. Perzentile	3,52 (1,71; 5,39)	1,81 (1,64; 3,32)
75. Perzentile	16,53 (9,07; NE)	13,96 (7,56; 22,87)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,6 (63,9; 86,6)	67,4 (55,1; 77,0)
6 Monate	56,4 (41,5; 68,9)	45,4 (33,1; 56,8)
9 Monate	42,5 (28,2; 56,1)	33,4 (22,1; 45,1)
12 Monate	35,4 (22,0; 49,2)	28,1 (17,5; 39,6)
Dauer des PFS-Follow-up ^e		
Median (Min; Max)	5,50 (0,6; 35,1)	4,76 (0,3; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall;		

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=54	Kohorte 1 N=71
Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben		
Quellen: [22]		

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=38	Kohorte 1 N=52
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	26 (68,4)	39 (75,0)
Radiografische Progression	24 (63,2)	35 (67,3)
Tod	2 (5,3)	4 (7,7)
Zensiert	12 (31,6)	13 (25,0)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	3 (7,9)	3 (5,8)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	7 (18,4)	8 (15,4)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	2 (5,3)	2 (3,8)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	38 (100)	52 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	7,16 (5,39; 9,07)	5,52 (3,52; 7,29)
Min, Max	0,6; 35,1	0,6; 35,1
25. Perzentile	3,52 (1,71; 5,59)	1,86 (1,64; 3,52)
75. Perzentile	22,87 (7,56; NE)	13,21 (7,16; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	78,9 (62,3; 88,9)	69,2 (54,8; 79,9)
6 Monate	58,1 (40,1; 72,4)	46,0 (31,7; 59,3)
9 Monate	35,5 (19,8; 51,6)	27,6 (15,7; 41,0)
12 Monate	32,3 (17,2; 48,4)	25,3 (13,9; 38,5)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=38	Kohorte 1 N=52
Dauer des PFS-Follow-up ^e Median (Min; Max)	5,54 (0,6; 35,1)	5,06 (0,6; 35,1)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PFS, Subgruppenanalyse nach Ethnie: Nicht-Asiatisch, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=24	Kohorte 1 N=28
Patienten in der Analyse, n (%)		
Ereignisse	18 (75,0)	22 (78,6)
Radiografische Progression	17 (70,8)	21 (75,0)
Tod	1 (4,2)	1 (3,6)
Zensiert	6 (25,0)	6 (21,4)
Andauerndes radiologisches Follow-up	0	0
Rücknahme der Einwilligung	2 (8,3)	2 (7,1)
Nachfolgende Anti-Krebs-Therapie initiiert	3 (12,5)	3 (10,7)
≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens ^c	1 (4,2)	1 (3,6)
Keine Post-Baseline Bewertung des Ansprechens ^d	0	0
Gesamt	24 (100)	28 (100)
PFS (Monate) ^a		
Median (95 %-KI)	9,03 (3,48; 14,92)	5,03 (1,87; 13,96)
Min, Max	1,1; 33,3	0,3; 33,3

Studie HERIZON-BTC-01	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=24	Kohorte 1 N=28
25. Perzentile	2,00 (1,15; 5,03)	1,81 (0,89; 3,65)
75. Perzentile	16,53 (9,03; NE)	14,92 (5,52; NE)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	74,1 (51,1; 87,5)	63,4 (42,5; 78,4)
6 Monate	51,0 (29,0; 69,3)	43,6 (24,5; 61,2)
9 Monate	51,0 (29,0; 69,3)	43,6 (24,5; 61,2)
12 Monate	40,8 (20,4; 60,3)	34,9 (17,3; 53,1)
Dauer des PFS-Follow-up ^c		
Median (Min; Max)	5,27 (1,1; 33,3)	3,70 (0,3; 33,3)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Konfidenzintervalle basierend auf der Greenwood-Methode. ^c ≥ 2 konsekutive fehlende oder nicht auswertbare Bewertungen vor dem Ereignis ^d Patienten wurden auch nicht mehr radiologisch verfolgt. ^e Definiert als die Zeit (Monate) von der ersten Zanidatamab Dosis bis zum PFS-Ereignis oder bis zur PFS-Zensurierung Abkürzungen: EAS = Efficacy-Analysis-Set; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; PFS = Progressionsfreies Überleben Quellen: [22]		

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Zanidatamab handelt es sich um ein Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16.12.1999 [2]. Die Orphan Drug Designation von Zanidatamab vom 19.07.2021 in der Indikation BTC [3] wurde mit der Zulassung vom 27.06.2025 durch die Europäische Kommission bestätigt [1].

Gemäß § 35a Abs. 1 des SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung VerFO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt [4, 5]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden [5].

Hintergrund

BTC umfassen intra- und extrahepatische Cholangiokarzinome, Gallenblasenkarzinome sowie Karzinome der Ampulla Vateri. Diese heterogene Gruppe von aggressiven Krebserkrankungen der Gallengänge und der Gallenblase ist mit einer schlechten Prognose assoziiert – je nach Lokalisation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 7–40 %. Die fortgeschrittenen Stadien III & IV weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12–24 % (Stadium III) bzw. 3–8 % (Stadium IV) auf [6]. Während der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten nur noch wenige Monate [7-9].

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 [10, 11]. Eine HER2-Überexpression in BTC ist mit einem aggressiveren Phänotyp verbunden. Dieser manifestiert sich in einer erhöhten Metastasierungsrate, einem späteren Tumorstadium bei Erstdiagnose und damit einhergehend durch eine ungünstigere Prognose manifestiert [12].

In das Anwendungsgebiet von Zanidatamab fallen nur eindeutig HER2-positive BTC, wobei diese HER2-Positivität durch einen immunhistochemischen Nachweis (IHC 3+) bestätigt werden muss [13].

Für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC stand bis zur Zulassung von Zanidatamab keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in den aktuellen Leitlinien die Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (FOLFOX) bzw. alternativ eine Monotherapie (5-FU/Leucovorin (LV), Capecitabin oder Irinotecan) oder Kombinationstherapien bestehend aus 5-FU/LV oder Capecitabin in Kombination mit Irinotecan oder aus Capecitabin und Oxaliplatin in der zweiten Therapielinie für Patienten empfohlen, für die keine molekularstratifizierte Therapie in Frage

kommt [8, 14]. Insgesamt weisen die 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 [15-19].

Da Zanidatamab die erste zugelassene zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, stellt Chemotherapie eine adäquate Therapiealternative für Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, dar.

Datenquellen

Für das Dossier wird die Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 sowie die Studie JZP598-515 herangezogen.

Bei der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC untersuchte. Gemäß der Zulassung von Zanidatamab werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanidatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC berücksichtigt [20] – im Weiteren als Kohorte 1 (IHC 3+) bezeichnet. Ergänzend wird die gesamte Kohorte 1 präsentiert, welche Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+ und IHC2+ – bestätigt durch in situ Hybridisierung [ISH]) umfasst.

In diesem Nutzendossier wird der finale Datenschnitt vom 28.07.2024 dargestellt.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wird darüber hinaus ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie präsentiert (Studie JZP598-515). Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) der Studie HERIZON-BTC-01 mit Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Kohorte. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der FHRD. Im Rahmen der Studie JZP598-515 wird ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA, wobei die SMR-Gewichtung auf Basis eines PS erfolgte, als Datenquelle herangezogen.

Beide Studien werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da es sich um nicht-randomisierte Studien handelt. Dennoch kann in Einzelfällen auch bei Studien mit niedriger Qualität eine hohe Ergebnissicherheit einzelner patientenrelevanter Endpunkte vorliegen [36], insbesondere, wenn es sich um den Endpunkt Gesamtüberleben handelt, der im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet wurde.

Eine Verringerung der Stichprobengröße von ursprünglich 290 BTC-Patienten auf eine endgültige Stichprobengröße von 12 Patienten stellt eine Limitation dar (siehe Anhang 4-E). Die Verfügbarkeit von Daten für HER2-Mutationen oder -Amplifikationen in elektronischen Patientenakten ist bei weitem nicht universell. In Verbindung mit den niedrigen

Gesamtinzidenzraten von BTC und den strengen Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde eine kleine Stichprobe von Patienten in den Vergleich einbezogen. Diese Limitation maximiert jedoch die interne Validität der Ergebnisse, um die Ergebnisse einer randomisierten Studie nachzuahmen. Durch die Verwendung der SMR-Gewichtung entsprach die endgültige gewichtete Stichprobengröße derjenigen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01-Studie und stimmte bis auf einen Prognosefaktor mit der Studienpopulation überein.

Der erhebliche Zusatznutzen ergibt sich aus der hochsignifikanten Verlängerung des Überlebens bei diesem aggressiven Tumor. Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanidatamab sowohl die zulassungsrelevante Studie HERIZON-BTC-01 als auch zusätzlich der indirekte Vergleich gegenüber einer externen Kontrollkohorte mit Patienten aus der Zielpopulation von Zanidatamab unter Chemotherapie vor.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das vorliegende Nutzendossier basiert auf der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01. Eine Übersicht der Ergebnisse der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 sind in Tabelle 4-146 dargestellt.

Zusätzlich wird ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts vom 28.07.2024 der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA als Datenquelle herangezogen [21]. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-147 zusammengefasst.

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt

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

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
DOR, n (%) ^f	18 (56,3)	18 (54,5)
DOR (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	14,92 (7,39; 23,98)	14,92 (7,39; 23,98)
PFS		
PFS-Zeit (Monate) ^a , Median (95 %-KI)	7,16 (5,36; 9,43)	5,49 (3,65; 7,29)
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeiten (95 %-KI) ^b		
3 Monate	77,2 (64,5; 85,8)	67,2 (55,7; 76,4)
6 Monate	55,6 (41,8; 67,3)	45,3 (33,8; 56,1)
9 Monate	41,8 (28,7; 54,5)	33,4 (22,8; 44,3)
12 Monate	35,9 (23,3; 48,6)	28,8 (18,8; 39,6)
Verträglichkeit		
Gesamtraten TEAE		
Jegliche TEAE	61 (98,4)	78 (97,5)
CTCAE-Grad 1	6 (9,7)	9 (11,3)
CTCAE-Grad 2	15 (24,2)	19 (23,8)
CTCAE-Grad 3	36 (58,1)	44 (55,0)
Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)	40 (64,5)	50 (62,5)
CTCAE-Grad 4	4 (6,5)	4 (5,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche SUE	33 (53,2)	43 (53,8)
Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten	2 (3,2)	2 (2,5)
Jegliche UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	2 (2,5)
Jegliche AESI/ausgewählte UE	48 (77,4)	59 (73,8)
CTCAE-Grad 1/2	42 (67,7)	53 (66,3)
CTCAE-Grad 3	10 (16,1)	11 (13,8)
CTCAE-Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
CTCAE-Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)
Jegliche SAESI	4 (6,5)	4 (5,0)
^a Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das KI basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^b Schätzungen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das Konfidenzintervall basiert auf der Brookmeyer und Crowley Methode mit Log-Log Transformation. ^c Beinhaltet ausschließlich bestätigte CR und PR. ^d SD oder Non-CR/Non-PD ≥ 24 Wochen oder bestätigtes bestes Gesamtansprechen von CR oder PR. ^e Bestes Gesamtansprechen von SD, Non-CR/Non-PD, oder bestätigte CR oder PR. ^f Patienten mit bestätigtem CR oder bestätigtem PR in Kohorte 1 (IHC 3+) mit N = 32 Patienten und in Kohorte 1 mit N = 33 Patienten.		

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Abkürzungen: cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR = vollständiges Ansprechen ; CBR = klinische Nutzenrate; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; n = Größe der Stichprobe; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = Partielles Ansprechen; SD = Stabile Erkrankung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: [22]		

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit HER2-positivem BTC (IHC 3+) betrug 18,07 Monate (95 %-KI: 12,22; 22,87) (siehe Tabelle 4-146) und stellt eine erhebliche Verbesserung gegenüber der derzeitigen Standardtherapie in der Zielpopulation von Zanidatamab dar. Die bisherige Standardzweitlinientherapie FOLFOX bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC nach Progress unter einer Erstlinientherapie mit Cisplatin/Gemcitabin – unabhängig von molekulargenetischen Veränderungen – konnte das Gesamtüberleben von 5,3 Monaten auf lediglich 6,2 Monate verbessern [15]. Darüber hinaus ist zu betonen, dass die Prognose für HER2-positive BTC-Patienten mit einem aggressiven Phänotyp ungünstiger ist als die ohnehin bereits schlechte Prognose für BTC-Patienten im Allgemeinen [10, 11].

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten betrug 96,7 % (95 %-KI: 87,5; 99,2). Nach 6 Monaten lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit bei 90,1 % (95 %-KI: 79,2; 95,4). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 12 Monaten bei 65,0 % (95 %-KI: 51,6; 75,6). Die Dauer des OS-Follow-up betrug im Median 16,41 Monate (Min; Max: 1,3, 38,1). Zum finalen Datenschnitt wurden 17 Patienten (27,4 %) zensiert davon waren 10 Patienten (16,1 %) lebend zum finalen Datenschnitt, 5 Patienten (8,1 %) nahmen die Einwilligung zurück und 2 Patienten (3,2 %) waren Lost to Follow-up. Die Analyse zum Gesamtüberleben inkludierte 45 Ereignisse (72,6 %).

Tumoransprechen

CORR

In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen insgesamt 32 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen auf.: Die cORR nach RECIST v1.1-Kriterien betrug 51,6 % (95 %-KI: 38,6; 64,5) (siehe Tabelle 4-146). Damit profitierten über die Hälfte der Patienten in der Zielpopulation von einer Behandlung von Zanidatamab. Verglichen mit der ABC-06-Studie, in welcher 5 % der Patienten unter einer Behandlung mit FOLFOX – der derzeitigen Standardtherapie – eine cORR zeigten, ist dieser Wert unter Zanidatamab um den Faktor 10 erhöht [15]. 3 Patienten (4,8 %) wiesen ein vollständiges Ansprechen (CR) auf. Weiterhin hatten 29 Patienten (46,8 %) ein PR, und 17 Patienten (27,4 %) eine SD. 13 Patienten (21,0 %) wiesen einen Progress auf. Die Mehrzahl der Patienten wies eine Abnahme in der messbaren Tumorlast in der Zielläsion auf (siehe Tabelle 4-59).

CBR

Unter den Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC wiesen insgesamt 36 Patienten einen klinischen Nutzen auf. Die CBR, definiert als SD für ≥ 24 Wochen oder ein BOR oder CR oder PR nach RECIST v1.1, betrug zum finalen Datenschnitt 58,1 % (95 %-KI: 44,8; 70,5). Eine CBR von 58,1 % zeigt, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen krankheitskontrollierenden Effekt unter Zanidatamab erreichten (siehe Tabelle 4-146).

DCR

In der Kohorte 1 (IHC 3+) wiesen insgesamt 49 Patienten eine kontrollierte Erkrankung auf. Die DCR, definiert als BOR der SD, betrug zum finalen Datenschnitt 79 % (95 %-KI: 66,8; 88,3) (siehe Tabelle 4-146).

DOR

In der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug die DOR für die 32 Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR) im Median 14,92 Monate (95 %-KI: 7,39; 23,98) (siehe Tabelle 4-146). Dementsprechend profitierten Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC im Median deutlich länger als ein Jahr von der Behandlung mit Zanidatamab. Die Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit zu Woche 16 betrug 92,86 % (95 %-KI: 74,35; 98,16). Somit hatten 92,86 % der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, nach 16 Wochen weiterhin ein anhaltendes Ansprechen (siehe Tabelle 4-62).

PFS

Unter einer Behandlung mit Zanidatamab profitierten Patienten mit HER2-positivem BTC im Median über 7 Monate ohne Progression der Erkrankung. Das mediane PFS in der Kohorte 1 (IHC 3+) betrug 7,16 Monate (95 %-KI: 5,36; 9,43) (siehe Tabelle 4-146). Die Analyse zum PFS inkludierte 44 Ereignisse (71,0 %), davon 41 Patienten (66,1 %) mit dem Ereignis Radiologische Progression und 3 Patienten mit dem Ereignis Tod. Insgesamt 18 Patienten (29,0 %) wurden zensiert, davon aufgrund des Beginns einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie 10 Patienten (16,1 %), Rücknahme der Einwilligung von 5 Patienten (8,1 %) und ≥ 2 fehlende/nicht auswertbare Bewertungen des Ansprechens bei 3 Patienten (4,8 %) (siehe Tabelle 4-66). Die Dauer des PFS-Follow-up betrug im Median 5,5 Monate (Min; Max: 0,6, 35,1) (siehe Tabelle 4-66).

Darüber hinaus zeigen die Sensitivitätsanalysen zu PFS (siehe Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-69) unter Anwendung alternativer Zensierungsregeln ähnliche Ergebnisse wie die primäre Analyse (siehe Tabelle 4-66).

Verträglichkeit

In der Studie HERIZON-BTC-01 traten bis zum finalen Datenschnitt vom 28.07.2024 für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC bei 61 Patienten (98,4 %) mindestens 1 TEAE auf. Schwere TEAE (CTCAE $\geq$ Grad 3) wurden bei 40 Patienten (64,5 %) dokumentiert. Bei 33 Patienten (53,2 %) traten SUE auf. TEAE, die zum Therapieabbruch führten, traten selten auf mit 2 Patienten (3,2 %). In der Kohorte 1 (IHC 3+) traten keine TEAE, die zum Tod führten, auf (siehe Tabelle 4-146).

Zusätzlich sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 23-25]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 25].

Unter Zanidatamab sind keine für Chemotherapien typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 23-25]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 25].

Tabelle 4-147: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus der Studie JZP598-515

Kategorie Endpunkt	Zanidatamab 20 mg/kg – Kohorte 1 (IHC 3+) vs. Chemotherapie – SMR-gewichtete ECA	Ausmaß des Zusatznutzens ¹
Mortalität		
Gesamtüberleben		
HR (95 %-KI)	0,34 (0,15; 0,74)	Erheblicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Morbidität		
PFS		
HR (95 %-KI)	0,44 (0,23; 0,84)	Beträchtlicher Zusatznutzen
p-Wert	0,01	
Abkürzungen: IHC = Immunhistochemie; KI = Konfidenzintervall; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; n = Größe der Stichprobe; PFS = Progressionsfreies Überleben; SMR = Standardized Mortality Ratio		
Quellen: [26]		

Gesamtüberleben

Der indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres Hazard Ratio (HR) mit 0,34 (95 %-KI: 0,15; 0,74; p = 0,01) unter Therapie mit Zanidatamab (siehe Tabelle 4-147). Damit war bei Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die Zanidatamab als Zweitlinientherapie erhielten, im Beobachtungszeitraum das Sterberisiko im Vergleich zur Chemotherapie um 66 % reduziert. Zudem ist das mediane Gesamtüberleben unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 13,44; 23,49) um fast 15 Monate länger als mit Chemotherapie mit 3,29 Monaten (95 %-KI: 1,77, -) (siehe Tabelle 4-55).

PFS

Der indirekte Vergleich des PFS zwischen der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 und der SMR-gewichteten ECA ergibt ein signifikant besseres HR mit 0,44 (95 %-KI: 0,23; 0,84, $p = 0,01$) zugunsten von Zanidatamab (siehe Tabelle 4-147). Damit haben Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC mit Zanidatamab als Zweitlinientherapie ein um 56 % geringeres Risiko ein Fortschreiten der Erkrankung zu haben, wie Patienten, die mit Chemotherapie behandelt werden. Zudem ist das mediane PFS unter Zweitlinientherapie mit Zanidatamab mit 7,26 Monaten (95 %-KI: 5,35; 10,87) um fast 5 Monate länger als mit Chemotherapie mit 2,30 Monaten (95 %-KI: 1,77; 4,66) (siehe Tabelle 4-70).

Zusammenfassung

Zanidatamab stellt für Patienten mit vorbehandeltem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC 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 auf im Median 18,07 Monate verlängern (siehe Tabelle 4-146). Mit Zanidatamab steht nun erstmals eine Chemotherapie-freie Alternative für HER2-positive (IHC 3+) BTC-Patienten in der Zweitlinie zur Verfügung. Entsprechend sind unter Zanidatamab keine für Chemotherapien typischen und für Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Mukositis beobachtet worden [1, 23-25]. Ebenfalls sind keine Fälle von Neuropathie, wie sie bei platinhaltigen Chemotherapien sehr häufig vorkommen, aufgetreten [1, 25].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau wird anhand der vorgelegten Daten der pivotalen Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt für Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden,

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

Zur Einordnung der Ergebnisse wird ein indirekter Vergleich der HER2-positiven BTC-Patienten der HERIZON-BTC-01 gegenüber der SMR-gewichteten ECA präsentiert. Die vorgelegte Evidenz auf Basis dieses indirekten Vergleichs zeigt einen erheblichen Zusatznutzen

durch die Therapie mit Zanidatamab gegenüber Chemotherapie, dem derzeitigen Therapiestandard in diesem Anwendungsgebiet. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals ergeben sich keine Einschränkungen hinsichtlich des indirekten Vergleichs, da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig bestimmbar ist und das hohe Verzerrungspotential der HERIZON-BTC-01 und der Studie JZP598-515 daher keinen Einfluss hat. Im vorliegenden Nutzendossier zeigt sich für Zanidatamab im indirekten Vergleich ein erheblicher Zusatznutzen durch eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens **mit 18,07 Monaten unter Zanidatamab vs. 3,29 Monate unter Chemotherapie**. Das beobachtete Ausmaß des Behandlungserfolgs weicht deutlich vom natürlichen Krankheitsverlauf ab und eine substanzielle Verbesserung der Prognose für die betroffenen Patienten unter Zanidatamab ist erkennbar.

Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise wird, wie im Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (BTC), die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.	Erheblicher

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Bei Arzneimitteln für seltene Leiden sind für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens die Zulassungsstudien relevant [4]. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanidatamab basiert auf der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie HERIZON-BTC-01, welche die Zielpopulation der zugelassenen Indikation einschließt, und für die Zulassung herangezogen wurde. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei Patienten mit vorbehandeltem, nicht-resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC und einer HER2-Amplifikation [27].

Das BTC stellt eine seltene Erkrankung in Europa, Australien und den USA dar [8]. Für das Jahr 2023 weist das Robert Koch-Institut eine Zahl von 8.164 Neuerkrankungen in Deutschland aus [90], wobei die GKV-Zielpopulation, die Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, 30–158 Patienten umfasst (siehe Modul 3).

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 [91, 92]. Die meisten (ca. 65 %) Patienten 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 [92]. Darüber hinaus entwickeln 49–64 % aller Patienten, welche sich einer potenziell kurativen Operation unterziehen, Rezidive [93]. In der Folge werden die meisten der BTC-Patienten schlussendlich mit einer systemischen Therapie palliativ behandelt [94].

Aufgrund der Seltenheit und hohen Mortalität der Erkrankung und dem Fehlen einer zugelassenen Therapieoption für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet war ein Vergleich mit einer Chemotherapie oder Placebo in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden ethisch nicht vertretbar.

Die Studie HERIZON-BTC-01 wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Zum einen gibt es keine zugelassene Therapieoption für die

Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und zum anderen handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Zusätzlich wird mit Erhebung des primären Endpunktes, der ORR ein Ansprechen auf die Therapie und damit die Wirksamkeit gezeigt, dass einen etablierten Endpunkt in dieser Indikation darstellt. Gleichzeitig zeigt das Design, dass Abbruchkriterien definiert worden sind, so dass eine Sicherstellung einer adäquaten Therapie für die Patienten gewährleistet ist [44]. Aufgrund fehlender zugelassener Therapieoptionen und auch wegen der Seltenheit der Erkrankung war in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA ein einarmiges Design akzeptabel [95].

Vergleich gegenüber Chemotherapie

Bei der HERIZON-BTC-01 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie der Phase II. Demnach liegt kein direkter Vergleich mit der zVT vor. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wird darüber hinaus ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) gegenüber einer externen Kontrollpopulation unter systemischer Chemotherapie präsentiert (Studie JZP598-515).

In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die Studie ABC-06 nicht als geeignete Vergleichsgrundlage im Rahmen eines indirekten Vergleichs anerkannt. Als Begründung wurde insbesondere angeführt, dass die Charakteristika des Patientenkollektivs der ABC-06-Studie nicht hinreichend mit der Population der zu bewertenden Intervention übereinstimmen [96]. Da die zulassungskonforme Patientenpopulation von Zanidatamab Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, umfasst, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind [27], ist es notwendig die Zielpopulation von Zanidatamab für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs gilt, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design, ihrer Patientenpopulation sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

Aus diesem Grund wird ergänzend die Studie JZP598-515 in diesem Nutzendossier dargestellt. Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse der Kohorte 1 (IHC 3+) der einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 Daten einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte. Dies ermöglicht eine datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen sowie eine Quantifizierung von Ausmaß und Ergebnissicherheit. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC und Zweitlinientherapie aus dem BTC-Netzwerk der FHRD. Die externe Kontrollkohorte wurde so konstruiert, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation so weit ähnelt. Die externe Kontrollkohorte wurde so konstruiert, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation so weit ähnelt, wie es die Daten aus der Praxis zulassen [20]. Im Rahmen der Studie JZP598-515 wird ein indirekter Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) des finalen Datenschnitts der HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA als Datenquelle herangezogen. Die Patienten in der externen Kontrollkohorte

wurden ab Erhalt der ersten Behandlung in der Zweitlinienbehandlung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse verfolgt: Tod aus beliebiger Ursache, Verlust der Nachverfolgbarkeit oder Ende der Datenerfassung [21].

Im indirekten Vergleich wurden die Endpunkte Gesamtüberleben sowie PFS verglichen. Gesamtüberleben ist in der Studie HERIZON-BTC-01 definiert als die Zeit zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes bis zum Tod aus jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens für diejenigen, die nicht gestorben sind. Für die ECA entspricht der Tod einer kombinierten Variable, die aus EHR-Daten, SSDI und Daten aus Todesanzeigen abgeleitet wird [40]. Diese Variable wurde anhand des NDI für 18 Tumorarten validiert [41].

Der Endpunkt PFS wurde in der Studie als sekundäres Zielkriterium formuliert. Der Endpunkt PFS wird in der Studie definiert als die Zeit zwischen der Initiierung der Zweitlinientherapie und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Krankheitsprogression wurde definiert als eine eindeutige Episode, in der der behandelnde Arzt zu dem Schluss kommt, dass eine Zunahme oder Verschlechterung der betreffenden Erkrankung vorliegt. FH hat gemeinsam mit der FDA drei Studien [49-51] zur Messung von Progressionsergebnissen im Real-World-Setting unter Verwendung anonymisierter EHR-Daten durchgeführt; es ist zu beachten, dass die Kriterien von FH von einer RECIST-basierten Progressionsbewertung abweichen.

Das primäre Effektmaß war die HR im Vergleich zwischen Zanidatamab und Chemotherapie. Nach der endgültigen Festlegung der SMR-Gewichte, die sich aus dem PS-Modell ergaben, wurde ein gewichtetes Cox-Proportion-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate zur Schätzung der HR über die gesamte Nachbeobachtungszeit angewendet. Die SMR-Gewichtung erfolgte für die SMR-gewichtete ECA.

Einschränkungen in der Aussagekraft des indirekten Vergleichs ergeben sich aus dem niedrigen Evidenzgrad der HERIZON-BTC-01 und daraus, dass ein Vergleich weiterer Endpunkte wie Lebensqualität oder Sicherheit nicht möglich ist. Dennoch zeigt der indirekte Vergleich einen klaren Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens **mit 18,07 Monaten unter Zanidatamab vs. 3,29 Monate unter Chemotherapie**. Da das Gesamtüberleben als Endpunkt eindeutig und verlässlich bestimmbar ist, bestehen trotz der niedrigeren Evidenzstufe und der damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials keine wesentlichen Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft dieses Ergebnisses.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.4). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. European Medicines Agency (EMA). ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Zanidatamab [online]. Stand 27.06.2025. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ziihera-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
2. Europäisches Parlament und Rat (EP). Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften[online]. 2000 updated 22.1.2000. [online] Stand: 26.07.2019. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2000
3. European Medicines Agency (EMA). EU/3/21/2458 - orphan designation for treatment of biliary tract cancer - Zanidatamab [online]. 19.07.2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2458>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2021
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
5. Bundesministerium der Justiz (BMJ). 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 [online]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_35a.html, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 1988
6. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Deutsche Krebsregister e. V. (Hrsg), Krebs in Deutschland für 2021–2023. 15. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 28.01.2026]. 2025
7. Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2020; 17(9): 557-588.
8. Onkopedia., M. Sinn, D. A., M. Borner, K. Caca, I. Esposito, T. Oliver Götze, K. Kraywinkel, J. Rieke, D. Seehofer, A. Stein, A. Vogel, H. Wege, T. Winder. Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase; Version 04/2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024

9. Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klümper, H. J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127-140.
10. Journal of Clinical Oncology., Lee C. K., Seo D. H., Fox D. A., Haro-Silerio J., Chung T. et al. Impact of HER2-positivity on prognosis and targeted therapeutic outcomes in advanced biliary tract cancer. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.629, [Aufgerufen am: 14.05.2025]. 2025
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [online]. Langversion 5.2. Stand: Juni 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.2.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
15. Lamarca, A., Palmer, D., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T. et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22(5): 690-701.
16. Briau, 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. A Phase 2b, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers, Version 3.0, February 2025. (Studienbericht HERIZON-BTC-01) [unveröffentlicht]. 2025.
21. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515) [unveröffentlicht]. 2025.
22. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Zusatzanalysen Studie HERIZON-BTC-01 [unveröffentlicht]. 2025.
23. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH., Fachinformation 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung [online]. Stand November 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001835>, [Aufgerufen am: 12.01.2026].
24. onkovis GmbH., Fachinformation Calciumfolinat onkovis 10 mg/ml Injektionslösung [online]. Stand Dezember 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011611/calciumfolinat-onkovis-10-mg-ml-injektionsloesung>, [Aufgerufen am: 12.01.2026].
25. onkovis GmbH., Fachinformation Oxaliplatin onkovis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand März 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/014702/oxaliplatin-onkovis-5-mg-ml-konzentrat>, [Aufgerufen am: 12.01.2026].
26. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix G) [unveröffentlicht]. 2025.
27. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fachinformation Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25390/Ziihera-300-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
28. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. A Phase 2b, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers, Version 2.0, October 2022. (Statistischer Analyseplan HERIZON-BTC-01) [unveröffentlicht]. 2022.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-242 [unveröffentlicht]. 2025.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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 [online]. 22.11.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6913/2024-11-22_AM-RL-VI_Auftrag-Folinsaeure.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024
34. Bundesministeriums der Justiz (BMJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist [online]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2010
35. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), CHMP assessment report: Zanidatamab (Ziihera) [unveröffentlicht]. 2025.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 [online]. 19.12.2025. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
37. Brookmeyer, R., Crowley, J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics* 1982; 38(1): 29-41.
38. CHAPMAN & HALL/CRC., Collett, D. Interval-censored survival data. Modelling survival data in medical research [online]. URL: https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9781498731690_A37870117/preview-9781498731690_A37870117.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 1994

39. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. Comparative effectiveness of zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. (Studienbericht - JZP598-515: Appendix B) [unveröffentlicht]. 2024.
40. Curtis, M. D., Griffith, S. D., Tucker, M., Taylor, M. D., Capra, W. B. et al. Development and Validation of a High-Quality Composite Real-World Mortality Endpoint. *Health Serv Res* 2018; 53(6): 4460-4476.
41. Zhang, Q., Gossai, A., Monroe, S., Nussbaum, N. C., Parrinello, C. M. Validation analysis of a composite real-world mortality endpoint for patients with cancer in the United States. *Health Serv Res* 2021; 56(6): 1281-1287.
42. Neuzillet, C., Malka, D., Lièvre, A., Khurana, I. S., Vernerey, D. Correlation between efficacy endpoints in patients with advanced biliary tract cancer treated by systemic second-line therapies: Analysis of aggregated data from a systematic literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46(10): 102010.
43. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47.
44. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. A Phase 2b, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers, Amendment 3, September 2023. (Studienprotokoll HERIZON-BTC-01) [unveröffentlicht]. 2023.
45. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry [online]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2018
46. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6 [online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2023
47. Saad, E. D., Buyse, M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 373-8.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on) [online]. 2. Mai 2024. URL: <https://www.g->

[ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024

49. Griffith, S. D., Tucker, M., Bowser, B., Calkins, G., Chang, C. J. et al. Generating Real-World Tumor Burden Endpoints from Electronic Health Record Data: Comparison of RECIST, Radiology-Anchored, and Clinician-Anchored Approaches for Abstracting Real-World Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 2019; 36(8): 2122-2136.
50. Griffith, S. D., Miksad, R. A., Calkins, G., You, P., Lipitz, N. G. et al. Characterizing the Feasibility and Performance of Real-World Tumor Progression End Points and Their Association With Overall Survival in a Large Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Data Set. *JCO Clin Cancer Inform* 2019; 3: 1-13.
51. Khozin, S., Miksad, R. A., Adami, J., Boyd, M., Brown, N. R. et al. Real-world progression, treatment, and survival outcomes during rapid adoption of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2019; 125(22): 4019-4032.
52. Cleeland, C. S., Ryan, K. M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994; 23(2): 129-38.
53. MD Anderson Cancer Center., Brief Pain Inventory (Short Form) - SAMPLE [online]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI-SF_English-24h_Original_SAMPLE.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2025
54. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung [online]. Kurzversion 2.3 Stand Februar 2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Kurzversion_2.3.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2021
55. Friend, E., Yadegarfar, G., Byrne, C., Johnson, C. D., Sezer, O. et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer* 2011; 104(4): 587-92.
56. Somjaivong, B., Thanasilp, S., Preechawong, S., Sloan, R. The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast Thailand. *Cancer Nurs* 2011; 34(6): 434-42.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A23-95 [online]. Stand 22.12.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7033/2023-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pegunigalsidase-alfa_D-975.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2023

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) [online] 20. Juni 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10575/2024-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1025_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Talazoparib (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A24-22 [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7488/2024-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Talazoparib_D-1026.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024
60. Feng, Y. S., Kohlmann, T., Janssen, M. F., Buchholz, I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. Qual Life Res 2021; 30(3): 647-673.
61. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P. et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res 2011; 20(10): 1727-36.
62. EuroQol Research Foundation., EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. 2019 [online]. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2019
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) [online]. 16. Mai 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2019
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 6. April 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2023
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Ivosidenib [online]. 16. Oktober 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6839/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-955.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2023
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII

– Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vorthherapie) [online] 18. Januar 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10147/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 12.01.2026]. 2024

67. Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., Stubbings, A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). Br J Rheumatol 1997; 36(5): 551-9.

68. Ludwig, K., Graf von der Schulenburg, J. M., Greiner, W. German Value Set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics 2018; 36(6): 663-674.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report – A19-43 [online]. Stand 14.05.2020. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2026]. 2020

70. Greenland, S., Morgenstern, H. Confounding in health research. Annu Rev Public Health 2001; 22: 189-212.

71. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Group, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.

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

73. Ghione, P., Palomba, M. L., Patel, A. R., Bobillo, S., Deighton, K. et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. Blood 2022; 140(8): 851-860.

74. Westreich, D., Cole, S. R. Invited commentary: positivity in practice. Am J Epidemiol 2010; 171(6): 674-7; discussion 678-81.

75. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res 2011; 46(3): 399-424.

76. Lefebvre C, G. J., Briscoe S et al., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024.

77. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.
78. Waffenschmidt, S., Navarro-Ruan, T., Hobson, N., Hausner, E., Sauerland, S. et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626.
79. Pufulete, M., Mahadevan, K., Johnson, T. W., Pithara, C., Redwood, S. et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123.
80. 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.
81. Pant, S., Fan, J., Oh, D. Y., Choi, H. J., Kim, J. W. et al. Zanidatamab in HER2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer: Final Results From HERIZON-BTC-01. *JAMA Oncol* 2025.
82. Yoon, J., Oh, D. Y. An evaluation of zanidatamab, a novel, anti-HER2 biparatopic antibody, for the treatment of biliary tract cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2025; 25(9): 935-946.
83. 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
84. ICTRP, Zymeworks Inc. ZW25 in Subjects with Advanced or Metastatic HER2-Amplified Biliary Tract Cancer. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000459-11-GB>, [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020
85. 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.
86. Brookmeyer, R., Crowley, J. J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics* 1982; 38: 29.
87. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-6.
88. Rugo, H. S., Di Palma, J. A., Tripathy, D., Bryce, R., Moran, S. et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175(1): 5-15.

89. Li, J. Diarrhea With HER2-Targeted Agents in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 2019; 59(7): 935-946.
90. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut., Epidemiologischer Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023. Version: Epi2024_2 [unveröffentlicht]. 30.06.2025.[Aufgerufen am: 01.07.2025]. 2025
91. Hunter, L. A., Soares, H. P. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(20).
92. 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.
93. Blehacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* 2017; 11(1): 13-26.
94. Lamarca, A., Edeline, J., Goyal, L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open* 2022; 7(1): 100378.
95. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Clinical Trials in small Populations [online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.01.2026]. 2006
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (biliäres Karzinom mit MSI-H oder dMMR) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A22-79 [online]. 27.10.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5912/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-842.pdf, [Aufgerufen am: 18.07.2025]. 2022

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) [76]:	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]	14469
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]	37153
3	cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((CCA[tiab] OR eCCA[tiab] OR iCCA[tiab]) AND (bile[tiab] OR biliary[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR ((GBC[tiab] AND (gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab])) OR "gallbladder cancer"[tiab] OR ((AVC[tiab] AND (ampulla*[tiab] OR vater*[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR ampullary[tiab] OR periampullary[tiab]))	28160
4	(cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR ampulla*[tiab] OR vater*[tiab])	128931
5	(tumor*[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])	5343457
6	#4 AND #5	46726
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	70936
8	Receptor, ErbB-2[MeSH Terms]	33031
9	("epidermal growth factor receptor 2"[tiab] OR erbb2*[tiab] OR "erbb 2*" [tiab] OR "erbb receptor 2"[tiab] OR "neu differentiation factor receptor"[tiab] OR "neu protein"[tiab] OR "neu receptor"[tiab] OR "neuregulin receptor"[tiab] OR "oncoprotein neu"[tiab] OR "erb b 2"[tiab] OR "protein neu"[tiab] OR "c-erbb-2"[tiab] OR "receptor neu"[tiab] OR "her 2*" [tiab] OR "her-2*" [tiab] OR her2*[tiab])	66494
10	#8 OR #9	70487
11	("second line"[tiab] OR "second-line"[tiab] OR "2nd line"[tiab] OR "2nd-line"[tiab] OR "2L"[tiab] OR refract*[tiab] OR relaps*[tiab] OR previous*[tiab] OR "line of therap*" [tiab] OR "therap* line"[tiab] OR "therapy line*" [tiab] OR "treatment line*" [tiab] OR "line* of treatment*" [tiab] OR "prior therap*" [tiab] OR "previous treatment*" [tiab])	2953829
12	advanc*[tiab] OR metast*[tiab] OR unresect*[tiab] OR nonresect*[tiab] OR "un-resect*" [tiab] OR "non resect*" [tiab] OR "non-resect*" [tiab]	2038960
13	#11 OR #12	4768956
14	#7 AND #10 AND #13	362
15	zanidatamab[Supplementary Concept] OR zanidatamab*[tiab]	34
16	ziihera*[tiab]	3

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) [76]:	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	"zw 25"[tiab] OR zw25[tiab] OR zw-25[tiab]	7
18	Zymeworks[tiab] AND #10	5
19	(bispecific*[tiab] OR recombinan*[tiab] OR monoclonal[tiab]) AND antibod*[tiab]	296326
20	"Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "Antibodies, Bispecific"[Mesh]	305778
21	(#19 OR #20) AND #10	13245
22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21	13260
23	#14 AND #22	60
24	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type]	654082
25	"Controlled Clinical Trial"[Publication Type]	744923
26	"randomized"[Title/Abstract]	797391
27	"placebo"[Title/Abstract]	273205
28	"clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]	206513
29	"randomly"[Title/Abstract]	478615
30	"trial"[Title]	355492
31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1760408
32	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5410621
33	English[Language] OR German[Language]	35928950
34	#23 AND #31	9
35	#34 NOT #32	9
36	#35 AND #33	9

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	405
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	852
3	(cholangiocarcinoma*:ti,ab,kw OR ((CCA:ti,ab,kw OR eCCA:ti,ab,kw OR iCCA:ti,ab,kw) AND (bile:ti,ab,kw OR biliary:ti,ab,kw OR cholangio*:ti,ab,kw)) OR ((GBC:ti,ab,kw) AND (gallbladder:ti,ab,kw OR "gall bladder":ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw)) OR "gallbladder cancer":ti,ab,kw OR ((AVC:ti,ab,kw) AND (ampulla*:ti,ab,kw OR vater*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR ampullary:ti,ab,kw OR periampullary:ti,ab,kw))	1416
4	(cholangiocellular:ti,ab,kw OR cholangiocarc*:ti,ab,kw OR Klatskin*:ti,ab,kw OR (bile NEAR/3 duct*):ti,ab,kw OR (biliary NEAR/3 duct*):ti,ab,kw OR "biliary tract":ti,ab,kw OR gallbladder:ti,ab,kw OR "gall bladder":ti,ab,kw OR ampulla*:ti,ab,kw OR vater*:ti,ab,kw)	9894
5	(tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR lesion*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw)	347792
6	#4 AND #5	3857
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	3963
8	MeSH descriptor: [Genes, erbB-2] explode all trees	73
9	("epidermal growth factor receptor 2":ti,ab,kw OR erbb2*:ti,ab,kw OR "erbb 2":ti,ab,kw OR "erbb receptor 2":ti,ab,kw OR "neu differentiation factor receptor":ti,ab,kw OR "neu protein":ti,ab,kw OR "neu receptor":ti,ab,kw OR "neuregulin receptor":ti,ab,kw OR "oncoprotein neu":ti,ab,kw OR "erb b 2":ti,ab,kw OR "protein neu":ti,ab,kw OR "c-erbb-2":ti,ab,kw OR "receptor neu":ti,ab,kw OR "her-2":ti,ab,kw OR "her2":ti,ab,kw OR "her 2":ti,ab,kw OR her-2*:ti,ab,kw OR her2*:ti,ab,kw)	10710
10	#8 OR #9	10710
11	((("second line"):ti,ab,kw OR ("second-line"):ti,ab,kw OR ("2nd line"):ti,ab,kw OR ("2nd-line"):ti,ab,kw OR ("2L"):ti,ab,kw OR (refract*):ti,ab,kw OR (relaps*):ti,ab,kw OR (previous*):ti,ab,kw OR (line NEXT of NEXT therap*):ti,ab,kw OR (therapy NEXT line*):ti,ab,kw OR (therap* NEXT line):ti,ab,kw OR (treatment NEXT line*):ti,ab,kw OR (line* NEXT of NEXT treatment*):ti,ab,kw OR (prior NEXT therap*):ti,ab,kw OR (previous NEXT treatment*):ti,ab,kw)	254135
12	advanc*:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw OR unresect*:ti,ab,kw OR nonresect*:ti,ab,kw OR (((non OR "not" OR "un") NEAR/2 (resect*)):ti,ab,kw)	127296
13	#11 OR #12	350928
14	#7 AND #10 AND #13	49

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	zanidatamab*:ti,ab,kw	20
16	ziihera*:ti,ab,kw	0
17	("zw 25":ti,ab,kw OR zw25:ti,ab,kw OR zw-25:ti,ab,kw)	3
18	(Zymeworks:ti,ab,kw) AND #10	137
19	((bispecific*:ti,ab,kw) OR (recombinan*:ti,ab,kw) OR (monoclonal:ti,ab,kw)) AND (antibod*:ti,ab,kw)	29029
20	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees	23165
21	MeSH descriptor: [Antibodies, Bispecific] explode all trees	147
22	(#19 OR #20 OR #21) AND #10	1780
23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #22	1911
24	#14 AND #23	17
25	Davon in trials	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [77] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [78] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [79]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]	14469
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]	37153
3	cholangiocarcinoma*[tiab] OR ((CCA[tiab] OR eCCA[tiab] OR iCCA[tiab]) AND (bile[tiab] OR biliary[tiab] OR cholangio*[tiab])) OR ((GBC[tiab]) AND (gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab])) OR "gallbladder cancer"[tiab] OR ((AVC[tiab]) AND (ampulla*[tiab] OR vater*[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR ampullary[tiab] OR periampullary[tiab]))	28160
4	(cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR "biliary tract"[tiab] OR gallbladder[tiab] OR "gall bladder"[tiab] OR ampulla*[tiab] OR vater*[tiab])	128931
5	(tumor*[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])	5343457
6	#4 AND #5	46726
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	70936
8	Receptor, ErbB-2[MeSH Terms]	33031
9	("epidermal growth factor receptor 2"[tiab] OR erbb2*[tiab] OR "erbb 2*" [tiab] OR "erbb receptor 2"[tiab] OR "neu differentiation factor receptor"[tiab] OR "neu protein"[tiab] OR "neu receptor"[tiab] OR "neuregulin receptor"[tiab] OR "oncoprotein neu"[tiab] OR "erb b 2"[tiab] OR "protein neu"[tiab] OR "c-erbb-2"[tiab] OR "receptor neu"[tiab] OR "her 2*" [tiab] OR "her-2*" [tiab] OR her2*[tiab])	66494
10	#8 OR #9	70487
11	("second line"[tiab] OR "second-line"[tiab] OR "2nd line"[tiab] OR "2nd-line"[tiab] OR "2L"[tiab] OR refract*[tiab] OR relaps*[tiab] OR previous*[tiab] OR "line of therap*" [tiab] OR "therap* line"[tiab] OR "therapy line*" [tiab] OR "treatment line*" [tiab] OR "line* of treatment*" [tiab] OR "prior therap*" [tiab] OR "previous treatment*" [tiab])	2953829
12	advanc*[tiab] OR metast*[tiab] OR unresect*[tiab] OR nonresect*[tiab] OR "un-resect*" [tiab] OR "non resect*" [tiab] OR "non-resect*" [tiab]	2038960
13	#11 OR #12	4768956
14	#7 AND #10 AND #13	362
15	randomized controlled trial[Publication Type]	654082

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [77] NRS-Filter nach Waffenschmidt et al. 2020 [78] Ausgewählte Schlagworte nach Pufulete et al. 2022 [79]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
16	randomized[all] OR placebo[all]	1803353
17	#15 OR #16	1804094
18	(cohort[all] OR (control[all] AND study[all]))	4718784
19	control[Text Word] AND group*[Text Word]	1543253
20	"Epidemiologic Studies"[Mesh]	3588713
21	program[Text Word] OR clinical trial[Publication Type] OR comparative stud*[all] OR evaluation studies[all]	4620370
22	"Statistics as Topic"[Mesh] OR survey*[Text Word] OR follow-up*[all] OR (time factors[all]) OR ci[Text Word]	7571577
23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	13429730
24	"Natural History"[Mesh]	890
25	(natural[tiab] OR disease[tiab] OR clinic*[tiab]) AND (histor*[tiab] OR course*[tiab])	936946
26	#24 OR #25	937438
27	register[tiab] OR registr*[tiab]	530126
28	(longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR clinical[tiab]) AND (trial*[tiab] OR stud*[tiab])	4522830
29	"Clinical Studies as Topic"[Mesh]	428865
30	#27 OR #28 OR #29	5019384
31	#17 OR #23 OR #26 OR #30	15438626
32	"Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	5410621
33	comment[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR editorial[Publication Type]	2377220
34	#32 OR #33	7711027
35	English[Language] OR German[Language]	35928948
36	#14 AND #31	240
37	#36 NOT #34	239
38	#37 AND #35	237

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	405
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	852
3	(cholangiocarcinoma*:ti,ab,kw OR ((CCA:ti,ab,kw OR eCCA:ti,ab,kw OR iCCA:ti,ab,kw) AND (bile:ti,ab,kw OR biliary:ti,ab,kw OR cholangio*:ti,ab,kw)) OR ((GBC:ti,ab,kw) AND (gallbladder:ti,ab,kw OR "gall bladder":ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw)) OR "gallbladder cancer":ti,ab,kw OR ((AVC:ti,ab,kw) AND (ampulla*:ti,ab,kw OR vater*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR ampullary:ti,ab,kw OR periampullary:ti,ab,kw))	1416
4	(cholangiocellular:ti,ab,kw OR cholangiocarc*:ti,ab,kw OR Klatskin*:ti,ab,kw OR (bile NEAR/3 duct*):ti,ab,kw OR (biliary NEAR/3 duct*):ti,ab,kw OR "biliary tract":ti,ab,kw OR gallbladder:ti,ab,kw OR "gall bladder":ti,ab,kw OR ampulla*:ti,ab,kw OR vater*:ti,ab,kw)	9894
5	(tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR lesion*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw)	347792
6	#4 AND #5	3857
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	3963
8	MeSH descriptor: [Genes, erbB-2] explode all trees	73
9	("epidermal growth factor receptor 2":ti,ab,kw OR erbb2*:ti,ab,kw OR "erbb 2":ti,ab,kw OR "erbb receptor 2":ti,ab,kw OR "neu differentiation factor receptor":ti,ab,kw OR "neu protein":ti,ab,kw OR "neu receptor":ti,ab,kw OR "neuregulin receptor":ti,ab,kw OR "oncoprotein neu":ti,ab,kw OR "erb b 2":ti,ab,kw OR "protein neu":ti,ab,kw OR "c-erbb-2":ti,ab,kw OR "receptor neu":ti,ab,kw OR "her-2":ti,ab,kw OR "her2":ti,ab,kw OR "her 2":ti,ab,kw OR her-2*:ti,ab,kw OR her2*:ti,ab,kw)	10710
10	#8 OR #9	10710
11	((("second line"):ti,ab,kw OR ("second-line"):ti,ab,kw OR ("2nd line"):ti,ab,kw OR ("2nd-line"):ti,ab,kw OR ("2L"):ti,ab,kw OR (refract*):ti,ab,kw OR (relaps*):ti,ab,kw OR (previous*):ti,ab,kw OR (line NEXT of NEXT therap*):ti,ab,kw OR (therapy NEXT line*):ti,ab,kw OR (therap* NEXT line):ti,ab,kw OR (treatment NEXT line*):ti,ab,kw OR (line* NEXT of NEXT treatment*):ti,ab,kw OR (prior NEXT therap*):ti,ab,kw OR (previous NEXT treatment*):ti,ab,kw)	254135
12	advanc*:ti,ab,kw OR metastas*:ti,ab,kw OR unresect*:ti,ab,kw OR nonresect*:ti,ab,kw OR (((non OR "not" OR "un") NEAR/2 (resect*)):ti,ab,kw)	127296
13	#11 OR #12	350928
14	#7 AND #10 AND #13	49

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	06.01.2026	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	Davon in Trials	49

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Biliary Tract Cancer ^a OR Gallbladder cancer ^b OR Cholangiocarcinoma ^c OR Ampullary Cancer ^d [condition] AND HER2 OR HER-2 OR erbB2 OR erbB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2 [Other Terms]
Treffer	83
^a Biliary Tract Cancer umfasst die Synonyme: biliary tract ; Biliary system ; biliary tree ; Bile Tract; biliary tract cancer ; biliary cancer ; Biliary Tract Cancers ; biliary cancers ; Cancer of the Biliary Tract ; Malignant tumor of biliary tract; cancer ; Neoplasms ; Tumors ; Tumor ; Cancers ; Neoplasm ; malignancies ; Malignancy ; tumours ; Oncology ; Tumour ; Malignant neoplasm ; Neoplasia ; malignant tumors ; Malignant tumor ; Malignant Neoplasms ; primary cancer ^b Gallbladder cancer umfasst die Synonyme: gallbladder ; Gall bladder; gallbladder cancer ; gallbladder carcinoma ; Gall Bladder Cancer ; gall bladder carcinoma ; Stage IV Gallbladder Cancer ; Carcinoma of the Gallbladder ; Stage III Gallbladder Cancer ; Stage III Gallbladder Cancer AJCC v8 ; Stage IV Gallbladder Cancer AJCC v8 ; cancer of the gallbladder ; of gallbladder cancer ; carcinoma gallbladder ; Stage IIB Gallbladder Cancer AJCC v8 ; Carcinoma of gallbladder ; Stage IIA Gallbladder Cancer AJCC v8 ; stage IIB gallbladder cancer ; stage IIA gallbladder cancer ; cancer of gallbladder ; cancer gallbladder ; gallbladder malignant neoplasm ; Gall Bladder Cancers; cancer ; Neoplasms ; Tumor ; Tumors ; Cancers ; Neoplasm ; malignancies ; Malignancy ; Malignant neoplasm ; Oncology ; Tumour ; tumours ; primary cancer ; Neoplasia ; malignant tumors ^c Cholangiocarcinoma umfasst die Synonyme: cholangiocarcinoma ; Bile duct cancer ; Cholangiocellular carcinoma ; Cholangiocarcinomas ^d Ampullary cancer umfasst die Synonyme: ampullary cancer ; ampulla of Vater cancer ; Ampullary carcinoma ; Carcinoma of ampulla of Vater ; Ampulla of Vater carcinoma	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Biliary Tract Cancer OR Gallbladder cancer OR Cholangiocarcinoma OR Ampullary Cancer) AND (HER2 OR HER-2 OR ERBB2 OR ERBB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2)
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	CTIS
Suchoberfläche^a	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Advanced Search ¹
Suchstrategie	Biliary Tract Cancer
Treffer	16
Im Feld „Medical Condition“ gesucht.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Suchoberfläche	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Biliary Tract Cancer OR Gallbladder cancer OR Cholangiocarcinoma OR Ampullary Cancer) AND (HER2 OR HER-2 OR erbB2 OR erbB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2)
Treffer	76

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Biliary Tract Cancer ^a OR Gallbladder cancer ^b OR Cholangiocarcinoma ^c OR Ampullary Cancer ^d [condition] AND HER2 OR HER-2 OR erbB2 OR erbB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2 [Other Terms]
Treffer	83
^a Biliary Tract Cancer umfasst die Synonyme: biliary tract ; Biliary system ; biliary tree ; Bile Tract; biliary tract cancer ; biliary cancer ; Biliary Tract Cancers ; biliary cancers ; Cancer of the Biliary Tract ; Malignant tumor of biliary tract; cancer ; Neoplasms ; Tumors ; Tumor ; Cancers ; Neoplasm ; malignancies ; Malignancy ; tumours ; Oncology ; Tumour ; Malignant neoplasm ; Neoplasia ; malignant tumors ; Malignant tumor ; Malignant Neoplasms ; primary cancer ^b Gallbladder cancer umfasst die Synonyme: gallbladder ; Gall bladder; gallbladder cancer ; gallbladder carcinoma ; Gall Bladder Cancer ; gall bladder carcinoma ; Stage IV Gallbladder Cancer ; Carcinoma of the Gallbladder ; Stage III Gallbladder Cancer ; Stage III Gallbladder Cancer AJCC v8 ; Stage IV Gallbladder Cancer AJCC v8 ; cancer of the gallbladder ; of gallbladder cancer ; carcinoma gallbladder ; Stage IIB Gallbladder Cancer AJCC v8 ; Carcinoma of gallbladder ; Stage IIA Gallbladder Cancer AJCC v8 ; stage IIB gallbladder cancer ; stage IIA gallbladder cancer ; cancer of gallbladder ; cancer gallbladder ; gallbladder malignant neoplasm ; Gall Bladder Cancers; cancer ; Neoplasms ; Tumor ; Tumors ; Cancers ; Neoplasm ; malignancies ; Malignancy ; Malignant neoplasm ; Oncology ; Tumour ; tumours ; primary cancer ; Neoplasia ; malignant tumors ^c Cholangiocarcinoma umfasst die Synonyme: cholangiocarcinoma ; Bile duct cancer ; Cholangiocellular carcinoma ; Cholangiocarcinomas ^d Ampullary cancer umfasst die Synonyme: ampullary cancer ; ampulla of Vater cancer ; Ampullary carcinoma ; Carcinoma of ampulla of Vater ; Ampulla of Vater carcinoma	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Biliary Tract Cancer OR Gallbladder cancer OR Cholangiocarcinoma OR Ampullary Cancer) AND (HER2 OR HER-2 OR ERBB2 OR ERBB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2)
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	CTIS
Suchoberfläche^a	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Advanced Search ¹
Suchstrategie	Biliary Tract Cancer
Treffer	16
^a Im Feld „Medical Condition“ gesucht.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Suchoberfläche	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	06.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Biliary Tract Cancer OR Gallbladder cancer OR Cholangiocarcinoma OR Ampullary Cancer) AND (HER2 OR HER-2 OR erbB2 OR erbB-2 OR human epidermal growth factor receptor 2)
Treffer	76

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
1.	Kam, A. E., Masood, A., Shroff, R. T. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6(11): 956-969.	A7 – Publikationstyp
2.	Ten Haaf, B. H., Pedregal, M., Prato, J., Klümpen, 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.	A7 – Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Zitat	Bewertung
1.	Kam, A. E., Masood, A., Shroff, R. T. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2021; 6(11): 956-969.	A7 – Publikationstyp
2.	Ten Haaf, B. H., Pedregal, M., Prato, J., Klümper, H. J., Moreno, V. et al. Revolutionizing anti-HER2 therapies for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: Current advancements and future perspectives. <i>Eur J Cancer</i> 2024; 199: 113564.	A7 – Publikationstyp
3.	Keam, S. J. Zanidatamab: First Approval. <i>Drugs</i> 2025; 85(5): 707-714.	A7 – Publikationstyp
4.	Javle, M., Zhao, H., Abou-Alfa, G. K. Systemic therapy for gallbladder cancer. <i>Chin Clin Oncol</i> 2019; 8(4): 44.	A1 – Population
5.	Merters, J., Lamarca, A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. <i>J Hepatol</i> 2023; 78(3): 652-657.	A2 – Intervention
6.	Harding, J. J., Khalil, D. N., Fabris, L., Abou-Alfa, G. K. Rational development of combination therapies for biliary tract cancers. <i>J Hepatol</i> 2023; 78(1): 217-228.	A2 – Intervention
7.	Sarkis, Y., Al Soueidy, A., Kourie, H. R. Will advanced cholangiocarcinoma become a targetable malignancy? <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2021; 159: 103233.	A2 – Intervention
8.	Mahipal, A., Kommalapati, A., Tella, S. H., Lim, A., Kim, R. Novel targeted treatment options for advanced cholangiocarcinoma. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2018; 27(9): 709-720.	A2 – Intervention
9.	Sohal, D. P., Shrotriya, S., Abazeed, M., Cruise, M., Khorana, A. Molecular characteristics of biliary tract cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2016; 107: 111-118.	A5 – Studientyp
10.	Ayasun, R., Ozer, M., Sahin, I. The Role of HER2 Status in the Biliary Tract Cancers. <i>Cancers (Basel)</i> 2023; 15(9).	A7 – Publikationstyp
11.	Jin, W. ErBb Family Proteins in Cholangiocarcinoma and Clinical Implications. <i>J Clin Med</i> 2020; 9(7).	A2 – Intervention
12.	Li, J., Rocha, F. G., Mayo, S. C. Past, Present, and Future Management of Localized Biliary Tract Malignancies. <i>Surg Oncol Clin N Am</i> 2023; 32(1): 83-99.	A7 – Publikationstyp
13.	Yoo, C., Hyung, J., Chan, S. L. Recent Advances in Systemic Therapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. <i>Liver Cancer</i> 2024; 13(2): 119-135.	A2 – Intervention
14.	Mahmood, U., Abbass, A., Khan, K. Optimizing outcomes and personalizing care with targeted agents in advanced cholangiocarcinoma. <i>Cancer Treat Rev</i> 2024; 131: 102851.	A7 – Publikationstyp
15.	Ho, J., Fiocco, C., Spencer, K. Treating Biliary Tract Cancers: New Targets and Therapies. <i>Drugs</i> 2022; 82(17): 1629-1647.	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
16.	Zhang, W., Zhou, H., Wang, Y., Zhang, Z., Cao, G. et al. Systemic treatment of advanced or recurrent biliary tract cancer. Biosci Trends 2020; 14(5): 328-341.	A2 – Intervention
17.	Demols, A., Bucalau, A. M., Mans, L. The path to personalized treatment in advanced and metastatic biliary tract cancers: a review of new targeted therapies and immunotherapy. Curr Opin Oncol 2022; 34(4): 403-411.	A2 – Intervention
18.	Zhao, D. Y., Lim, K. H. Current biologics for treatment of biliary tract cancers. J Gastrointest Oncol 2017; 8(3): 430-440.	A5 – Studientyp
19.	Xie, C., McGrath, N. A., Monge Bonilla, C., Fu, J. Systemic treatment options for advanced biliary tract carcinoma. J Gastroenterol 2020; 55(10): 944-957.	A7 – Publikationstyp
20.	Rizzo, A., Ricci, A. D., Bonucci, C., Tober, N., Palloni, A. et al. Experimental HER2-targeted therapies for biliary tract cancer. Expert Opin Investig Drugs 2021; 30(4): 389-399.	A2 – Intervention
21.	Mizrahi, J. D., Shroff, R. T. New Treatment Options for Advanced Biliary Tract Cancer. Curr Treat Options Oncol 2020; 21(8): 63.	A7 – Publikationstyp
22.	Sicklick, J. K., Fanta, P. T., Shimabukuro, K., Kurzrock, R. Genomics of gallbladder cancer: the case for biomarker-driven clinical trial design. Cancer Metastasis Rev 2016; 35(2): 263-75.	A2 – Intervention
23.	Vogel, A., Saborowski, A. Current and Future Systemic Therapies in Biliary Tract Cancer. Visc Med 2021; 37(1): 32-38.	A7 – Publikationstyp
24.	Tsumura, T., Doi, K., Marusawa, H. Precision Medicine of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers: Focusing on Clinical Trial Outcomes. Cancers (Basel) 2022; 14(15).	A2 – Intervention
25.	Wakai, T., Nagahashi, M., Shimada, Y., Prasoon, P., Sakata, J. Genetic analysis in the clinical management of biliary tract cancer. Ann Gastroenterol Surg 2020; 4(4): 316-323.	A2 – Intervention
26.	Uson Junior, P. L. S., Borad, M. J. Precision approaches for cholangiocarcinoma: progress in clinical trials and beyond. Expert Opin Investig Drugs 2022; 31(1): 125-131.	A7 – Publikationstyp
27.	Uson Junior, P. L. S., Bearss, J., Babiker, H. M., Borad, M. J. Novel precision therapies for cholangiocarcinoma: an overview of clinical trials. Expert Opin Investig Drugs 2023; 32(1): 69-75.	A7 – Publikationstyp
28.	Morizane, C., Ueno, M., Ikeda, M., Okusaka, T., Ishii, H. et al. New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. Jpn J Clin Oncol 2018; 48(8): 703-711.	A2 – Intervention
29.	Deiana, C., Ricci, C., Vahabi, M., Ali, M., Brandi, G. et al. Advances in target drugs and immunotherapy for biliary tract cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2024; 18(10): 605-630.	A7 – Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
30.	Oyasiji, T., Zhang, J., Kuvshinoff, B., Iyer, R., Hochwald, S. N. Molecular Targets in Biliary Carcinogenesis and Implications for Therapy. <i>Oncologist</i> 2015; 20(7): 742-51.	A7 – Publikationstyp
31.	Kanwal, W., Narjis, K., Musani, S., Nancy, F., Qureshi, L. et al. Exploring Zanidatamab's efficacy across HER2-positive Malignancies: a narrative review. <i>BMC Cancer</i> 2025; 25(1): 382.	A7 – Publikationstyp
32.	Aimar, G., Paratore, C., Zichi, C., Marino, D., Sperti, E. et al. A review of molecularly targeted therapy in biliary tract carcinoma: what is the next step? <i>Explor Target Antitumor Ther</i> 2021; 2(5): 448-464.	A7 – Publikationstyp
33.	Iyer, P., Chen, M. H., Goyal, L., Denlinger, C. S. Targets for therapy in biliary tract cancers: the new horizon of personalized medicine. <i>Chin Clin Oncol</i> 2020; 9(1): 7.	A2 – Intervention
34.	Harding, J. J., Fan, J., Oh, D. Y., Choi, H. J., Kim, J. W. et al. A plain language summary of the results from the phase 2b HERIZON-BTC-01 study of zanidatamab in participants with HER2-amplified biliary tract cancer. <i>Future Oncol</i> 2024; 20(31): 2319-2329.	A7 – Publikationstyp
35.	Hu, Z. I., Lim, K. H. Evolving Paradigms in the Systemic Treatment of Advanced Gallbladder Cancer: Updates in Year 2022. <i>Cancers (Basel)</i> 2022; 14(5).	A7 – Publikationstyp
36.	Neuzillet, C., Artru, P., Assenat, E., Edeline, J., Adhoute, X. et al. Optimizing Patient Pathways in Advanced Biliary Tract Cancers: Recent Advances and a French Perspective. <i>Target Oncol</i> 2023; 18(1): 51-76.	A7 – Publikationstyp
37.	Idris, R., Chaijaroenkul, W., Na-Bangchang, K. Molecular Targets and Signaling Pathways in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> 2023; 24(3): 741-751.	A2 – Intervention
38.	Perego, G., Burgio, V., Nozza, R., Longobardo, G., Bernecich, M. et al. Is there any place for novel agents in treating biliary tract cancer? <i>Med Oncol</i> 2021; 38(2): 19.	A2 – Intervention
39.	De Lorenzo, S., Garajova, I., Stefanini, B., Tovoli, F. Targeted therapies for gallbladder cancer: an overview of agents in preclinical and clinical development. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2021; 30(7): 759-772.	A1 – Population
40.	Heumann, P., Albert, A., Gülow, K., Tümen, D., Müller, M. et al. Current and Future Therapeutic Targets for Directed Molecular Therapies in Cholangiocarcinoma. <i>Cancers (Basel)</i> 2024; 16(9).	A7 – Publikationstyp
41.	Smolenschi, C., Blanc, J. F., Lancry, A., Klajer, E., Debaillon-Vesque, A. et al. Real-world efficacy of zanidatamab in patients with HER2 positive advanced biliary tract cancers. <i>Eur J Cancer</i> 2025; 222: 115432.	A1 – Population
42.	LaPelusa, M., Heumann, T., Goff, L., Agarwal, R. Targeted therapies in advanced biliary tract cancers-a narrative review. <i>Chin Clin Oncol</i> 2023; 12(2): 14.	A7 – Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
43.	Prete, M. G., Cammarota, A., D'Alessio, A., Zanuso, V., Rimassa, L. Current options and future directions of systemic therapy for advanced biliary tract cancer. <i>Explor Target Antitumor Ther</i> 2021; 2(5): 416-433.	A7 – Publikationstyp
44.	Mie, T., Sasaki, T., Okamoto, T., Furukawa, T., Takeda, T. et al. Current Status of Targeted Therapy for Biliary Tract Cancer in the Era of Precision Medicine. <i>Cancers (Basel)</i> 2024; 16(5).	A7 – Publikationstyp
45.	Okano, N., Pirozzi, A., Abidoye, O., Hoyek, C., Eslinger, C. et al. Systemic therapy for pretreated advanced biliary tract cancer: past developments and recent advances. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2025; 55(7): 675-690.	A7 – Publikationstyp
46.	Ellis, H., Braconi, C., Valle, J. W., Bardeesy, N. Cholangiocarcinoma Targeted Therapies: Mechanisms of Action and Resistance. <i>Am J Pathol</i> 2025; 195(3): 437-452.	A7 – Publikationstyp
47.	Bath, N. M., Pawlik, T. M. Narrative review: current management and novel targeted therapies in intrahepatic cholangiocarcinoma. <i>Chin Clin Oncol</i> 2023; 12(1): 5.	A7 – Publikationstyp
48.	Nemunaitis, J. M., Brown-Glabeman, U., Soares, H., Belmonte, J., Liem, B. et al. Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of New Mexico. <i>BMC Cancer</i> 2018; 18(1): 665.	A2 – Intervention
49.	Roth, G. S., Neuzillet, C., Sarabi, M., Edeline, J., Malka, D. et al. Cholangiocarcinoma: what are the options in all comers and how has the advent of molecular profiling opened the way to personalised medicine ? <i>Eur J Cancer</i> 2023; 179: 1-14.	A7 – Publikationstyp
50.	Theocharopoulos, C., Ziogas, I. A., Mungo, B., Gogas, H., Ziogas, D. C. et al. HER2-targeted therapies: Unraveling their role in biliary tract cancers. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2025; 208: 104655.	A7 – Publikationstyp
51.	Peshin, S., Bashir, F., Kodali, N. A., Dharia, A., Zaiter, S. et al. Immunotherapy in GI Cancers: Lessons from Key Trials and Future Clinical Applications. <i>Antibodies (Basel)</i> 2025; 14(3).	A1 – Population
52.	Xu, H., Liang, Y., Tang, W., Yang, X., Du, X. Clinical significance of HER2 overexpression in biliary tract carcinoma --a meta analysis. <i>Front Oncol</i> 2025; 15: 1534005.	A1 – Population
53.	Müller, B. G., De Aretxabala, X., González Domingo, M. A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we know, what we do, and what should be done. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book</i> 2014: e165-70.	A2 – Intervention
54.	Cammarota, A., Balsano, R., Pressiani, T., Bozzarelli, S., Rimassa, L. et al. The Immune-Genomics of Cholangiocarcinoma: A Biological Footprint to Develop Novel Immunotherapies. <i>Cancers (Basel)</i> 2025; 17(2).	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
55.	Zeme, E. L., Van Loon, K., Kelley, R. K., Gordan, J. D. Emerging Therapies for the Management of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-/ERBB2-Altered Advanced Biliary Tract Cancers. J Clin Oncol 2024; 42(27): 3170-3176.	A7 – Publikationstyp
56.	Naleid, N., Pawar, O., Chakrabarti, S., Jin, Z., Mangla, A. et al. Safety and Efficacy of Anti-Human Epidermal Growth Factor 2 Agents in the Treatment of Biliary Tract Cancers: A Systematic Review. JCO Precis Oncol 2025; 9: e2400594.	A7 – Publikationstyp
57.	Inoue, K., Nakamura, Y., Caughey, B., Zheng-Lin, B., Ueno, M. et al. Clinicomolecular Profile and Efficacy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Targeted Therapy for HER2-Amplified Advanced Biliary Tract Cancer. JCO Precis Oncol 2025; 9: e2400718.	A7 – Publikationstyp
58.	Warren, E. A. K., Maithel, S. K. Molecular pathology for cholangiocarcinoma: a review of actionable genetic targets and their relevance to adjuvant & neoadjuvant therapy, staging, follow-up, and determination of minimal residual disease. Hepatobiliary Surg Nutr 2024; 13(1): 29-38.	A7 – Publikationstyp
59.	Subbiah, I. M., Subbiah, V., Tsimberidou, A. M., Naing, A., Kaseb, A. O. et al. Targeted therapy of advanced gallbladder cancer and cholangiocarcinoma with aggressive biology: eliciting early response signals from phase 1 trials. Oncotarget 2013; 4(1): 156-65.	A1 – Population
60.	Dumbrava, E. E. I., Balaji, K., Raghav, K., Hess, K., Javle, M. et al. Targeting ERBB2 (HER2) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Beyond Conventional Indications. JCO Precis Oncol 2019; 3.	A5 – Studientyp
61.	Zhou, W., Jiang, C., Zhan, N., Lv, X., Fan, L. et al. Human epidermal growth factor receptor 2, epidermal growth factor receptor, and c-MET overexpression and survival in biliary tract cancer: A meta-analysis. J Cancer Res Ther 2018; 14(Supplement): S28-s35.	A7 – Publikationstyp
62.	Camera, S., Rimini, M., Foti, S., Lo Prinzi, F., Vitiello, F. et al. Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Therapies in Biliary Tract Cancers: A Meta-Analysis on Disease Location, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Status, and Survival Outcomes. Oncology 2025: 1-13.	A7 – Publikationstyp
63.	Euctr, F. R. A Multicenter, Randomized Phase II Trial Assessing the Activity of Gemcitabine – Oxaliplatin Chemotherapy Alone or in Combination with Cetuximab in Patients with Advanced Biliary Cancer - BINGO. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001200-20-FR 2007 .	A1 – Population
64.	Javle, M. M., Oh, D. Y., Ikeda, M., Yong, W. P., McIntyre, N. et al. Results from TreeTopp: a randomized phase II study of the efficacy and safety of varlitinib plus capecitabine versus placebo in second-line (2L) advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC). Journal of clinical oncology 2020; 38(15).	A7 – Publikationstyp
65.	Cremolini, C., Botticelli, A., Scagnoli, S., Verkhovskaia, S., Crimini, E. et al. 14P Comprehensive genomic profiling to guide personalized targeted and immunotherapy	A7 – Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
	in gastrointestinal tumors: subgroup analysis of the ROME trial. <i>Annals of oncology</i> 2025; 36: S10-S11.	
66.	Botticelli, A., Scagnoli, S., Conte, P., Cremolini, C., Ascierto, P. A. et al. LBA7 The Rome trial from histology to target: the road to personalize targeted therapy and immunotherapy. <i>Annals of oncology</i> 2024; 35: S1202.	A7 – Publikationstyp
67.	Siwek, M., Chmiel, P., Grabowska, H., Grąt, M., Kraj, L. Second-Line Treatment in cholangiocarcinoma - Current State of the Art and Future Perspectives. <i>Curr Treat Options Oncol</i> 2025; 26(12): 1061-1077.	A7 – Publikationstyp
68.	Macarulla, T., Neuzillet, C., Prager, G. W., Rimassa, L., Bridgewater, J. Opportunities and Approaches to Optimising Advanced Cholangiocarcinoma Outcomes in the Era of Targeted Therapies: A Narrative Review. <i>Oncol Ther</i> 2025; 13(4): 939-962.	A7 – Publikationstyp
69.	Hussain, M. M., Qammar, S., Wang, J. M., Zhai, A. Q., Li, F. Y. et al. Recent advancements in systemic therapy for biliary tract cancers: a literature review. <i>J Gastrointest Oncol</i> 2025; 16(5): 2402-2429.	A7 – Publikationstyp
70.	Yoon, H., Yoo, C. Systemic Therapy for Advanced Biliary Tract Cancers in 2026: Current Standard of Care and Emerging Therapeutic Strategies. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2025.	A7 – Publikationstyp
71.	Meric-Bernstam, F., Beeram, M., Hamilton, E., Oh, D. Y., Hanna, D. L. et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23(12): 1558-1570.	A1 – Population

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Bewertung
1	ClinicalTrials.gov., Universitair Ziekenhuis Brussel. Quantification of 68-GaNOTA-Anti-HER2 VHH1 Uptake in Metastasis of Breast Carcinoma Patients and Assessment of Repeatability (VUBAR) - Pilot Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924466 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A1 – Population
2	ClinicalTrials.gov., Klus Pharma Inc. A Phase I-II, FIH Study of A166 in Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors Expressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) or Are HER2 Amplified That Did Not Respond or Stopped Responding to Approved Therapies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602079 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
3	ClinicalTrials.gov., Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. Efficacy and Safety of GemCis Plus Trastuzumab Plus Pembrolizumab in Previously Untreated HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178445 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
4	ClinicalTrials.gov., Changhoon Yoo. The Pilot Study of Trastuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin for HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03613168 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
5	ClinicalTrials.gov., Ambrx, I. A Global Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ARX788 for Selected HER2-mutated or HER2-amplified/Overexpressed Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041972 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention

6	ClinicalTrials.gov., SUNHO (China)BioPharmaceutical CO., L. Phase Ib/II Clinical Study of IAH0968 in Combination With Gemcitabine and Cisplatin for the Treatment of HER2-Positive Unresectable Advanced/Metastatic Malignant Tumors and Cholangiocarcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991518 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
7	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig Versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467357 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
8	ClinicalTrials.gov., Post Graduate Institute of Medical Education and Research, C. Deep Learning Radiogenomics For Individualized Therapy in Unresectable Gallbladder Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718115 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A5 – Studiendesign/-typ
9	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study Trastuzumab (NSC 688097) in Her2/Neu Positive Cancer of the Gallbladder or Biliary Tract (NCI 7756). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00478140 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2007	A2 – Intervention
10	ClinicalTrials.gov., Shen Lin. Multicenter, Phase II Study of Chemotherapy in Combination With Trastuzumab in Patients of Pretreated, HER2 Positive, Relapse or Metastatic Carcinoma of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03185988 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
11	ClinicalTrials.gov., Black Diamond Therapeutics, I. MasterKey-01: A Phase 1/2, Open-label, Two-part, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Antitumor Activity of BDTX-189, an Inhibitor of Allosteric ErbB Mutations, in Patients w/ Advanced Solid Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209465 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
12	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	A5 – Studiendesign/-typ
13	ClinicalTrials.gov., Union Hospital, T. M. C., Huazhong University of Science and Technology., A Prospective, Open-Label, Multicenter Phase II Clinical Study of Trastuzumab Rezetecan Combined With Pertuzumab and Iparomlimab and Tuvonralimab as First-Line Therapy for HER2-Expressing Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07129018 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
14	ClinicalTrials.gov., Peking University Cancer Hospital & Institute. The Efficacy and Safety of KN026 Combination Chemotherapy ± KN046 in HER2-Positive Advanced Colorectal Cancer and Biliary Tract Cancer as First-Line Treatment : a Phase II Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05985707 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
15	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	A5 – Studiendesign/-typ

16	ClinicalTrials.gov., Bayer. A Phase 2 Open-label Basket Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Orally Administered Reversible Tyrosine Kinase Inhibitor BAY 2927088 in Participants With Metastatic or Unresectable Solid Tumors With HER2-activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06760819 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
17	ClinicalTrials.gov., ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc. An Open-label, Multicenter, First-in-human Dose-escalation and Cohort Expansion Phase I/II Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of IMM2902 in the Treatment of HER2-expressing Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805956 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
18	ClinicalTrials.gov., Bolt Biotherapeutics, I. Phase 1/2 Study of BDC-1001 As a Single Agent and in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced HER2-Expressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278144 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
19	ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. An Open-label Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Zanidatamab With Standard-of-care Therapy Against Standard-of-care Therapy Alone for Advanced HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06282575 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
20	ClinicalTrials.gov., GeneQuantum Healthcare (Suzhou) Co., L. A Phase 1, First-In-Human, Multicenter, Open-Label, Study of GQ1001, a HER2 Targeted Antibody-Drug Conjugate, Administered Intravenously, in Adult Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04450732 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
21	ClinicalTrials.gov., Taiho Oncology, I. A Phase 1/2, Open Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of TAS0728, an Oral Covalent Binding Inhibitor of HER2, in Subjects With Advanced Solid Tumors With HER2 or HER3 Abnormalities. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03410927 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
22	ClinicalTrials.gov., Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Efficacy and Safety Study of Inetetamab Combined with Chemotherapy ± PD-1/PD-L1 Inhibitor As First-Line Treatment for HER2-Positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06818773 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
23	ClinicalTrials.gov., Yuhan Corporation. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of YH32367 in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05523947 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
24	ClinicalTrials.gov., Jiangsu Cancer Institute & Hospital. RC48-ADC in Combination With Envolizumab for the First-line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer With Positive HER-2: A Prospective, Single-arm Phase II Trial. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417230 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A1 – Population

25	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
26	ClinicalTrials.gov., Tata Memorial Centre. Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in First-line HER2 Positive Advanced Biliary Tract Cancer Patients - a Randomized Non-blinded Two-arm Phase III Prospective Clinical Trial (TAB-2 Study). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07062263 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
27	ClinicalTrials.gov., Carisma Therapeutics Inc. A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660929 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
28	ClinicalTrials.gov., RemeGen Co., L. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Study of RC48-ADC in Subjects With HER2 Overexpressed Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer (BTC) Who Have Failed First-line Chemotherapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04329429 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
29	ClinicalTrials.gov., Yonsei University. First-line Trastuzumab Plus Chemoimmunotherapy for Biliary Tract Cancer (HERBOT Trial). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749900 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
30	ClinicalTrials.gov., Jiangsu HengRui Medicine Co., L. A Phase 2 Study of Pyrotinib in Patients With Advanced/ Metastatic HER2-Altered Biliary Tract Cancers Who Have Failed One or Two Prior Lines of Therapies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04571710 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
31	ClinicalTrials.gov., Yonsei University. A Phase II Trial of Trastuzumab-pkrb Combined With Modified FOLFOX-6 in Biliary Tract Cancer Patients Progressed on First Line Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722133 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
32	ClinicalTrials.gov., Suzhou Suncadia Biopharmaceuticals Co., L. An Open, Multicenter Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06778031 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
33	ClinicalTrials.gov., Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co., L. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of TQB2102 for Injection in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431490 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
34	ClinicalTrials.gov., Shanghai Bao Pharmaceuticals Co., L. An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of KJ015 Injection (Subcutaneous Injection) in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036185 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention

35	ClinicalTrials.gov., Jiangsu HengRui Medicine Co., L. A Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in Patients With HER2-expressing/Amplified, Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancer (BTC) Who Have Previously Failed First or Second-line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413745 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
36	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. External Control Arm Study for T-DXd for Patients With HER2 IHC3+ Solid Tumors (ESPERANZA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06973161 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studiendesign/-typ
37	ClinicalTrials.gov., Hoffmann-La Roche. Phase II, Exploratory, Multicenter, Non Randomized, Single Agent Cohort Study to Determine Best Tumor Response With Trastuzumab Emtansine in HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999672 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
38	ClinicalTrials.gov., Cancer Research UK. DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial): An Umbrella-Basket Platform Trial to Evaluate the Efficacy of Targeted Therapies in Rare Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult (TYA) Cancers With Actionable Genomic Alterations, Including Common Cancers With Rare Actionable Alterations. Treatment Arm 04: Trastuzumab in Combination With Pertuzumab in Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult Patients With Cancers With HER2 Amplification or Activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786716 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
39	ClinicalTrials.gov., The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. Disitamab Vedotin (RC-48) Combined With Zimberelizumab (GLS-010) in HER2-overexpressed Patients With Previously Treated Unresectable Biliary Tract Cancer, A Single-arm, Open-label, Phase II Clinical Trail (RIGHT Study). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05540483 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
40	ClinicalTrials.gov., Silverback Therapeutics. A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04460456 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
41	ClinicalTrials.gov., SystImmune Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of BL-M07D1 in Subjects With HER2 Expressing Advanced Malignant Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06293898 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
42	ClinicalTrials.gov., Shanghai Miracogen Inc. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Clinical Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837508 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention

43	ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. Phase 2 Study of ZW25 Plus First-line Combination Chemotherapy in HER2-Expressing Gastrointestinal (GI) Cancers, Including Gastroesophageal Adenocarcinoma (GEA), Biliary Tract Cancer (BTC), and Colorectal Cancer (CRC). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03929666 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A1 – Population
44	ClinicalTrials.gov., Zymeworks BC Inc. A Phase 1 Study of ZW49 in Patients With Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic HER2-Expressing Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821233 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
45	ClinicalTrials.gov., Yi Miao. T Cell Mediated Adaptive Therapy for Her2-positive Neoplasms of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02662348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
46	ClinicalTrials.gov., Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579380 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
47	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase I Trial of Herceptin and Interleukin-12. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 1999	A2 – Intervention
48	ClinicalTrials.gov., Seagen, a. w. o. s. o. P. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04430738 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
49	ClinicalTrials.gov., Convalife (Shanghai) Co., L. A Single-arm, Open-label, Multicenter Phase II Clinical Study of Neratinib Tablets Monotherapy in the Treatment of Advanced Solid Tumors With HER2 Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06519110 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
50	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. Effectiveness of T-DXd Across HER2-positive Solid Tumors in Patients Who Have Received Prior Systemic Treatment and Have no Satisfactory Alternative Treatment Options: A Hybrid Observational Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07124000 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
51	ClinicalTrials.gov., DualityBio Inc. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label, First in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of DB-1303/BNT323 in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05150691 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
52	ClinicalTrials.gov., Merus N.V. Treatment Plan of the HER2/HER3 Bispecific Antibody, MCLA-128, for a Patient With Advanced NRG1-Fusion Positive Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04100694 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention

53	ClinicalTrials.gov., AbbVie. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABBV-400 in Select Advanced Solid Tumor Indications. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084481 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
54	ClinicalTrials.gov., Daiichi Sankyo. A Phase 1B/2 Pan-Tumor, Open-Label Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd) In Subjects With Recurrent Or Metastatic Solid Tumors (IDEATE-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06330064 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
55	ClinicalTrials.gov., RenJi Hospital. Development and Clinical Translation of immunoPET Imaging Probes for Digestive System Carcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06715839 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
56	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study of Efficacy and Tolerability of GW572016 in Patients With Advanced Hepatocellular and Biliary Carcinomas. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00107536 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2005	A2 – Intervention
57	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Varlitinib Plus Capecitabine Versus Placebo Plus Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer as Second Line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093870 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A1 – Population
58	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2A, Single Arm, Multicentre, Study of Varlitinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer Who Progressed on at Least 1 Line of Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03231176 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
59	ClinicalTrials.gov., University of Washington. Phase I/IB Multi-center Study of Irreversible EGFR/HER2 Tyrosine Kinase Inhibitor Afatinib (BIBW 2992) in Combination With Capecitabine for Advanced Solid Tumors and Pancreatic-Biliary Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451553 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2015	A2 – Intervention
60	ClinicalTrials.gov., Peking University. A Real-world Study to Explore and Evaluate Individualized Targeted Agents for Patients of Digestive Cancers Based on Molecular Characteristics After Standard Therapy Failure in China. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04584008 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A5 – Studiendesign/-typ
61	ClinicalTrials.gov., MacroGenics. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of MGD013, A Bispecific DART® Protein Binding PD-1 and LAG-3 in Patients With Unresectable or Metastatic Neoplasms. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219268 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
62	ClinicalTrials.gov., Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., L. A Multicenter, Open, Single-arm Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SPH5030 Tablets in Subjects With Her2-positive/Mutated Biliary Tract OR Colorectal Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434597 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention

63	ClinicalTrials.gov., Pfizer. A Phase 1/2, Open-Label Study Of Bosutinib Administered In Combination With Capecitabine In Subjects With Solid Tumor And ErbB2 Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00959946 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A2 – Intervention
64	ClinicalTrials.gov., Peking University Cancer Hospital & Institute. A Single Arm, Single Center, Phase I Trial of Niraparib Plus Anlotinib in Advanced Solid Tumors With Homologous Recombination Repair (HRR) Gene Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04764084 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
65	ClinicalTrials.gov., Phanes Therapeutics. A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study With PT886 (Spevatamig) Followed by a Multi-cohort Study in Patients With Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, Pancreatic Ductal or Biliary Tract Adenocarcinomas of PT886, in Combination With Chemotherapy, and/or an Immune Checkpoint Inhibitor. The TWINPEAK Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
66	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase I Study of UCN-01 in Combination With Irinotecan in Resistant Solid Tumor Malignancies (Part I) and in Triple Negative (ER-Negative, PgR-Negative, HER-2 Not-Amplified) Recurrent Breast Cancers (Part II). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00031681 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2002	A1 – Population
67	ClinicalTrials.gov., Danielle Kim Turgeon. Phase 1 In-vivo Study of KSP/QRH Heptapeptide Dimer for Detection of Biliary Intra-epithelial Neoplasia. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304781 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
68	ClinicalTrials.gov., TransThera Sciences (Nanjing), I. A Phase Ib/II, Multicenter, Open-Label Study of TT-00420 Tablet, as Monotherapy or in Combination Regimens, in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742959 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
69	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2A, Single Arm, Multicentre, Study of ASLAN001 in Patients With Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma Who Progressed on at Least 1 Line of Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02609958 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2015	A2 – Intervention
70	ClinicalTrials.gov., TransThera Sciences (Nanjing), I. A Phase Ib/II Study of TT-00420 Tablet, as Monotherapy or in Combination Regimens, to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253053 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
71	ClinicalTrials.gov., Asan Medical Center. Randomized Open-labeled Phase 2 Study of Maintenance Olaparib With or Without Durvalumab for DDR Gene Mutated Advanced Biliary Tract Cancer Following Platinum-based Chemotherapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222971 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention

72	6. ClinicalTrials.gov., PMV Pharmaceuticals, I. A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of PC14586 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors Harboring a TP53 Y220C Mutation (PYNNACLE). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585750 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
73	ClinicalTrials.gov., CHU de Reims. Tumor Mutation Profiling in Bile Samples From Patients With Biliary Strictures Related to Pancreatico-biliary Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02893085 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A5 – Studientyp/-design
74	ClinicalTrials.gov., Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Phase 1 Study of Felmetatug Vedotin/SGN-B7H4V in Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05194072 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
75	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2, Single Arm Study of Varlitinib Plus Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer as First-line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03129074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A1 – Population
76	ClinicalTrials.gov., Zhejiang Cancer Hospital. A Randomized, Multicenter Phase II Basket Study of Hypofractionated Radiotherapy/Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Immunotherapy-Based Systemic Therapy +/- L. Rhamnosus M9 for the First-Line Treatment of Advanced Digestive System Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06349044 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
77	ClinicalTrials.gov., Yuhan Corporation. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of YH32364 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06975410 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
78	ClinicalTrials.gov., SOLTI Breast Cancer Research Group. Efficacy of Tislelizumab and Spatalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients with PD1-high MRNA Expressing Tumors Defined by a Single and Pre-specified Cutoff. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802876 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
79	ClinicalTrials.gov., Mayo Clinic. An Open Label Pilot Trial of Erlotinib (Tarceva) in Primary Sclerosing Cholangitis With Trisomy 7. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00955149 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A1 – Population
80	ClinicalTrials.gov., Mayo Clinic. Cancer CARE Beyond Walls - A Pilot of a Randomized, Pragmatic Trial of Cancer Directed Therapy Administration in the Patients' Homes Versus in Clinic. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05969860 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A5 – Studiendesign/-typ
81	ClinicalTrials.gov., CHA University. Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Genetic Profiling and Clinical Outcomes for Advanced Biliary Tract Cancer (BTC) Patients - Prospective, Observational, Epidemiology Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07151118 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studiendesign/-typ

82	ClinicalTrials.gov., Peking Union Medical College Hospital. A Prospective Exploratory Phase II Study of Disitamab Vedotin Plus Lenvatinib and PD-1 Inhibitors for the Treatment of HER2-positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07159217 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
83	ClinicalTrials.gov., CHA University. Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Genetic Profiling and Clinical Outcomes for Advanced Biliary Tract Cancer (BTC) Patients - A Multicenter, Prospective, Observational Epidemiology Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142226 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studiendesign/-typ

Nr.	Zitat	Bewertung
1	EU-CTR, NanoCarrier Co, L. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A1 – Population
2	EU-CTR, Seagen, I. A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination with Trastuzumab in Subjects with Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
3	EU-CTR, Puma Biotechnology, I. An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2014	A2 – Intervention
4	EU-CTR, Black Diamond Therapeutics, I. MasterKey-01: A Phase 1/2, Open-label, Two-part, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BDTX-189, an Inhibitor of Allosteric ErbB Mutation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005492-12 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
5	EU-CTR, Taiho Oncology, I. A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tas0728, an Oral Covalent Binding Inhibitor of Her2, in Subjects with Advanced Solid Tumors W. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
6	EU-CTR, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, S. U. Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic CRC with either KRAS WT or G13D mutation. ICE CREAM: The Irinotecan Cetuximab Evaluation a. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003638-18 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2013	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
1	CTIS, AstraZeneca AB. 2024-518281-27-00 - D8930C00001 - A Phase I/II Open-label Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AZD4360 in Adult Participants with Advanced Solid Tumours. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518281-27-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2026	A1 – Population
2	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-508057-19-00 - D781PC00001 - DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508057-19-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
3	CTIS, Unicancer. 2024-515875-36-00 - UC-GIG-2404 - SEVILLA_A randomised, phase II trial to evaluate the efficacy of ivonescimab, a PD 1/VEGF bispecific antibody, versus FOLFOX as second line therapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancers. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515875-36-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
4	CTIS, Daiichi Sankyo Inc. 2023-509632-26-00 - DS7300-203 - A Phase 1b/2 pan-tumor, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ifinatamab deruxtecan (I DXd) in subjects with recurrent or metastatic solid tumors. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509632-26-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
5	CTIS, Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2024-511847-24-00 - ADJUBIL - ADJUBIL - A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in ADJUVant situation for BILiary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511847-24-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
6	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-508275-37-00 - CLARITY-PT01 - A Phase II, Open-label, Multi-centre Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and Immunogenicity of AZD0901 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Participants with Advanced Solid Tumours Expressing Claudin 18.2 (CLARITY-PanTumour01). URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508275-37-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
7	CTIS, Centre De Lutte Contre Le Cancer Eugene Marquis. 2024-516683-29-00 - 2017-02-32-005 - A multicenter open-label randomized controlled prospective phase II study evaluating the efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Yttrium-90 glass microspheres) combined with Capecitabine in the neoadjuvant setting of Operable intrahepatic CHOLangiocarcinoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516683-29-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
8	CTIS, Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited. 2023-508219-21-00 - JZP598-302 - An open-label randomized trial of the efficacy and safety of zanidatamab with standard-of-care therapy against standard of-care therapy alone for advanced HER2 positive biliary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508219-21-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
9	CTIS, Cyclacel Limited. 2024-516289-12-00 - CYC065-101 - A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclib (CYC065), an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516289-12-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
10	CTIS, Merck Sharp & Dohme LLC. 2023-508703-21-00 - MK-9999-02A - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-2870 Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Agents in Gastrointestinal Cancers. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508703-21-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
11	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-509436-26-00 - D926UC00001 - A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03) URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509436-26-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
12	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-506054-20-00 - D7025C00001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig in Combination With Chemotherapy as Adjuvant Treatment After Resection of Biliary Tract Cancer With Curative Intent (ARTEMIDE-Biliary01). URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506054-20-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
13	CTIS, Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2023-508314-42-00 - IMMUWHY - IMMUWHY - A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508314-42-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
14	CTIS, Boehringer Ingelheim International GmbH; Boehringer Ingelheim Espana S.A.; Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG. 2023-506369-79-00 - 1403-0011 - Brightline-2: A Phase IIa/IIb, open-label, single-arm, multi-centre trial of BI 907828 for treatment of patients with locally advanced / metastatic, MDM2 amplified, TP53 wild-type biliary tract adenocarcinoma, pancreatic ductal adenocarcinoma, or other selected solid tumours. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506369-79-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
15	CTIS, AstraZeneca AB. 2022-502759-70-01 - D6900C00001 - A Phase I/IIa Multi-center, Open-label Master Protocol to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Antitumor Activity of AZD8205 in Participants with Advanced or Metastatic Solid Malignancies. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502759-70-01?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
16	CTIS, Fondation Franc.Cancerologie Digestive. 2023-503807-27-00 - PRODIGE 76-IMMUNOBILADJ: Capecitabine plus durvalumab or capecitabine alone as adjuvant therapy in patients with resected biliary tract carcinoma. A non-comparative randomized phase II study. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503807-27-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
1	ICTRP, AstraZeneca. ESPERANZA: External Control Arm Study for T-DXd for Patients With HER2 IHC3+ Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06973161 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studiendesign/-typ

Nr.	Zitat	Bewertung
2	ICTRP, Jilin Cancer Hospital. Withdraw due to duplicate registration; Cancelled by the investigator. An open-label randomized trial of the efficacy and safety of zanidatamab with standard-of-care therapy against standard of care therapy alone for advanced HER2 positive biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=263391 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 - Publikationstyp
3	ICTRP, Beijing Chao-Yang Hospital; Capital Medical University. Efficacy and Safety Study of Inetetamab and Pyrotinib Combined with Chemotherapy as First-Line Treatment for HER2-Expressing Advanced Cholangiocarcinoma. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=256409 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
4	ICTRP, Suzhou Suncadia Biopharmaceuticals Co.; Ltd. A Clinical Study of SHR-A1811 in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06778031 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
5	ICTRP, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Inetetamab Plus Chemotherapy ± PD-1/PD-L1 in HER2+ Advanced Biliary Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06818773 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
6	ICTRP, Cyclacel Limited. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclilb (CYC065), an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516289-12-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
7	ICTRP, Shanghai Pharmaceuticals Holding Co.; Ltd. A Clinical Study of SPH5030 Tablets in the Treatment of Her2-positive/Mutated Biliary Tract OR Colorectal Cancer Patients. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06434597 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
8	ICTRP, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co., L. A Study of TQB2102 for Injection in the Treatment of HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06431490 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
9	ICTRP, AstraZeneca. Phase 3 Study of T-DXd and Rilvegostomig Versus SoC in Advanced HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06467357 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
10	ICTRP, Jiangsu HengRui Medicine Co.; Ltd. Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in Patients With HER2 Expression / Amplification of Locally Advanced Unresectable or Recurrent Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06413745 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
11	ICTRP, Zhejiang Cancer Hospital. A Randomized, Multicenter Phase II Basket Study of Hypofractionated Radiotherapy/Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Immunotherapy-Based Systemic Therapy +/- L. Rhamnosus M9 for the First-Line Treatment of Advanced Digestive System Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06349044 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
12	ICTRP, Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. Efficacy and Safety of GemCis Plus Trastuzumab Plus Pembrolizumab in Previously Untreated HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06178445 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
13	ICTRP, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery; the First Medical Center; Chinese People's Liberation Army General Hospital. Efficacy and safety of pyrotinib combined with immunotherapy-based regimens in the treatment of patients with advanced HER2-positive biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=207460 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
14	ICTRP, AbbVie. Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Select Advanced Solid Tumor Indications Receiving Intravenous (IV) ABBV-400. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06084481 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
15	ICTRP, Union Hospital; Tongji Medical College; Huazhong University of Science and Technology. A single center, single arm, open exploratory clinical study on the combination of vidiximab and lenvatinib in the treatment of unresectable locally advanced or metastatic bile duct cancer patients with HER2 expression on the second line and above. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=208458 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
16	ICTRP, Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. TRAP-BTC Efficacy and safety of GemCis plus Trastuzumab plus Pembrolizumab in previously untreated HER2-positive biliary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505722-33-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
17	ICTRP, Peking University Cancer Hospital & Institute. KN026 Plus Chemotherapy ± KN-046 in HER2 Positive Colorectal Cancer and Biliary Carcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05985707 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
18	ICTRP, Tata Memorial Centre. single arm prospective phase II clinical trial to evaluate use of Trastuzumab emtansine as second-line therapy in HER2 positive Advanced Biliary tract cancers -(TAB-3 trial). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=89804 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
19	ICTRP, SUNHO (China) BioPharmaceutical CO.; Ltd. IAH0968 in Combination With GC for the Treatment of HER2-Positive Unresectable Advanced/Metastatic Malignant Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05991518 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A7 – Publikationstyp
20	ICTRP, Mayo Clinic. At-Home Cancer Directed Therapy Versus in Clinic for the Treatment of Patients With Advanced Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05969860 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A7 – Publikationstyp
21	ICTRP, Tata Memorial Centre. Trastuzumab plus chemotherapy vs Chemotherapy alone in first-line HER2 positive advanced biliary tract cancer patients - a randomized non-blinded two-arm Phase III prospective clinical trial. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=89645 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
22	ICTRP, ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc. IMM2902 in Patients With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05805956 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
23	ICTRP, Yonsei University Health System; Severance Hospital. First-line trastuzumab, gemcitabine, cisplatin and nivolumab in advanced HER2-positive biliary tract cancer: a multicenter, openlabel, single-arm phase Ib/II trial (HERBOT). URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25217 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
24	ICTRP, Cancer Research UK. DETERMINE Trial Treatment Arm 04: Trastuzumab in Combination With Pertuzumab in Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult Patients With Cancers With HER2 Amplification or Activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05786716 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
25	ICTRP, Yonsei University. First-line Trastuzumab, Gemcitabine, Cisplatin and Nivolumab in Advanced HER2- Positive Biliary Tract Cancer: a Multicenter, Open-label, Single-arm Phase Ib/II Trial (HERBOT). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05749900 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
26	ICTRP, Chinese PLA General Hospital. Disitamab Vedotin plus Durvalumab for HER2 overexpressing cholangiocarcinoma. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183844 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
27	ICTRP, Jiangsu Province Hospital. A multicenter, single-arm, open-label, exploratory clinical study of Disitamab Vedotin combined with Zimberelizumab in previously treated patients with unresectable HER2-overexpressed locally advanced or metastatic biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=175504 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
28	ICTRP, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. RC-48 Combined With GLS-010 in HER2-overexpressed Patients With Previously Treated Unresectable Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05540483 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
29	ICTRP, Jiangsu Cancer Institute & Hospital. RC48-ADC Combinatioed Envolizumab in Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer With Positive HER-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05417230 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
30	ICTRP, International Cancer Laboratory Co., L. Molecular Targeted Vaccine Therapy for Cancer. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A7 – Publikationstyp
31	ICTRP, HE641659. Phase II single-arm study of Trastuzumab combination with Cisplatin and Gemcitabine as first-line therapy in the HER-2 positive Advanced CholangioCArcinoma. URL: https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328005 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A1 – Population
32	ICTRP, TransThera Sciences (Nanjing), I. To Evaluate Efficacy and Safety of TT-00420 (Tinengotinib) as Monotherapy and Combination Therapy in Patients	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253053 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	
33	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Study of Felmetatug Vedotin/SGN-B7H4V in Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05194072 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
34	ICTRP, Cyclacel Pharmaceuticals. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclub (CYC065), an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002924-18 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
35	ICTRP, Seagen Inc. Tucatinib and trastuzumab in solid tumors with HER2 alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A7 – Publikationstyp
36	ICTRP, Shanghai Miracogen Inc. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Clinical Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04837508 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
37	ICTRP, SOLT Breast Cancer Research Group. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients with PD1-high MRNA Expressing Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802876 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
38	ICTRP, Seagen Inc. Tucatinib and trastuzumab in solid tumors with HER2 alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
39	ICTRP, Peking University Cancer Hospital & Institute. Niraparib Combined With Anlotinib in Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-mutated Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764084 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A1 – Population
40	ICTRP, TransThera Sciences (Nanjing), I. Study of TT-00420 (Tinengotinib) Tablet as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04742959 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
41	ICTRP, Yonsei University. Trastuzumab-pkrb Combined With Modified FOLFOX-6 in Biliary Tract Cancer Patients Progressed on First Line Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722133 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A1 – Population
42	ICTRP, Carisma Therapeutics Inc. CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
43	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. Basket Study of Tucatinib and Trastuzumab in Solid Tumors With HER2 Alterations. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579380 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
44	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. An Expanded Access Treatment Protocol of Zanidatamab (ZW25) in Patients With HER2-Positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578444 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A1 – Population
45	ICTRP, Peking University. Targeted Agent Evaluation in Digestive Cancers in China Based on Molecular Characteristics. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584008 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A7 – Publikationstyp
46	ICTRP, Jiangsu HengRui Medicine Co.; Ltd. A Trial of SHR1258 in Patients With Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571710 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
47	ICTRP, AstraZeneca. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
48	ICTRP, Zymeworks Inc. ZW25 in Subjects with Advanced or Metastatic HER2-Amplified Biliary Tract Cancer. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000459-11 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A5 – Studiendesign/-typ
49	ICTRP, GeneQuantum Healthcare (Suzhou) Co.; Ltd. Safety of GQ1001 in Adult Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04450732 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
50	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
51	ICTRP, RemeGen Co.; Ltd. A Study of RC48-ADC in Subjects With HER2 Overexpressed Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329429 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
52	ICTRP, Black Diamond Therapeutics; Inc. A Study of BDTX-189, an Orally Available Allosteric ErbB Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209465 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
53	ICTRP, Merus N.V. Early Access Program Providing HER2/HER3 Bispecific Antibody, MCLA-128, for a Patient With Advanced NRG1-Fusion Positive Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04100694 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
54	ICTRP, National Cancer Center. A screening study of HER2 expression for biliary tract cancer. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041814 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A7 – Publikationstyp
55	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. A Safety and Efficacy Study of ZW25 (Zanidatamab) Plus Combination Chemotherapy in HER2-expressing Gastrointestinal Cancers, Including Gastroesophageal Adenocarcinoma, Biliary Tract Cancer, and Colorectal Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03929666 , [Aufgerufen am: 06.01.2026].	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	2019	
56	ICTRP, Changhoon Yoo. Trastuzumab in HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03613168 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
57	ICTRP, Klus Pharma Inc. Study of A166 in Patients With Relapsed/Refractory Cancers Expressing HER2 Antigen or Having Amplified HER2 Gene. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602079 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
58	ICTRP, Taiho Oncology; Inc. A phase 1/2, open-label, multicenter study, designed to evaluate the safety, tolerability, the blood concentration values and efficacy of a substance called TAS0728. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
59	ICTRP, Taiho Oncology; Inc. A phase 1/2, open-label, multicenter study, designed to evaluate the safety, tolerability, the blood concentration values and efficacy of a substance called TAS0728. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
60	ICTRP, MacroGenics. A Study of MGD013 in Patients With Unresectable or Metastatic Neoplasms. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219268 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
61	ICTRP, Roche Nederland B.V. PHASE II, EXPLORATORY, MULTICENTER, NON RANDOMIZED, SINGLE AGENT COHORT STUDY TO DETERMINE BEST TUMOR RESPONSE WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN HER2 OVEREXPRESSING SOLID TUMORS. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/46221 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
62	ICTRP, Shen Lin. Anti-HER2 Therapy in Patients of HER2 Positive Metastatic Carcinoma of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185988 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
63	ICTRP, UZ Brussel. Phase 2 Pilot study to evaluate the uptake of ⁶⁸ GaNOTA-anti-HER2 VHH1, a new tracer for positron emission tomographic imaging (PET/CT scan) of metastasis in cancer patients. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002164-13 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
64	ICTRP, Yi Miao. T Cell Mediated Adaptive Therapy for Her2-positive Neoplasms of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
65	ICTRP, Pfizer. Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00959946 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A2 – Intervention
66	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). Trastuzumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Gallbladder Cancer or Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. URL:	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00478140 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2007	
67	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). 7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031681 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2002	A2 – Intervention
68	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 1999	A2 – Intervention
69	ICTRP, ChiCTR2500114011. Exploratory Study of Disitamab Vedotin Combination Therapy in Advanced Gastrointestinal Tumors with HER2 Overexpression or Amplification. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=298146 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
70	ICTRP, ChiCTR2500112844. Trastuzumab Combined With Chemotherapy and Leflunomide for HER2-Expressing Unresectable Advanced Biliary Tract Malignancies: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=295536 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
71	ICTRP, NCT07129018. Trastuzumab Rezetecan Combined With Pertuzumab and Iparomlimab and Tuvonralimab for Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07129018 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
72	ICTRP, NCT07062263. Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in First-line HER2 Positive Advanced Biliary Tract Cancer Patients. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07062263 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
73	ICTRP, CTIS2024-517419-62-00. A study to learn more about how well treatment with sevabertinib (BAY2927088) tablets works and how safe it is in participants who have a solid tumor with mutations of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517419-62-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
74	ICTRP, NCT06330064. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd) In Subjects With Recurrent Or Metastatic Solid Tumors (IDeate-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06330064 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
75	ICTRP, NCT06293898. Open Label Study to Evaluate BL-M07D1 in HER2 Expressing Malignant Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06293898 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
76	ICTRP, NCT05417594. Study of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Participants With Advanced Solid Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417594 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Zitat	Bewertung
1	ClinicalTrials.gov., Universitair Ziekenhuis Brussel. Quantification of 68-GaNOTA-Anti-HER2 VHH1 Uptake in Metastasis of Breast Carcinoma Patients and Assessment of Repeatability (VUBAR) - Pilot Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924466 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A1 – Population
2	ClinicalTrials.gov., Klus Pharma Inc. A Phase I-II, FIH Study of A166 in Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors Expressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) or Are HER2 Amplified That Did Not Respond or Stopped Responding to Approved Therapies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602079 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
3	ClinicalTrials.gov., Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. Efficacy and Safety of GemCis Plus Trastuzumab Plus Pembrolizumab in Previously Untreated HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178445 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
4	ClinicalTrials.gov., Changhoon Yoo. The Pilot Study of Trastuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Cisplatin for HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03613168 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
5	ClinicalTrials.gov., Ambrx, I. A Global Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ARX788 for Selected HER2-mutated or HER2-amplified/Overexpressed Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041972 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
6	ClinicalTrials.gov., SUNHO (China)BioPharmaceutical CO., L. Phase Ib/II Clinical Study of IAH0968 in Combination With Gemcitabine and Cisplatin for the Treatment of HER2-Positive Unresectable Advanced/Metastatic Malignant Tumors and Cholangiocarcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991518 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
7	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig Versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467357 , [Aufgerufen am: 06.01.2026].	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
	2024	
8	ClinicalTrials.gov., Post Graduate Institute of Medical Education and Research, C. Deep Learning Radiogenomics For Individualized Therapy in Unresectable Gallbladder Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718115 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A5 – Studiendesign/-typ
9	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study Trastuzumab (NSC 688097) in Her2/Neu Positive Cancer of the Gallbladder or Biliary Tract (NCI 7756). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00478140 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2007	A2 – Intervention
10	ClinicalTrials.gov., Shen Lin. Multicenter, Phase II Study of Chemotherapy in Combination With Trastuzumab in Patients of Pretreated, HER2 Positive, Relapse or Metastatic Carcinoma of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03185988 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
11	ClinicalTrials.gov., Black Diamond Therapeutics, I. MasterKey-01: A Phase 1/2, Open-label, Two-part, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Antitumor Activity of BDTX-189, an Inhibitor of Allosteric ErbB Mutations, in Patients w/ Advanced Solid Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209465 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
12	ClinicalTrials.gov., Union Hospital, T. M. C., Huazhong University of Science and Technology., A Prospective, Open-Label, Multicenter Phase II Clinical Study of Trastuzumab Rezetecan Combined With Pertuzumab and Iparomlimab and Tuvonralimab as First-Line Therapy for HER2-Expressing Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07129018 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
13	ClinicalTrials.gov., Peking University Cancer Hospital & Institute. The Efficacy and Safety of KN026 Combination Chemotherapy ± KN046 in HER2-Positive Advanced Colorectal Cancer and Biliary Tract Cancer as First-Line Treatment : a Phase II Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05985707 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
14	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	A5 – Studiendesign/-typ
15	ClinicalTrials.gov., Bayer. A Phase 2 Open-label Basket Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Orally Administered Reversible Tyrosine Kinase Inhibitor BAY 2927088 in Participants With Metastatic or Unresectable Solid Tumors With HER2-activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06760819 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
16	ClinicalTrials.gov., ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc. An Open-label, Multicenter, First-in-human Dose-escalation and Cohort Expansion Phase I/II Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of IMM2902 in the Treatment of HER2-expressing Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805956 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
17	ClinicalTrials.gov., Bolt Biotherapeutics, I. Phase 1/2 Study of BDC-1001 As a Single Agent and in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	HER2-Expressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278144 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	
18	ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. An Open-label Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Zanidatamab With Standard-of-care Therapy Against Standard-of-care Therapy Alone for Advanced HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06282575 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
19	ClinicalTrials.gov., GeneQuantum Healthcare (Suzhou) Co., L. A Phase 1, First-In-Human, Multicenter, Open-Label, Study of GQ1001, a HER2 Targeted Antibody-Drug Conjugate, Administered Intravenously, in Adult Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04450732 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
20	ClinicalTrials.gov., Taiho Oncology, I. A Phase 1/2, Open Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of TAS0728, an Oral Covalent Binding Inhibitor of HER2, in Subjects With Advanced Solid Tumors With HER2 or HER3 Abnormalities. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03410927 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
21	ClinicalTrials.gov., Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Efficacy and Safety Study of Inetetamab Combined with Chemotherapy ± PD-1/PD-L1 Inhibitor As First-Line Treatment for HER2-Positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06818773 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
22	ClinicalTrials.gov., Yuhan Corporation. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of YH32367 in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05523947 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
23	ClinicalTrials.gov., Jiangsu Cancer Institute & Hospital. RC48-ADC in Combination With Envolizumab for the First-line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer With Positive HER-2: A Prospective, Single-arm Phase II Trial. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417230 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A1 – Population
24	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
25	ClinicalTrials.gov., Tata Memorial Centre. Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in First-line HER2 Positive Advanced Biliary Tract Cancer Patients - a Randomized Non-blinded Two-arm Phase III Prospective Clinical Trial (TAB-2 Study). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07062263 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
26	ClinicalTrials.gov., Carisma Therapeutics Inc. A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04660929 , [Aufgerufen	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	am: 06.01.2026]. 2020	
27	ClinicalTrials.gov., RemeGen Co., L. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Study of RC48-ADC in Subjects With HER2 Overexpressed Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer (BTC) Who Have Failed First-line Chemotherapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04329429 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
28	ClinicalTrials.gov., Yonsei University. First-line Trastuzumab Plus Chemoimmunotherapy for Biliary Tract Cancer (HERBOT Trial). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05749900 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
29	ClinicalTrials.gov., Jiangsu HengRui Medicine Co., L. A Phase 2 Study of Pyrotinib in Patients With Advanced/ Metastatic HER2-Altered Biliary Tract Cancers Who Have Failed One or Two Prior Lines of Therapies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04571710 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
30	ClinicalTrials.gov., Yonsei University. A Phase II Trial of Trastuzumab-pkrb Combined With Modified FOLFOX-6 in Biliary Tract Cancer Patients Progressed on First Line Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722133 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
31	ClinicalTrials.gov., Suzhou Suncadia Biopharmaceuticals Co., L. An Open, Multicenter Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06778031 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
32	ClinicalTrials.gov., Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co., L. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of TQB2102 for Injection in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431490 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
33	ClinicalTrials.gov., Shanghai Bao Pharmaceuticals Co., L. An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of KJ015 Injection (Subcutaneous Injection) in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036185 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
34	ClinicalTrials.gov., Jiangsu HengRui Medicine Co., L. A Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in Patients With HER2-expressing/Amplified, Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancer (BTC) Who Have Previously Failed First or Second-line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413745 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
35	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. External Control Arm Study for T-DXd for Patients With HER2 IHC3+ Solid Tumors (ESPERANZA). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06973161 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
36	ClinicalTrials.gov., Hoffmann-La Roche. Phase II, Exploratory, Multicenter, Non Randomized, Single Agent Cohort Study to Determine Best Tumor Response With Trastuzumab Emtansine in HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999672 , [Aufgerufen am:	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	06.01.2026]. 2016	
37	ClinicalTrials.gov., Cancer Research UK. DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial): An Umbrella-Basket Platform Trial to Evaluate the Efficacy of Targeted Therapies in Rare Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult (TYA) Cancers With Actionable Genomic Alterations, Including Common Cancers With Rare Actionable Alterations. Treatment Arm 04: Trastuzumab in Combination With Pertuzumab in Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult Patients With Cancers With HER2 Amplification or Activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786716 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
38	ClinicalTrials.gov., The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. Disitamab Vedotin (RC-48) Combined With Zimberelizumab (GLS-010) in HER2-overexpressed Patients With Previously Treated Unresectable Biliary Tract Cancer, A Single-arm, Open-label, Phase II Clinical Trail (RIGHT Study) . URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05540483 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
39	ClinicalTrials.gov., Silverback Therapeutics. A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04460456 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
40	ClinicalTrials.gov., SystImmune Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of BL-M07D1 in Subjects With HER2 Expressing Advanced Malignant Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06293898 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
41	ClinicalTrials.gov., Shanghai Miracogen Inc. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Clinical Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837508 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
42	ClinicalTrials.gov., Jazz Pharmaceuticals. Phase 2 Study of ZW25 Plus First-line Combination Chemotherapy in HER2-Expressing Gastrointestinal (GI) Cancers, Including Gastroesophageal Adenocarcinoma (GEA), Biliary Tract Cancer (BTC), and Colorectal Cancer (CRC). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03929666 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A1 – Population
43	ClinicalTrials.gov., Zymeworks BC Inc. A Phase 1 Study of ZW49 in Patients With Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic HER2-Expressing Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821233 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
44	ClinicalTrials.gov., Yi Miao. T Cell Mediated Adaptive Therapy for Her2-positive Neoplasms of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02662348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
45	ClinicalTrials.gov., Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab in Subjects With Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. URL:	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579380 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	
46	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase I Trial of Herceptin and Interleukin-12. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 1999	A2 – Intervention
47	ClinicalTrials.gov., Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04430738 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
48	ClinicalTrials.gov., Convalife (Shanghai) Co., L. A Single-arm, Open-label, Multicenter Phase II Clinical Study of Neratinib Tablets Monotherapy in the Treatment of Advanced Solid Tumors With HER2 Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06519110 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
49	ClinicalTrials.gov., AstraZeneca. Effectiveness of T-DXd Across HER2-positive Solid Tumors in Patients Who Have Received Prior Systemic Treatment and Have no Satisfactory Alternative Treatment Options: A Hybrid Observational Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07124000 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
50	ClinicalTrials.gov., DualityBio Inc. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label, First in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of DB-1303/BNT323 in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05150691 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
51	ClinicalTrials.gov., Merus N.V. Treatment Plan of the HER2/HER3 Bispecific Antibody, MCLA-128, for a Patient With Advanced NRG1-Fusion Positive Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04100694 , [Aufgerufen am: 07.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
52	ClinicalTrials.gov., AbbVie. A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABBV-400 in Select Advanced Solid Tumor Indications. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084481 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
53	ClinicalTrials.gov., Daiichi Sankyo. A Phase 1B/2 Pan-Tumor, Open-Label Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd) In Subjects With Recurrent Or Metastatic Solid Tumors (IDEATE-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06330064 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
54	ClinicalTrials.gov., RenJi Hospital. Development and Clinical Translation of immunoPET Imaging Probes for Digestive System Carcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06715839 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
55	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study of Efficacy and Tolerability of GW572016 in Patients With Advanced Hepatocellular and Biliary Carcinomas. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00107536 , [Aufgerufen am: 06.01.2026].	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	2005	
56	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Varlitinib Plus Capecitabine Versus Placebo Plus Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer as Second Line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093870 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A1 – Population
57	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2A, Single Arm, Multicentre, Study of Varlitinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer Who Progressed on at Least 1 Line of Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03231176 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
58	ClinicalTrials.gov., University of Washington. Phase I/IB Multi-center Study of Irreversible EGFR/HER2 Tyrosine Kinase Inhibitor Afatinib (BIBW 2992) in Combination With Capecitabine for Advanced Solid Tumors and Pancretico-Biliary Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451553 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2015	A2 – Intervention
59	ClinicalTrials.gov., Peking University. A Real-world Study to Explore and Evaluate Individualized Targeted Agents for Patients of Digestive Cancers Based on Molecular Characteristics After Standard Therapy Failure in China. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04584008 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A7 – Publikationstyp
60	ClinicalTrials.gov., MacroGenics. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of MGD013, A Bispecific DART® Protein Binding PD-1 and LAG-3 in Patients With Unresectable or Metastatic Neoplasms. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219268 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
61	ClinicalTrials.gov., Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., L. A Multicenter, Open, Single-arm Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SPH5030 Tablets in Subjects With Her2-positive/Mutated Biliary Tract OR Colorectal Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434597 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
62	ClinicalTrials.gov., Pfizer. A Phase 1/2, Open-Label Study Of Bosutinib Administered In Combination With Capecitabine In Subjects With Solid Tumor And ErbB2 Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00959946 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A2 – Intervention
63	ClinicalTrials.gov., Peking University Cancer Hospital & Institute. A Single Arm, Single Center, Phase I Trial of Niraparib Plus Anlotinib in Advanced Solid Tumors With Homologous Recombination Repair (HRR) Gene Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04764084 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
64	ClinicalTrials.gov., Phanes Therapeutics. A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study With PT886 (Spevatamig) Followed by a Multi-cohort Study in Patients With Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, Pancreatic Ductal or Biliary Tract Adenocarcinomas of PT886, in Combination With Chemotherapy, and/or an Immune Checkpoint Inhibitor. The TWINPEAK Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05482893 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
65	ClinicalTrials.gov., National Cancer Institute (NCI). A Phase I Study of UCN-01 in Combination With Irinotecan in Resistant Solid Tumor Malignancies (Part I)	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
	and in Triple Negative (ER-Negative, PgR-Negative, HER-2 Not-Amplified) Recurrent Breast Cancers (Part II). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00031681 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2002	
66	ClinicalTrials.gov., Danielle Kim Turgeon. Phase 1 In-vivo Study of KSP/QRH Heptapeptide Dimer for Detection of Biliary Intra-epithelial Neoplasia. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304781 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
67	ClinicalTrials.gov., TransThera Sciences (Nanjing), I. A Phase Ib/II, Multicenter, Open-Label Study of TT-00420 Tablet, as Monotherapy or in Combination Regimens, in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04742959 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
68	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2A, Single Arm, Multicentre, Study of ASLAN001 in Patients With Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma Who Progressed on at Least 1 Line of Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02609958 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2015	A2 – Intervention
69	ClinicalTrials.gov., TransThera Sciences (Nanjing), I. A Phase Ib/II Study of TT-00420 Tablet, as Monotherapy or in Combination Regimens, to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy in Patients With Advanced Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253053 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
70	ClinicalTrials.gov., Asan Medical Center. Randomized Open-labeled Phase 2 Study of Maintenance Olaparib With or Without Durvalumab for DDR Gene Mutated Advanced Biliary Tract Cancer Following Platinum-based Chemotherapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222971 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
71	ClinicalTrials.gov., PMV Pharmaceuticals, I. A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of PC14586 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors Harboring a TP53 Y220C Mutation (PYNNAACLE). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585750 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
72	ClinicalTrials.gov., CHU de Reims. Tumor Mutation Profiling in Bile Samples From Patients With Biliary Strictures Related to Pancreatico-biliary Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02893085 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A5 – Studientyp/-design
73	ClinicalTrials.gov., Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Phase 1 Study of Felmetatug Vedotin/SGN-B7H4V in Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05194072 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
74	ClinicalTrials.gov., ASLAN Pharmaceuticals. A Phase 2, Single Arm Study of Varlitinib Plus Capecitabine in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer as First-line Systemic Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03129074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A1 – Population
75	ClinicalTrials.gov., Zhejiang Cancer Hospital. A Randomized, Multicenter Phase II Basket Study of Hypofractionated Radiotherapy/Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Immunotherapy-Based Systemic Therapy +/- L. Rhamnosus M9 for the First-Line Treatment of Advanced Digestive System	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
	Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06349044 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	
76	ClinicalTrials.gov., Yuhan Corporation. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of YH32364 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06975410 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
77	ClinicalTrials.gov., SOLTI Breast Cancer Research Group. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients with PD1-high MRNA Expressing Tumors Defined by a Single and Pre-specified Cutoff. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802876 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
78	ClinicalTrials.gov., Mayo Clinic. An Open Label Pilot Trial of Erlotinib (Tarceva) in Primary Sclerosing Cholangitis With Trisomy 7. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00955149 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A1 – Population
79	ClinicalTrials.gov., Mayo Clinic. Cancer CARE Beyond Walls - A Pilot of a Randomized, Pragmatic Trial of Cancer Directed Therapy Administration in the Patients' Homes Versus in Clinic. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05969860 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A7 – Publikationstyp
80	ClinicalTrials.gov., CHA University. Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Genetic Profiling and Clinical Outcomes for Advanced Biliary Tract Cancer (BTC) Patients - Prospective, Observational, Epidemiology Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07151118 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studientyp/-design
81	ClinicalTrials.gov., Peking Union Medical College Hospital. A Prospective Exploratory Phase II Study of Disitamab Vedotin Plus Lenvatinib and PD-1 Inhibitors for the Treatment of HER2-positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07159217 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
82	ClinicalTrials.gov., CHA University. Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Genetic Profiling and Clinical Outcomes for Advanced Biliary Tract Cancer (BTC) Patients - A Multicenter, Prospective, Observational Epidemiology Study. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142226 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A5 – Studientyp/-design

Nr.	Zitat	Bewertung
1	EU-CTR, NanoCarrier Co, L. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A1 – Population
2	EU-CTR, Seagen, I. A Phase 2 Basket Study of Tucatinib in Combination with Trastuzumab in Subjects with Previously Treated, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors Driven by HER2 Alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	06.01.2026]. 2021	
3	EU-CTR, Puma Biotechnology, I. An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2014	A2 – Intervention
4	EU-CTR, Black Diamond Therapeutics, I. MasterKey-01: A Phase 1/2, Open-label, Two-part, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BDTX-189, an Inhibitor of Allosteric ErbB Mutation. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005492-12 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
5	EU-CTR, Taiho Oncology, I. A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tas0728, an Oral Covalent Binding Inhibitor of Her2, in Subjects with Advanced Solid Tumors W. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
6	EU-CTR, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, S. U. Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic CRC with either KRAS WT or G13D mutation. ICE CREAM: The Irinotecan Cetuximab Evaluation a. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003638-18 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2013	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
1	CTIS, AstraZeneca AB. 2024-518281-27-00 - D8930C00001 - A Phase I/II Open-label Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AZD4360 in Adult Participants with Advanced Solid Tumours. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518281-27-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2026	A1 – Population
2	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-508057-19-00 - D781PC00001 - DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508057-19-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
3	CTIS, Unicancer. 2024-515875-36-00 - UC-GIG-2404 - SEVILLA_A randomised, phase II trial to evaluate the efficacy of ivonescimab, a PD 1/VEGF bispecific antibody, versus FOLFOX as second line therapy for locally advanced or metastatic biliary tract cancers. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515875-36-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
4	CTIS, Daiichi Sankyo Inc. 2023-509632-26-00 - DS7300-203 - A Phase 1b/2 pan-tumor, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ifinatamab deruxtecan (I DXd) in subjects with recurrent or metastatic solid tumors. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509632-26-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
5	CTIS, Frankfurter Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2024-511847-24-00 - ADJUBIL - ADJUBIL - A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in ADJUVant situation for BILiary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511847-24-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
6	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-508275-37-00 - CLARITY-PT01 - A Phase II, Open-label, Multi-centre Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and Immunogenicity of AZD0901 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Participants with Advanced Solid Tumours Expressing Claudin 18.2 (CLARITY-PanTumour01). URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508275-37-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
7	CTIS, Centre De Lutte Contre Le Cancer Eugene Marquis. 2024-516683-29-00 - 2017-02-32-005 - A multicenter open-label randomized controlled prospective phase II study evaluating the efficacy of Selective Internal Radiation Therapy (Yttrium-90 glass microspheres) combined with Capecitabine in the neoadjuvant setting of Operable intrahepatic CHOLangiocarcinoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516683-29-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
8	CTIS, Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited. 2023-508219-21-00 - JZP598-302 - An open-label randomized trial of the efficacy and safety of zanidatamab with standard-of-care therapy against standard of-care therapy alone for advanced HER2 positive biliary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508219-21-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
9	CTIS, Cyclacel Limited. 2024-516289-12-00 - CYC065-101 - A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclilb (CYC065), an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516289-12-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
10	CTIS, Merck Sharp & Dohme LLC. 2023-508703-21-00 - MK-9999-02A - A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-2870 Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Agents in Gastrointestinal Cancers. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508703-21-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
11	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-509436-26-00 - D926UC00001 - A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03) URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509436-26-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
12	CTIS, AstraZeneca AB. 2023-506054-20-00 - D7025C00001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig in Combination With Chemotherapy as Adjuvant Treatment After Resection of Biliary Tract Cancer With Curative Intent (ARTEMIDE-Biliary01). URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506054-20-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
13	CTIS, Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. 2023-508314-42-00 - IMMUWHY - IMMUWHY - A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. URL:	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508314-42-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	
14	CTIS, Boehringer Ingelheim International GmbH; Boehringer Ingelheim Espana S.A.; Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG. 2023-506369-79-00 - 1403-0011 - Brightline-2: A Phase IIa/IIb, open-label, single-arm, multi-centre trial of BI 907828 for treatment of patients with locally advanced / metastatic, MDM2 amplified, TP53 wild-type biliary tract adenocarcinoma, pancreatic ductal adenocarcinoma, or other selected solid tumours. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506369-79-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
15	CTIS, AstraZeneca AB. 2022-502759-70-01 - D6900C00001 - A Phase I/IIa Multi-center, Open-label Master Protocol to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Antitumor Activity of AZD8205 in Participants with Advanced or Metastatic Solid Malignancies. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502759-70-01?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
16	CTIS, Fondation Franc.Cancerologie Digestive. 2023-503807-27-00 - PRODIGE 76-IMMUNOBILADJ: Capecitabine plus durvalumab or capecitabine alone as adjuvant therapy in patients with resected biliary tract carcinoma. A non-comparative randomized phase II study. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503807-27-00?lang=en , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population

Nr.	Zitat	Bewertung
1	ICTRP, AstraZeneca. ESPERANZA: External Control Arm Study for T-DXd for Patients With HER2 IHC3+ Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06973161 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
2	ICTRP, Jilin Cancer Hospital. Withdraw due to duplicate registration; Cancelled by the investigator. An open-label randomized trial of the efficacy and safety of zanidatamab with standard-of-care therapy against standard of care therapy alone for advanced HER2 positive biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=263391 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A7 – Publikationstyp
3	ICTRP, Beijing Chao-Yang Hospital; Capital Medical University. Efficacy and Safety Study of Inetetamab and Pyrotinib Combined with Chemotherapy as First-Line Treatment for HER2-Expressing Advanced Cholangiocarcinoma. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=256409 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
4	ICTRP, Suzhou Suncadia Biopharmaceuticals Co.; Ltd. A Clinical Study of SHR-A1811 in the Treatment of HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06778031 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
5	ICTRP, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital. Inetetamab Plus Chemotherapy ± PD-1/PD-L1 in HER2+ Advanced Biliary Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06818773 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
6	ICTRP, Cyclacel Limited. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclilb (CYC065),	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516289-12-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	
7	ICTRP, Shanghai Pharmaceuticals Holding Co.; Ltd. A Clinical Study of SPH5030 Tablets in the Treatment of Her2-positive/Mutated Biliary Tract OR Colorectal Cancer Patients. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06434597 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
8	ICTRP, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Nanjing Shunxin Pharmaceutical Co., L. A Study of TQB2102 for Injection in the Treatment of HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06431490 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
9	ICTRP, AstraZeneca. Phase 3 Study of T-DXd and Rilvegostomig Versus SoC in Advanced HER2-expressing Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06467357 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
10	ICTRP, Jiangsu HengRui Medicine Co.; Ltd. Phase II Clinical Study of SHR-A1811 in Patients With HER2 Expression / Amplification of Locally Advanced Unresectable or Recurrent Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06413745 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
11	ICTRP, Zhejiang Cancer Hospital. A Randomized, Multicenter Phase II Basket Study of Hypofractionated Radiotherapy/Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Immunotherapy-Based Systemic Therapy +/- L. Rhamnosus M9 for the First-Line Treatment of Advanced Digestive System Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06349044 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
12	ICTRP, Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. Efficacy and Safety of GemCis Plus Trastuzumab Plus Pembrolizumab in Previously Untreated HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06178445 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
13	ICTRP, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery; the First Medical Center; Chinese People's Liberation Army General Hospital. Efficacy and safety of pyrotinib combined with immunotherapy-based regimens in the treatment of patients with advanced HER2-positive biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=207460 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
14	ICTRP, AbbVie. Study to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Select Advanced Solid Tumor Indications Receiving Intravenous (IV) ABBV-400. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06084481 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
15	ICTRP, Union Hospital; Tongji Medical College; Huazhong University of Science and Technology. A single center, single arm, open exploratory clinical study on the combination of vidiximab and lenvatinib in the treatment of unresectable locally advanced or metastatic bile duct cancer patients with HER2 expression on the second line and above. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=208458 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	06.01.2026]. 2023	
16	ICTRP, Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. TRAP-BTC Efficacy and safety of GemCis plus Trastuzumab plus Pembrolizumab in previously untreated HER2-positive biliary tract cancer. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505722-33-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
17	ICTRP, Peking University Cancer Hospital & Institute. KN026 Plus Chemotherapy ± KN-046 in HER2 Positive Colorectal Cancer and Biliary Carcinoma. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05985707 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
18	ICTRP, Tata Memorial Centre. single arm prospective phase II clinical trial to evaluate use of Trastuzumab emtansine as second-line therapy in HER2 positive Advanced Biliary tract cancers -(TAB-3 trial). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=89804 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
19	ICTRP, SUNHO (China) BioPharmaceutical CO.; Ltd. IAH0968 in Combination With GC for the Treatment of HER2-Positive Unresectable Advanced/Metastatic Malignant Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05991518 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A7 – Publikationstyp
20	ICTRP, Mayo Clinic. At-Home Cancer Directed Therapy Versus in Clinic for the Treatment of Patients With Advanced Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05969860 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A7 – Publikationstyp
21	ICTRP, Tata Memorial Centre. Trastuzumab plus chemotherapy vs Chemotherapy alone in first-line HER2 positive advanced biliary tract cancer patients - a randomized non-blinded two-arm Phase III prospective clinical trial. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=89645 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
22	ICTRP, ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc. IMM2902 in Patients With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05805956 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
23	ICTRP, Yonsei University Health System; Severance Hospital. First-line trastuzumab, gemcitabine, cisplatin and nivolumab in advanced HER2-positive biliary tract cancer: a multicenter, openlabel, single-arm phase Ib/II trial (HERBOT). URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25217 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
24	ICTRP, Cancer Research UK. DETERMINE Trial Treatment Arm 04: Trastuzumab in Combination With Pertuzumab in Adult, Paediatric and Teenage/Young Adult Patients With Cancers With HER2 Amplification or Activating Mutations. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05786716 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A2 – Intervention
25	ICTRP, Yonsei University. First-line Trastuzumab, Gemcitabine, Cisplatin and Nivolumab in Advanced HER2- Positive Biliary Tract Cancer: a Multicenter, Open-label, Single-arm Phase Ib/II Trial (HERBOT). URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05749900 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2023	A1 – Population
26	ICTRP, Chinese PLA General Hospital. Disitamab Vedotin plus Durvalumab for	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	HER2 overexpressing cholangiocarcinoma. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183844 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	
27	ICTRP, Jiangsu Province Hospital. A multicenter, single-arm, open-label, exploratory clinical study of Disitamab Vedotin combined with Zimberelizumab in previously treated patients with unresectable HER2-overexpressed locally advanced or metastatic biliary tract cancer. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=175504 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
28	ICTRP, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. RC-48 Combined With GLS-010 in HER2-overexpressed Patients With Previously Treated Unresectable Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05540483 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
29	ICTRP, Jiangsu Cancer Institute & Hospital. RC48-ADC Combination of Envolizumab in Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer With Positive HER-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05417230 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
30	ICTRP, International Cancer Laboratory Co., L. Molecular Targeted Vaccine Therapy for Cancer. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A7 – Publikationstyp
31	ICTRP, HE641659. Phase II single-arm study of Trastuzumab combination with Cisplatin and Gemcitabine as first-line therapy in the HER-2 positive Advanced CholangioCarcinoma. URL: https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328005 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A1 – Population
32	ICTRP, TransThera Sciences (Nanjing), I. To Evaluate Efficacy and Safety of TT-00420 (Tinengotinib) as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253053 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
33	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. A Study of Felmetatug Vedotin/SGN-B7H4V in Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05194072 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention
34	ICTRP, Cyclacel Pharmaceuticals. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Fadraciclub (CYC065), an Oral CDK2/9 Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002924-18 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
35	ICTRP, Seagen Inc. Tucatinib and trastuzumab in solid tumors with HER2 alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A7 – Publikationstyp
36	ICTRP, Shanghai Miracogen Inc. An Open-label, Single-arm, Multi-center, Phase II Clinical Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04837508 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	06.01.2026]. 2021	
37	ICTRP, SOLTI Breast Cancer Research Group. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients with PD1-high MRNA Expressing Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802876 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
38	ICTRP, Seagen Inc. Tucatinib and trastuzumab in solid tumors with HER2 alterations. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004873-29 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
39	ICTRP, Peking University Cancer Hospital & Institute. Niraparib Combined With Anlotinib in Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-mutated Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764084 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A1 – Population
40	ICTRP, TransThera Sciences (Nanjing), I. Study of TT-00420 (Tinengotinib) Tablet as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04742959 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A2 – Intervention
41	ICTRP, Yonsei University. Trastuzumab-pkrb Combined With Modified FOLFOX-6 in Biliary Tract Cancer Patients Progressed on First Line Therapy. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722133 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2021	A1 – Population
42	ICTRP, Carisma Therapeutics Inc. CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
43	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. Basket Study of Tucatinib and Trastuzumab in Solid Tumors With HER2 Alterations. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579380 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
44	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. An Expanded Access Treatment Protocol of Zanidatamab (ZW25) in Patients With HER2-Positive Advanced Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578444 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A1 – Population
45	ICTRP, Peking University. Targeted Agent Evaluation in Digestive Cancers in China Based on Molecular Characteristics. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584008 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A7 – Publikationstyp
46	ICTRP, Jiangsu HengRui Medicine Co.; Ltd. A Trial of SHR1258 in Patients With Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571710 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
47	ICTRP, AstraZeneca. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
48	ICTRP, GeneQuantum Healthcare (Suzhou) Co.; Ltd. Safety of GQ1001 in Adult Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04450732 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
49	ICTRP, Seagen; a wholly owned subsidiary of Pfizer. Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
50	ICTRP, RemeGen Co.; Ltd. A Study of RC48-ADC in Subjects With HER2 Overexpressed Metastatic Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329429 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2020	A2 – Intervention
51	ICTRP, Black Diamond Therapeutics; Inc. A Study of BDTX-189, an Orally Available Allosteric ErbB Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209465 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
52	ICTRP, Merus N.V. Early Access Program Providing HER2/HER3 Bispecific Antibody, MCLA-128, for a Patient With Advanced NRG1-Fusion Positive Solid Tumor. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04100694 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
53	ICTRP, National Cancer Center. A screening study of HER2 expression for biliary tract cancer. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041814 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A7 – Publikationstyp
54	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. A Safety and Efficacy Study of ZW25 (Zanidatamab) Plus Combination Chemotherapy in HER2-expressing Gastrointestinal Cancers, Including Gastroesophageal Adenocarcinoma, Biliary Tract Cancer, and Colorectal Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03929666 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2019	A2 – Intervention
55	ICTRP, Changhoon Yoo. Trastuzumab in HER2-positive Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03613168 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
56	ICTRP, Klus Pharma Inc. Study of A166 in Patients With Relapsed/Refractory Cancers Expressing HER2 Antigen or Having Amplified HER2 Gene. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602079 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
57	ICTRP, Taiho Oncology; Inc. A phase 1/2, open-label, multicenter study, designed to evaluate the safety, tolerability, the blood concentration values and efficacy of a substance called TAS0728. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2018	A2 – Intervention
58	ICTRP, Taiho Oncology; Inc. A phase 1/2, open-label, multicenter study, designed to evaluate the safety, tolerability, the blood concentration values and efficacy of a substance called TAS0728. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004415-39 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
59	ICTRP, MacroGenics. A Study of MGD013 in Patients With Unresectable or Metastatic Neoplasms. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219268 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
60	ICTRP, Roche Nederland B.V. PHASE II, EXPLORATORY, MULTICENTER,	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
	NON RANDOMIZED, SINGLE AGENT COHORT STUDY TO DETERMINE BEST TUMOR RESPONSE WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN HER2 OVEREXPRESSING SOLID TUMORS. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/46221 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	
61	ICTRP, Shen Lin. Anti-HER2 Therapy in Patients of HER2 Positive Metastatic Carcinoma of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185988 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2017	A2 – Intervention
62	ICTRP, UZ Brussel. Phase 2 Pilot study to evaluate the uptake of ⁶⁸ GaNOTA-anti-HER2 VHH1, a new tracer for positron emission tomographic imaging (PET/CT scan) of metastasis in cancer patients. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002164-13 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
63	ICTRP, Yi Miao. T Cell Mediated Adaptive Therapy for Her2-positive Neoplasms of Digestive System. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02662348 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2016	A2 – Intervention
64	ICTRP, Pfizer. Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00959946 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2009	A2 – Intervention
65	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). Trastuzumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Gallbladder Cancer or Bile Duct Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00478140 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2007	A2 – Intervention
66	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). 7-Hydroxystaurosporine and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Triple Negative Breast Cancer (Currently Accruing Only Triple-negative Breast Cancer Patients Since 6/8/2007). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031681 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2002	A2 – Intervention
67	ICTRP, National Cancer Institute (NCI). Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004074 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 1999	A2 – Intervention
68	ICTRP, ChiCTR2500114011. Exploratory Study of Disitamab Vedotin Combination Therapy in Advanced Gastrointestinal Tumors with HER2 Overexpression or Amplification. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=298146 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
69	ICTRP, ChiCTR2500112844. Trastuzumab Combined With Chemotherapy and Leflunomide for HER2-Expressing Unresectable Advanced Biliary Tract Malignancies: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=295536 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention
70	ICTRP, NCT07129018. Trastuzumab Rezetecan Combined With Pertuzumab and Iparomlimab and Tuvonralimab for Biliary Tract Cancer. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07129018 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A2 – Intervention

Nr.	Zitat	Bewertung
71	ICTRP, NCT07062263. Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in First-line HER2 Positive Advanced Biliary Tract Cancer Patients. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07062263 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2025	A1 – Population
72	ICTRP, CTIS2024-517419-62-00. A study to learn more about how well treatment with sevabertinib (BAY2927088) tablets works and how safe it is in participants who have a solid tumor with mutations of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517419-62-00 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A1 – Population
73	ICTRP, NCT06330064. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd) In Subjects With Recurrent Or Metastatic Solid Tumors (IDEATE-PanTumor02). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06330064 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
74	ICTRP, NCT06293898. Open Label Study to Evaluate BL-M07D1 in HER2 Expressing Malignant Solid Tumors. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06293898 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2024	A2 – Intervention
75	ICTRP, NCT05417594. Study of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Participants With Advanced Solid Malignancies. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417594 , [Aufgerufen am: 06.01.2026]. 2022	A2 – Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-149 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-149 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERIZON-BTC-01 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Abstract		
1	Titel, Zusammenfassung	A Phase 2b, Open-label, Single-arm Study of Zanidatamab (ZW25) Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic HER2-amplified Biliary Tract Cancers. Eine offene, einarmige Phase-2b-Studie mit Zanidatamab (ZW25) als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-amplifiziertem biliärem Karzinom. Der Studiensponsor ist Jazz Pharmaceuticals Ireland, Ltd. (alle Länder außer China und Südkorea), BeiGene, Ltd. (China und Südkorea)
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und der Rationalen	BTC sind Krebserkrankungen von hoher Mortalität – je nach Lokalisation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 7–40 %. Die fortgeschrittenen Stadien III & IV weisen eine 5-Jahresüberlebensrate von 12–24 % (Stadium III) bzw. 3–8 % (Stadium IV) auf. Während der Zweitlinientherapie betragen die Überlebenszeiten nur noch wenige Monate. Zielgerichtete molekulargenetische Therapien gewinnen auch bei BTC immer mehr an Bedeutung, da sie deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielen als Chemotherapien. Für einige der bekannten genetischen Alterationen bei BTC stehen bereits wirksame und zielgerichtete Therapien zur Verfügung, welche zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patienten geführt haben. 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. Für Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC stand jedoch bislang keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Die Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zanidatamab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise),	Es wurden insgesamt 87 Patienten an 32 Studienzentren in 9 Ländern (Kanada, Chile, China, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Vereinigtes Königreich und USA) rekrutiert. Von den 87 Patienten wurden 80 Patienten in Kohorte 1 und 7 Patienten in Kohorte 2 zugeteilt. Einschlusskriterien Die Teilnehmer mussten jedes der folgenden Kriterien erfüllen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienorganisation (Setting))	• Histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC, einschließlich iCCA, eCCA oder GBC. • Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BTC, welches nicht für eine kurative Resektion, Transplantation oder ablative Therapien in Frage kommt. • Haben mindestens eine vorherige Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung erhalten und sind nach der letzten vorangegangenen Therapie fortgeschritten oder haben eine Unverträglichkeit entwickelt. Bei Patienten, die im Rahmen einer früheren adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung mit Gemcitabin behandelt wurden, wird ein Fortschreiten der Erkrankung < 6 Monate nach der primären chirurgischen Resektion oder dem Abschluss einer Gemcitabin-haltigen adjuvanten Therapie als eine vorherige Therapielinie bei fortgeschrittener Erkrankung betrachtet. • Die Patienten müssen mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST 1.1 aufweisen. Patienten, die zuvor eine lokale Therapie (Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenz-ablation oder Strahlentherapie) erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern die messbare Erkrankung außerhalb des Behandlungsfeldes liegt oder sich innerhalb des Behandlungsfeldes befindet und seit den Nachuntersuchungen ein Größenwachstum von $\geq 20\%$ aufweist. • Die Patienten müssen durch einen ISH-Assay in einem Zentrallabor positiv auf HER2-Amplifikation in einer neuen Biopsie oder an Archivmaterial getestet werden. Es ist zu beachten, dass Feinnadelaspirate und Biopsien von Knochenmetastasen nicht akzeptiert werden. Die Tests können zu jedem Zeitpunkt nach der Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt werden. • Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre alt (bzw. volljährig gemäß den länderspezifischen Bestimmungen). • ECOG-PS ≤ 1. • Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/L$ (keine Transfusionsunterstützung erforderlich) und Hb ≥ 9 g/dL (Patienten mit chronischer Anämie, die durch intermittierende Erythrozytentransfusionen unterstützt wird, sind zugelassen). • Leberfunktion: Serumbilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ oder $\leq 3 \times ULN$ bei Patienten mit Gilbert-Krankheit, AST $\leq 3 \times ULN$ und ALT $\leq 3 \times ULN$. Bei Patienten mit Leberbeteiligung sind AST und ALT $\leq 5,0 \times ULN$ akzeptabel. • Adäquate Herzfunktion, definiert durch eine LVEF $\geq 50\%$. • Nierenfunktion: GFR ≥ 30 mL/min gemäß der MDRD-Gleichung. • Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin β-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vor der ersten Dosis von Zanidatamab aufweisen. Frauen mit falsch positiven Urintestergebnissen können eingeschlossen werden, wenn der anschließende Serumtest negativ ist. • Bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter und bei männlichen Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter Bereitschaft des Paares, während der Studie und in den folgenden 12 Monaten 2 Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr während der Studie und für 12 Monate nach der letzten Zanidatamab-Dosis anzuwenden. • Männliche Patienten müssen sich bereit erklären, keine Spermien zu spenden, und weibliche Patienten müssen sich bereit erklären, keine Eizellen zu spenden, jeweils ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis von Zanidatamab. • Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter muss seine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung erteilen. Patienten, die sich für ein Vorab-Screening auf den HER2-Status entscheiden, müssen eine separate schriftliche Einwilligung nach Aufklärung für die Entnahme, Lagerung und Analyse des Tumorgewebes vorlegen. Ausschlusskriterien Die Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: • Sie haben innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab eine systemische Krebstherapie erhalten. Sie haben Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab erhalten. • Sie hatten innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Zanidatamab-Dosis eine größere Operation. • Vorherige Behandlung mit HER2-spezifischen Wirkstoffen. • Unbehandelte Metastasen des ZNS, symptomatische ZNS-Metastasen oder Strahlenbehandlung für ZNS-Metastasen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Stabile, behandelte Hirnmetastasen sind zulässig (definiert als Patienten, die keine Steroide und Antikonvulsiva mehr einnehmen und die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 4 Wochen neurologisch stabil und ohne Anzeichen einer radiologischen Progression sind). • Bekannte Meningeosis neoplastica (LMD). Wenn eine Meningeosis neoplastica Erkrankung bei der MRT-Untersuchung zu Studienbeginn radiologisch festgestellt wurde, der Prüfarzt jedoch keinen klinischen Verdacht hat, muss der Patient frei von neurologischen Symptomen einer leptomeningealen Erkrankung sein. • Gleichzeitige unkontrollierte oder aktive hepatobiliäre Erkrankungen oder unbehandelte oder andauernde Komplikationen nach laparoskopischen Eingriffen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stentimplantation, einschließlich, aber nicht beschränkt auf aktive Cholangitis, ungelöste biliäre Obstruktion, infiziertes Bilom oder Abszess. Alle Komplikationen müssen mehr als 2 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab abgeklungen sein. • Vorangegangene oder gleichzeitige bösartige Erkrankungen, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Betreuers die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit des Prüfpräparats beeinträchtigen könnte. • Signifikante akute Infektionen oder chronische Infektionen, die sich nicht durch Behandlung stabilisiert haben. • Aktive Hepatitis, einschließlich der folgenden: ○ Akute oder chronische Hepatitis B (Ausnahme: Patienten, die Hepatitis-B-Oberflächenantigen-positiv sind teilnahmeberechtigt, wenn sie eine HBV-DNA von weniger als 500 IU/mL aufweisen) ○ Infektion mit Hepatitis C (Ausnahme [i] Patienten, die keine kurative Virusbehandlung hinter sich haben und nachweislich eine negative Viruslast aufweisen, sind teilnahmeberechtigt; [ii] Patienten, die eine kurative Virustherapie ≥ 12 Wochen vor der Einschreibung abgeschlossen haben und deren Viruslast negativ ist, sind teilnahmeberechtigt) • Infektion mit dem HIV-1 oder HIV-2 (Ausnahme: Patienten mit gut kontrolliertem HIV [z. B. $CD4 > 350/mm^3$ und nicht nachweisbare Viruslast] sind teilnahmeberechtigt). • Frauen, die stillen oder schwanger sind, sowie Frauen und Männer, die eine Schwangerschaft planen. • Vorgeschichte einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper oder rekombinante Proteine oder Hilfsstoffe in der Arzneimittelformulierung von Zanidatamab. • Behandlung mit Anthrazyklinen innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Dosis von Zanidatamab und/oder Gesamtlebenszeitbelastung mehr als 360 mg/m^2 Adriamycin[®] oder Äquivalent. • Verwendung von Kortikosteroiden in einer Dosis äquivalent zu $> 15\text{ mg}$ Prednison pro Tag innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Zanidatamab-Gabe, es sei denn, der medizinische Monitor hat etwas anderes genehmigt. Topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und/oder inhalative Kortikosteroide sind zulässig. • Anhaltende, klinisch signifikante Toxizität (Grad 2 oder höher) im Zusammenhang mit früheren Krebstherapien, mit den folgenden Ausnahmen: ○ Alopezie ○ Kongestive Herzinsuffizienz, die zum Zeitpunkt des Auftretens $\leq$ Grad 1 gewesen sein muss und die sich vollständig zurückgebildet haben muss ○ Periphere sensorische Neuropathie Grad 2 • QTcF $> 470\text{ ms}$.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Myokardinfarkt oder instabile Angina in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, Troponinwerte die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder klinisch bedeutsame Herzkrankheiten wie behandlungsbedürftige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die eine Therapie erfordern, unkontrollierter Bluthochdruck oder eine symptomatische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. • Akute oder chronische unkontrollierte Pankreatitis oder eine Lebererkrankung der Child-Pugh-Klasse C. • Alle anderen medizinischen, sozialen oder psychosozialen Faktoren, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit oder die Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnten. Studiendauer Beginn/Ende Studieneinschluss: 15.09.2020 – 16.03.2022 Behandlung: 01.10.2020 – 11.07.2024 (Last Patient Last Visit) Auswertung: 1. Datenschnitt: 10.10.2022 2. Datenschnitt: 28.07.2023 Finaler Datenschnitt: 28.07.2024
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Patienten wurden mit Zanidatamab wie folgt behandelt: • Zanidatamab 20 mg/kg, i.v. alle 2 Wochen an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus, solange bis eine inakzeptable Toxizität, Krankheitsprogression (entweder eine Radiologische Progression gemäß RECIST v1.1 oder eine eindeutige klinische Progression), Tod, Loss to follow-up, Schwangerschaft, ärztliche Entscheidung oder Rücknahme der Einwilligung eintrat. Eine eindeutige klinische Progression wurde definiert als Verschlimmerung oder Wiederauftreten bereits bestehender Symptome im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Krebserkrankung (z. B. Zunahme krankheitsbedingter Schmerzen) oder Auftreten neuer Symptome, die nicht auf Toxizitäten des Studienmedikaments oder andere Ursachen zurückgeführt werden konnten. • Zanidatamab wurde i.v. über etwa 120 bis 150 Minuten verabreicht. Wenn die ersten beiden Dosen von einem bestimmten Patienten gut vertragen wurden, konnte die Infusionsdauer für diesen Patienten auf 90 Minuten verkürzt werden. Wenn die nächsten 2 Dosen gut vertragen wurden, konnte die Infusionsdauer auf weniger als 90 Minuten verkürzt werden, die Infusionsgeschwindigkeit sollte jedoch 250 ml/Stunde nicht überschreiten. Zanidatamab durfte nicht als IV-Push oder Bolus verabreicht werden. Zanidatamab durfte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. • Die Dosierung von Zanidatamab basierte auf dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten zu Beginn der Behandlung (Zyklus 1, Tag 1). Bei einer Gewichtsveränderung von $\geq 10\%$ gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Ausgangswert musste die Dosis angepasst werden. Andere Dosisanpassungen aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts waren gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. <u>Prämedikation</u> - Allen Patienten wurde 30 bis 60 Minuten vor jeder Gabe von Zanidatamab eine prophylaktische Behandlung für potenzielle infusions-bedingte Reaktionen verabreicht. Diese sollte Kortikosteroide, Antihistaminika und Acetaminophen in der folgenden empfohlenen Dosis beinhalten - Kortikosteroide - entweder Hydrocortison 100 mg i.v. oder Dexamethason 10 mg i.v. oder Äquivalent oder gemäß den institutionellen Leitlinien - Antihistaminika - Diphenhydramin 50 mg oral oder i.v. oder gemäß den institutionellen Leitlinien - Acetaminophen oder Paracetamol - 650 bis 1000 mg oral oder gemäß den institutionellen Leitlinien Wenn ein alternatives Prämedikationsschema für erforderlich gehalten wurde, musste der Prüfarzt die Genehmigung des Sponsors einholen. Die Genehmigung des Sponsors war vor der Durchführung erforderlich. Bei Patienten, bei denen trotz der oben genannten Prämedikation eine Infusionsreaktion auftrat, konnten zusätzlich zur obligatorischen Prämedikation andere Medikamente verabreicht werden, die vom Prüfarzt oder gemäß den institutionellen Leitlinien erforderlich sind, einschließlich Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2-Blocker). <u>Begleitmedikation</u> - Unterstützende Therapien, einschließlich Transfusionen und Bisphosphonate (z. B. Zometa®), waren in der Studie erlaubt. Unterstützende Behandlungen, einschließlich Wachstumsfaktoren und koloniestimulierende Faktoren, waren ebenfalls erlaubt. Eine Kortikosteroidbehandlung war nur wie folgt zulässig: - Topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und/oder inhalative Kortikosteroide - Physiologische Ersatzdosen von systemischen Kortikosteroiden (d.h. < 15 mg/Tag Prednison) - Als Teil der Prämedikation für Zanidatamab - Zur Prophylaxe (z. B. bei Kontrastmittelallergie) oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen (z. B. verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion durch ein Kontaktallergen) - Bei akuten Erkrankungen (höhere Dosen waren mit Genehmigung des Arztes zulässig, jedoch nicht länger als 4 Wochen) - Die routinemäßige Prophylaxe mit Impfstoffen war generell erlaubt (inkl. COVID-19), Lebendimpfstoffe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		waren jedoch verboten. Alle anderen Therapien, die nicht ausdrücklich in den Ausschlusskriterien oder in den Therapieverböten aufgeführt sind, waren erlaubt. <u>Kohorten</u> Die Patienten wurden in 2 Kohorten nach HER2-Status aufgeteilt: • Kohorte 1: Patienten mit HER2 Amplifikation durch ISH und HER2 Überexpression durch IHC; d.h. IHC 2+ oder IHC 3+ • Kohorte 2: Patienten mit HER2 Amplifikation durch ISH und HER2 Überexpression durch IHC; d.h. IHC 0 oder IHC 1+
5	Studienziele	Untersuchung der Anti-Tumor-Aktivität, der Sicherheit und Verträglichkeit, sowie der Immunogenität und Pharmakokinetik einer Zanidatamab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC mit HER2-Amplifikation. Primäres Ziel: • Untersuchung der Anti-Tumor-Aktivität einer Zanidatamab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC mit HER2-Amplifikation. Sekundäre Ziele: • Weitergehende Untersuchung der Anti-Tumor-Aktivität einer Zanidatamab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC mit HER2-Amplifikation. • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Zanidatamab-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC mit HER2-Amplifikation. • Untersuchung der PK von Zanidatamab • Untersuchung der Immunogenität von Zanidatamab Explorative Ziele: • Bewertung der Anti-Tumor-Aktivität der Zanidatamab-Monotherapie nach anatomischem Subtyp des BTC • Bewertung des Nutzens potenzieller Serum- und Tumorbiomarker • Bewertung der Auswirkungen der Zanidatamab-Behandlung auf die QoL • Bewertung der Auswirkungen der Zanidatamab-Behandlung auf krankheitsbedingte Schmerzen und die Verwendung von Opioiden zur Schmerzkontrolle
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primärer Endpunkt: • cORR nach RECIST v1.1, bewertet durch ein ICR Sekundäre Endpunkte: • DOR nach RECIST v1.1, ICR-bewertet • Anteil der Patienten mit DOR $\geq$ 16 Wochen nach RECIST v1.1 bewertet durch ein ICR • DCR nach RECIST v1.1, ICR-bewertet • PFS nach RECIST v1.1 bewertet durch ein ICR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• ORR nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet • DOR nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet • Anteil der Patienten mit DOR $\geq$ 16 Wochen nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet • DCR nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet • PFS nach RECIST v1.1 Prüfarzt-bewertet • OS • Häufigkeit und Schweregrad von UE • Häufigkeit und Schweregrad von SUE und Tod • Häufigkeit und Schweregrad klinischer Laboranomalien • Häufigkeit von Dosismodifikationen von Zanidatamab • Pharmakokinetik und Immunogenität Explorative Endpunkte: • Bestätigte ORR und DOR nach RECIST v1.1 und anatomischem BTC-Subtyp, ICR bewertet • Potenzielle Biomarker zur Einschätzung des Ansprechens • Patienten-berichtete Outcomes per EQ-5D-5L • Veränderung zu Baseline in der Anwendung von Schmerzmitteln • Veränderung zu Baseline in den BPI-Domänen Scores
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregeln)	Fallzahlbestimmung: Es war geplant etwa 100 Patienten in die Studie aufzunehmen: etwa 75 Patienten in Kohorte 1 und etwa 25 Patienten in Kohorte 2. Es wurden keine formalen Berechnungen des Stichprobenumfangs durchgeführt. Interim Analysen: Es wurden keine Interim Analysen zur Wirksamkeit für diese Studie durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ca. 6 Monate nachdem der letzte Patient in Kohorte 1 rekrutiert wurde (Datenschnitt vom 10.10.2022) durchgeführt. Eine weitere Analyse wurde durchgeführt, die eine längere Nachbeobachtungszeit bis zum Datenschnitt vom 28.07.2023 vorsah. Dabei wurden dieselben Methoden angewandt, die im statistischen Analyseplan für die primäre Analyse beschrieben wurden. Die finale Analyse wurde zum Datenschnitt vom 28.07.2024 durchgeführt. Es handelt sich um eine einarmige offene Studie. Es wurden keine statistischen Hypothesen getestet. Abbruch der Studienbehandlung oder der Studie: Jazz Pharmaceuticals oder die von ihm beauftragte Person musste benachrichtigt werden, wenn ein Prüfungsteilnehmer von der Behandlung oder von der Studie zurücktritt. Der Grund/die Gründe für den Abbruch muss/ müssen in den medizinischen Unterlagen des Patienten und im CRF dokumentiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Abbruch der Studienbehandlung</u> • UE • Tod • Lost to follow-up • Rücktritt durch den Patienten • Entscheidung des Prüfarztes (nicht-UE, nicht-PD) • Schwangerschaft • PD (entweder radiologische oder eindeutige klinische Progression; siehe Abschnitt 7.2) • Studienabbruch durch den Sponsor • Andere, nicht-UE Wenn ein Patient aufgrund einer UE länger als 4 Wochen kein Zanidatamab erhalten hatte, sollte der Prüfarzt den medizinischen Monitor kontaktieren, um zu besprechen, ob der Patient die Studienbehandlung fortsetzen sollte. Wenn ein Patient eine nachfolgende, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie begann, musste die Studienbehandlung vor Beginn der neuen Therapie abgesetzt werden. Es sollten zumindest alle Anstrengungen unternommen werden, damit die Patienten die EOT-Visite und die Sicherheits-Follow-up absolvierten. Bei Patienten, die die Behandlung mit Zanidatamab aus anderen Gründen als einem Fortschreiten der Krankheit oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie abbrachen, wurde die Nachbeobachtung mit Krankheitsbeurteilungen etwa alle 8 Wochen nach dem letzten Scan fortgesetzt, bis die Krankheit fortschreitet oder eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wurde. Nach dem Fortschreiten der Krankheit oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie wurden die Krankheitsbeurteilungen eingestellt, und die Patienten nahmen an einer langfristigen Nachbeobachtung zum Überlebensstatus teil. <u>Rücktritt von der Studie durch den Patienten</u> • Lost to follow-up • Tod • Rücknahme der Einverständniserklärung • Abbruch der Studie durch den Sponsor
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten)	Die Patienten wurden in 2 Kohorten nach IHC-Status aufgeteilt: • Kohorte 1: Patienten mit HER2 Amplifikation durch ISH und HER2 Überexpression durch IHC; d.h. IHC 2+ oder IHC 3+ • Kohorte 2: Patienten mit HER2 Amplifikation durch ISH und HER2 Überexpression durch IHC; d.h. IHC 0 oder IHC 1+
9	Verblindung	Keine (einarmlige, offene Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Radiologen, die die ICRs durchführten, waren verblindet in Bezug auf die demografischen Daten der Patienten, die Beurteilung des Ansprechens, die Auswahl der Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen und die Identifizierung neuer Läsionen sowie die klinische Anamnese (mit Ausnahme der Vorgeschichte der Bestrahlung/Lokaltherapie, der chirurgischen Vorgeschichte und der von den Prüfarzten festgestellten gutartigen radiologischen Anomalien). Die beiden ICR-Radiologen waren auch gegenüber den Ergebnissen des jeweils anderen verblindet (2 verschiedene ICR-Radiologen lasen jeden Studienteilnehmer unabhängig voneinander).
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Analysepopulationen: SAS: Das SAS umfasst alle für die Sicherheit bewertbaren Patienten, die in Kohorte 1 und Kohorte 2 aufgenommen wurden. Ein Patient gilt als für die Sicherheit bewertbar, sofern jegliche Menge von Zanidatamab verabreicht wurde. EAS: Die folgenden EASs wurden verwendet • Kohorte 1 (Primär) – Schließt alle für die Sicherheit bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein. Die primäre Analyse zur Wirksamkeit wird mit diesem Analyseset durchgeführt. • Kohorte 2 – Schließt alle für die Sicherheit bewertbaren Patienten der Kohorte 2 ein. Response-Evaluable-Set: Die folgenden Response-Evaluable Analysis Sets wurden verwendet • Kohorte 1 – Schließt alle für das Ansprechen bewertbaren Patienten der Kohorte 1 ein. • Kohorte 2 – Schließt alle für das Ansprechen bewertbaren Patienten der Kohorte 2 ein. Auswertbares Ansprechen umfasst alle Patienten in der Sicherheitsanalyse mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn und mindestens einer auswertbaren Krankheitsbewertung nach Studienbeginn (gemäß RECIST 1.1) oder die die Studienbehandlung aufgrund von Tod oder eindeutigem klinischen Progress abgebrochen haben. PK-Analysis-Set: Alle Patienten, die jegliche Menge von Zanidatamab erhalten haben und bei denen mindestens eine PK-Bewertung post-Baseline durchgeführt wurde. Immunogenitäts-Analysis-Set: Alle Patienten, die jegliche Menge an Zanidatamab erhalten haben und bei denen sowohl die ADA-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		Baselinewerte als auch mindestens ein ADA-Ergebnis post-Baseline vorlagen. Statistische Analysen <u>Wirksamkeitsanalysen:</u> Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf dem EAS der Kohorte 1. Darüber hinaus wurde eine gepoolte Analyse, die die Kohorten 1 und 2 kombiniert, durchgeführt. Zusätzliche Analysen wurden auf der Grundlage der Response-Evaluable-Analyse-Sets durchgeführt. <u>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</u> <i>ORR und bestätigte objektive Ansprechrates</i> Der primäre Endpunkt der Studie ist die cORR bei Patienten der Kohorte 1 basierend auf der ICR-Bewertung des Ansprechens gemäß RECIST v1.1. Zudem wurde als sekundärer Endpunkt die bestätigte ORR basierend auf der Prüfarzt-Bewertung ausgewertet. Das bestätigte objektive Ansprechen ist definiert als das BOR von CR oder PR. Der Anteil an Patienten mit einem bestätigten objektiven Ansprechen und die korrespondierenden zwei-seitigen exakten Clopper-Pearson 95 %-KI wurden für die ICR und Prüfarzt-bewerteten Bewertungen des bestätigten Ansprechens der Erkrankung berechnet. BOR wurde definiert als das beste beobachtete Gesamtansprechen gemäß RECIST v1.1 ab Beginn der Studienbehandlung, bis eines der folgenden Ereignisse bei einem Teilnehmer eintrat: • Erhalt einer nicht im Protokoll angegebenen Krebstherapie • Dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit • Tod aufgrund jeglicher Ursache • Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten Ein bestätigtes BOR erforderte eine Bestätigung der CR oder PR durch eine nachfolgende Tumorbeurteilung, die mindestens 4 Wochen nach der Beobachtung des ersten Ansprechens durchgeführt wurde. BOR und bestätigte BOR wurden anhand von Anzahlen und Prozentsätzen sowohl für die ICR- als auch für die Prüfarztbewertungen zusammengefasst. Das bestätigte BOR wurde wie in der nachstehenden Tabelle beschrieben, bestimmt. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ansprechen zum ersten Zeitpunkt</th><th>Ansprechen zum zweiten Zeitpunkt</th><th>Bestätigtes Ansprechen (Bestes Ansprechen¹)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD</td><td>Keine weitere Bewertung</td><td>PD</td></tr> <tr> <td>NE</td><td>PD</td><td>PD</td></tr> <tr> <td>CR</td><td>PD</td><td>SD oder PD (1)</td></tr> <tr> <td>PR</td><td>PD</td><td>SD oder PD (1)</td></tr> <tr> <td>SD</td><td>PD</td><td>SD oder PD (1)</td></tr> <tr> <td>CR</td><td>CR</td><td>CR</td></tr> <tr> <td>CR</td><td>NE²</td><td>SD oder NE (2)</td></tr> </tbody> </table>	Ansprechen zum ersten Zeitpunkt	Ansprechen zum zweiten Zeitpunkt	Bestätigtes Ansprechen (Bestes Ansprechen ¹)	PD	Keine weitere Bewertung	PD	NE	PD	PD	CR	PD	SD oder PD (1)	PR	PD	SD oder PD (1)	SD	PD	SD oder PD (1)	CR	CR	CR	CR	NE ²	SD oder NE (2)
Ansprechen zum ersten Zeitpunkt	Ansprechen zum zweiten Zeitpunkt	Bestätigtes Ansprechen (Bestes Ansprechen ¹)																								
PD	Keine weitere Bewertung	PD																								
NE	PD	PD																								
CR	PD	SD oder PD (1)																								
PR	PD	SD oder PD (1)																								
SD	PD	SD oder PD (1)																								
CR	CR	CR																								
CR	NE ²	SD oder NE (2)																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		PR	CR	PR
		PR	PR	PR
		PR	SD (3) ²	SD
		PR	NE ²	SD oder NE (2)
		SD	CR	SD
		SD	PR	SD
		SD	SD	SD
		SD	NE	SD oder NE (2)
		NE	CR	SD
		NE	PR	SD
		NE	SD	SD
		NE	NE	NE
		¹ Ein bestes Ansprechen von SD konnte nur festgestellt werden, wenn der Patient mindestens acht (8) Wochen (56 Tage) ± vierzehn (14) Tage in der Studie ist. Wenn der Patient nicht so lange in der Studie ist, gilt für jede Tumorbeurteilung, die eine stabile Erkrankung vor acht (8) Wochen (56 Tagen) anzeigt, ein bestes Ansprechen von NE, es sei denn, es wird eine PD festgestellt. ² Die anschließende Dokumentation einer CR kann eine Bestätigung einer zuvor festgestellten CR für Patienten sein, bei denen das zweite integrierte Ansprechen NE war. Eine anschließende Dokumentation von PR kann eine Bestätigung einer zuvor festgestellten PR für Patienten sein, bei denen das zweite integrierte Ansprechen NE oder SD war. Wenn die dritte TPR die CR (oder PR) bestätigt, wird das bestätigte Ansprechen CR (oder PR) sein. Für diese Studie ist nur eine (1) dazwischen liegende NE zwischen CRs/PRs zulässig. Zum Beispiel: CR NE CR = CR; PR NE PR = PR. Außerdem ist ein (1) SD zwischen PRs erlaubt (z. B. PR SD PR = PR). Für diese Studie sind eine (1) dazwischen liegende NEs zwischen CRs/PRs erlaubt, aber eine (1) dazwischen liegende SD ist nur zwischen PRs erlaubt. Zum Beispiel: CR NE CR = CR; PR NE PR = PR; CR SD CR ≠ CR; PR SD PR = PR. Hinweis: In dem folgenden Szenario, PR SD NE PR, ist der zweite PR kein bestätigter PR. (1) Das beste Ansprechen ist SD, wenn die erste TPR nach acht (8) Wochen (56 Tagen) ± vierzehn (14) Tagen in der Studie erfolgt. Andernfalls ist das beste Ansprechen PD. (2) Das beste Ansprechen ist SD, wenn die erste TPR nach acht (8) Wochen (56 Tagen) ± vierzehn (14) Tagen in der Studie erfolgt. Andernfalls ist das beste Ansprechen NE. (3) TPR ist SD, wenn die Steigerung von der ersten zur zweiten Beurteilung nicht für PD qualifiziert. <i>Gemäß Independent review Charter, Version 1.0; Bioclinica: 03.Aug2020</i>		
		Patienten, die verstarben und keine Röntgenaufnahmen nach der Baseline hatten, wurden als nicht auswertbar für BOR und bestätigtes BOR kategorisiert. Konkordanz und Diskordanz der ICR- und Prüfarztbewertung der bestätigten BOR wurden anhand von Anzahlen und Prozentsätzen zusammengefasst. Für Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR) wurde die Zeit des ersten Ansprechens, definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum frühesten Datum bis zum bestätigten Ansprechen (CR oder PR), wie folgt zusammengefasst: Deskriptive Statistik (n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Quartile, Spanne) der Zeit in Wochen		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																										
		Kumulative Prozent mit Ansprechen zu Woche 9, Woche 17, Woche 25, Woche 33, Woche 41, sowie nach Woche 41 Konkordanz und Diskordanz der ICR- und Prüfarztbewertung der bestätigten ORR wurden anhand von Anzahlen und Prozentsätzen zusammengefasst. <i>PFS</i> Der Endpunkt PFS wird in der Studie definiert als die Zeit zwischen erster Dosis des Studienmedikamentes und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind und keine Progression aufwiesen, werden zu dem Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert, die ein CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war. Details des Zensierungsschemas für diesen Endpunkt sind in nachstehender Tabelle gezeigt. <table> <tr> <th>Szenario</th><th>Progressions/Zensur Zeitpunkt</th><th>Ergebnis</th></tr> <tr> <td>Keine Bewertung des Ansprechens zu Baseline oder post-Baseline und kein Tod</td><td>Zeitpunkt der ersten Dosis</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Keine PD</td><td>Zeitpunkt des letzten CR, PR, SD, oder non-CR/non-PD</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Start einer neuen Krebstherapie vor der ersten PD</td><td>Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD am oder vor dem Zeitpunkt der neuen Krebstherapie</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td rowspan="2">PD</td><td>Zeitpunkt der PD, wenn die Bewertung des Ansprechens vor der PD entweder CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war</td><td>Progress</td></tr> <tr> <td>Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder Non-CR/Non-PD, wenn PD nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-Bewertungen des Gesamtansprechens auftrat*</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td rowspan="4">Tod</td><td>Todeszeitpunkt, wenn die letzte Bewertung des Ansprechens vor dem Tod CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war und der Tod ≤18 Wochen nach der letzten Bewertung des Ansprechens eintrat</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Todeszeitpunkt, wenn keine Baseline- oder Post-Baseline- Bewertung des Ansprechens vorliegt und der Tod ≤18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist.</td><td>Progress</td></tr> <tr> <td>Datum der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD, wenn der Tod nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-bewerteten Beurteilungen des Gesamtansprechens eintrat*</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Der Zeitpunkt der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Baseline oder post-baseline vorliegen und der Tod >18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist</td><td>Zensiert</td></tr> </table> Hinweis: * Zwei aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen post-Baseline beziehen sich auf die nächsten zwei im Protokoll vorgesehenen Tumorbeurteilungen. Die Zeit	Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis	Keine Bewertung des Ansprechens zu Baseline oder post-Baseline und kein Tod	Zeitpunkt der ersten Dosis	Zensiert	Keine PD	Zeitpunkt des letzten CR, PR, SD, oder non-CR/non-PD	Zensiert	Start einer neuen Krebstherapie vor der ersten PD	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD am oder vor dem Zeitpunkt der neuen Krebstherapie	Zensiert	PD	Zeitpunkt der PD, wenn die Bewertung des Ansprechens vor der PD entweder CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war	Progress	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder Non-CR/Non-PD, wenn PD nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-Bewertungen des Gesamtansprechens auftrat*	Zensiert	Tod	Todeszeitpunkt, wenn die letzte Bewertung des Ansprechens vor dem Tod CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war und der Tod ≤18 Wochen nach der letzten Bewertung des Ansprechens eintrat	Zensiert	Todeszeitpunkt, wenn keine Baseline- oder Post-Baseline- Bewertung des Ansprechens vorliegt und der Tod ≤18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist.	Progress	Datum der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD, wenn der Tod nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-bewerteten Beurteilungen des Gesamtansprechens eintrat*	Zensiert	Der Zeitpunkt der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Baseline oder post-baseline vorliegen und der Tod >18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist	Zensiert
Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis																										
Keine Bewertung des Ansprechens zu Baseline oder post-Baseline und kein Tod	Zeitpunkt der ersten Dosis	Zensiert																										
Keine PD	Zeitpunkt des letzten CR, PR, SD, oder non-CR/non-PD	Zensiert																										
Start einer neuen Krebstherapie vor der ersten PD	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD am oder vor dem Zeitpunkt der neuen Krebstherapie	Zensiert																										
PD	Zeitpunkt der PD, wenn die Bewertung des Ansprechens vor der PD entweder CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war	Progress																										
	Zeitpunkt der letzten CR, PR, SD oder Non-CR/Non-PD, wenn PD nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-Bewertungen des Gesamtansprechens auftrat*	Zensiert																										
Tod	Todeszeitpunkt, wenn die letzte Bewertung des Ansprechens vor dem Tod CR, PR, SD oder non-CR/non-PD war und der Tod ≤18 Wochen nach der letzten Bewertung des Ansprechens eintrat	Zensiert																										
	Todeszeitpunkt, wenn keine Baseline- oder Post-Baseline- Bewertung des Ansprechens vorliegt und der Tod ≤18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist.	Progress																										
	Datum der letzten CR, PR, SD oder non-CR/non-PD, wenn der Tod nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden und/oder NE-bewerteten Beurteilungen des Gesamtansprechens eintrat*	Zensiert																										
	Der Zeitpunkt der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Baseline oder post-baseline vorliegen und der Tod >18 Wochen nach der ersten Dosis eingetreten ist	Zensiert																										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		wird ab dem Zeitpunkt der letzten angemessenen Beurteilung des Ansprechens gemessen. Es wird davon ausgegangen, dass der Patient zwei aufeinanderfolgende planmäßige Untersuchungen versäumt hat, wenn innerhalb des vom Protokoll vorgeschriebenen Zeitplans für die Krankheitsbewertung keine planmäßigen oder außerplanmäßigen Untersuchungen stattgefunden haben; dies ist innerhalb von $2 \cdot (8 + 1) = 18$ Wochen der Fall. Hinweis: Die Untersuchungen finden alle 8 Wochen statt. Kaplan-Meier Kurven und Schätzer der Quartile und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Brookmeyer und Crowley 1982) mit Log-Log-Transformation (Collett 1994) berechnet. Der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben zu bestimmten Zeitpunkten, z. B. nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, wurde ebenfalls angegeben. Zweiseitige 95%-KI für diese PFS-Schätzungen basierten auf dem Greenwood-Schätzer (Greenwood 1926). Unvollständige oder fehlende Sterbedaten, Daten des letzten Kontakts und Daten der Tumorbeurteilung werden wie in Abschnitt „Unvollständige oder fehlende Daten“ beschrieben imputiert. Separate PFS-Analysen wurden für die Tumorbeurteilungen gemäß ICR und des Prüfarztes durchgeführt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Hierzu wurden unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden wie für die primäre Analyse andere Zensierungsregeln angewendet: 1. Eine Analyse, bei der die klinische Progression als ein Ereignis zusätzlich zur radiologischen Progression und zum Tod behandelt wurde. Die Zensierungsregeln wie für die primäre Analyse zu PFS wurden angewendet sowie die in der folgenden Tabelle stehenden Regeln <table border="1"> <thead> <tr> <th>Szenario</th><th>Progressions/Zensur Zeitpunkt</th><th>Ergebnis</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Klinische Progression</td><td>Datum des klinischen Progresses, wenn die letzte Beurteilung des Ansprechens vor dem klinischen Progress CR, PR, SD oder non-CR/non-PD ist und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der letzten Beurteilung des Ansprechens auftrat</td><td>Progress</td></tr> <tr> <td>Datum des klinischen Progresses, wenn es keine Bewertungen des Ansprechens nach der ersten Dosis gibt und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat.</td><td>Progress</td></tr> <tr> <td>Datum der letzten CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD, wenn die klinische Progression nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten und/oder NE-Gesamtansprechbewertungen aufgetreten ist</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Datum der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Beginn oder nach dem Beginn vorliegen und die klinische Progression > 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat</td><td>Zensiert</td></tr> </tbody> </table> 2. Eine Analyse, bei der Patienten, die eine neue Therapie beginnen, bevor die Krankheit fortschreitet, als ein Ereignis (PD) zum Zeitpunkt der neuen Therapie betrachtet wurden 3. Eine Analyse, bei der Patienten, die nach 2 oder mehr versäumten oder nicht auswertbaren Tumorbeurteilungen in	Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis	Klinische Progression	Datum des klinischen Progresses, wenn die letzte Beurteilung des Ansprechens vor dem klinischen Progress CR, PR, SD oder non-CR/non-PD ist und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der letzten Beurteilung des Ansprechens auftrat	Progress	Datum des klinischen Progresses, wenn es keine Bewertungen des Ansprechens nach der ersten Dosis gibt und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat.	Progress	Datum der letzten CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD, wenn die klinische Progression nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten und/oder NE-Gesamtansprechbewertungen aufgetreten ist	Zensiert	Datum der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Beginn oder nach dem Beginn vorliegen und die klinische Progression > 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat	Zensiert
Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis												
Klinische Progression	Datum des klinischen Progresses, wenn die letzte Beurteilung des Ansprechens vor dem klinischen Progress CR, PR, SD oder non-CR/non-PD ist und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der letzten Beurteilung des Ansprechens auftrat	Progress												
	Datum des klinischen Progresses, wenn es keine Bewertungen des Ansprechens nach der ersten Dosis gibt und der klinische Progress ≤ 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat.	Progress												
	Datum der letzten CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD, wenn die klinische Progression nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten und/oder NE-Gesamtansprechbewertungen aufgetreten ist	Zensiert												
	Datum der ersten Dosis, wenn keine Beurteilungen des Ansprechens zu Beginn oder nach dem Beginn vorliegen und die klinische Progression > 18 Wochen nach der ersten Dosis auftrat	Zensiert												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Folge starben oder ihre Krankheit fortschritt, als Ereignis (PD) am Tag der versäumten Visite betrachtet wurden <i>DCR:</i> DCR ist definiert als ein BOR von SD oder bestätigte CR oder PR gemäß RECIST v1.1. Der Anteil der Patienten, die eine DCR erreichten, und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-KI nach Clopper Pearson wurden sowohl für die ICR- als auch für die Prüfarztbewertungen geschätzt. <i>CBR:</i> Klinischer Nutzen ist definiert als Erreichen von SD für ≥ 24 Wochen oder einem bestätigten BOR von CR oder PR gemäß RECIST v1.1. Der Anteil der Patienten mit klinischem Nutzen und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-Konfidenzintervall nach Clopper Pearson wurde sowohl für die ICR- als auch für die Prüfarztbewertungen berechnet. <i>DOR:</i> DOR ist definiert als die Zeit vom ersten bestätigten objektiven Ansprechen (CR oder PR) bis zum dokumentierten PD gemäß RECIST 1.1 oder Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben und keine Progression aufweisen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert, die eine CR, PR, SD oder Nicht-CR/Nicht-PD war. Dieselben Zensierungsregeln, die der nachstehenden Tabelle zum PFS beschrieben sind, wurden auch auf die DOR angewandt, wobei der Zeitpunkt der ersten Dosis durch den Zeitpunkt des ersten Ansprechens ersetzt wurde. Die DOR wurde auf der Grundlage der ICR-Bewertungen des Ansprechens und separat für die Prüfarzt-Bewertungen des Ansprechens berechnet. Nur Patienten, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichen, wurden in die Analyse der einzelnen Endpunkte einbezogen. Die DOR wurde nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert, und es wurde ein Kaplan-Meier-Diagramm der DOR erstellt. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzungen für die Quartile (Median, 25. und 75.) berechnet. Zweiseitige 95 %-KI für die Quartile nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Brookmeyer und Crowley 1982) mit Log-Log-Transformation (Collett 1994) wurden vorgelegt. Die Daten der Tumorbeurteilung werden wie in Abschnitt „Umgang mit unvollständigen oder fehlenden Daten“ beschrieben imputiert. Für den Fall, dass es zu wenige bestätigte Ansprechen gab, um Kaplan-Meier-Schätzungen zu erstellen, konnte die DOR deskriptiv zusammengefasst werden (d. h. Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum). Der Anteil der Patienten mit einer DOR ≥ 16 Wochen und das entsprechende zweiseitige, exakte binomiale 95%-KI nach Clopper Pearson wurde ebenfalls berechnet. Darüber hinaus wurden die Kaplan-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		Meier-Wahrscheinlichkeit und der entsprechende zweiseitige 95%-KI in Woche 16 berechnet. <i>Gesamtüberleben:</i> OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Tod aus jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens für diejenigen, die nicht gestorben sind. Konkret bedeutet dies: OS = Datum des Todes oder Datum des letzten bekannten Überlebenden - Datum der ersten Dosis + 1 Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind, werden an dem Tag zensiert, an dem sie zuletzt als am Leben bekannt waren (d. h. am Tag des letzten Kontakts). Bei Patienten, für die Daten über den Tag der ersten Dosis hinaus fehlen, wurde die Überlebenszeit am Tag der ersten Dosis zensiert (d. h. OS-Dauer von 1 Tag). Unvollständige oder fehlende Sterbedaten und das Datum des letzten bekannten Überlebens wurden wie in Abschnitt „Unvollständige oder fehlende Daten“ beschrieben imputiert. Lag das errechnete Sterbedatum am oder vor dem letzten bekannten Lebenddatum, so wurde der Tod auf das letzte bekannte Lebenddatum + 1 Tag gesetzt. Einzelheiten zum Zensurschema sind in nachstehender Tabelle beschrieben. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Szenario</th><th>Progressions/Zensur Zeitpunkt</th><th>Ergebnis</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt, dass er gestorben ist.</td><td>Zeitpunkt, an dem er zuletzt lebend bekannt war</td><td>Zensiert</td></tr> <tr> <td>Tod</td><td>Zeitpunkt des Todes</td><td>Tod</td></tr> </tbody> </table> Vollständig imputierte Daten (z. B. das Analyseschlussdatum, das programmatisch imputiert wird, um das fehlende Enddatum eines Dosisverabreichungsdatensatzes zu ersetzen) wurden nicht zur Ableitung des letzten bekannten Überlebensdatums verwendet. Es wurden Kaplan-Meier-Schätzungen der Überlebenskurve und Quartile berechnet. Die zweiseitigen 95 %-KI für die Quartile wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (Brookmeyer und Crowley 1982) mit Log-Log-Transformation (Collett 1994) berechnet. Zusätzlich wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zu Zeitpunkten von 3 Monaten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit angegeben. <u>Sicherheit</u> <i>UE:</i> Ein UE ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Studie, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das nicht unbedingt in einem kausalen	Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis	Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt, dass er gestorben ist.	Zeitpunkt, an dem er zuletzt lebend bekannt war	Zensiert	Tod	Zeitpunkt des Todes	Tod
Szenario	Progressions/Zensur Zeitpunkt	Ergebnis									
Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt, dass er gestorben ist.	Zeitpunkt, an dem er zuletzt lebend bekannt war	Zensiert									
Tod	Zeitpunkt des Todes	Tod									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Alle UE wurden mit Hilfe von MedDRA v25.0 nach PT und SOK kodiert. Der Schweregrad wurde von den Prüfern der Studie anhand von NCI-CTCAE (Version 5.0) eingestuft. TEAE sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der Einnahme der ersten Zanidatamab-Dosis und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. UE wurden nach PT (und der SOK bzw. dem Schweregrad, sofern zutreffend) zusammengefasst. Das mehrfache Auftreten desselben UE bei einem Patienten wurde nur einmal mit dem schwersten Schweregrad für den betrachteten Zeitraum zusammengefasst. Bei Zusammenfassungen nach Schweregrad wurde nur der schlimmste Grad einer UE für einen bestimmten Patienten gezählt. UE, die vor der ersten Zanidatamab-Dosis oder mehr als 30 Tage nach der letzten Zanidatamab-Dosis aufgetreten sind, wurden von den Zusammenfassungen ausgeschlossen, aber in die Data Listings aufgenommen. Zudem wurde im CRF eine Beschreibung des UE mit Startdatum und Datum der Auflösung, ob es die Kriterien für eine SUE erfüllt, der Zusammenhang zur Studienbehandlung oder andere Kausalität sowie das Ergebnis dokumentiert. Der Zusammenhang jedes UE mit der Studienbehandlung wurde für jedes UE durch den Prüfer bewertet. Die folgenden Kriterien wurden für die Bewertung verwendet: • Im Zusammenhang stehend: Es gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und der UE, wie z. B.: ○ Einmaliges Auftreten eines ungewöhnlichen Ereignisses, das bekanntermaßen stark mit der Arzneimittelexposition verbunden ist (z. B. Angioödem, Leberschädigung, Stevens-Johnson-Syndrom) ○ Ein oder mehrere Ereignisse, die nicht allgemein mit der Arzneimittelexposition in Verbindung gebracht werden, aber in der dem Arzneimittel ausgesetzten Bevölkerung ungewöhnlich sind (z. B. Sehnenriss) ○ Es besteht die begründete Möglichkeit eines Zusammenhangs auf der Grundlage von Tatsachen, Beweisen und/oder Argumenten, die einen Kausalzusammenhang nahelegen, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Zusammenhang besteht. • Nicht im Zusammenhang stehend: Eine andere Ursache für die UE ist plausibler (z. B. aufgrund einer zugrundeliegenden Erkrankung oder weil sie in der Studienpopulation häufig auftritt), oder es kann keine zeitliche Abfolge zwischen dem Auftreten der UE und der Verabreichung der Studienbehandlung hergestellt werden, oder ein Kausalzusammenhang wird als biologisch unplausibel angesehen. Die folgenden Zusammenfassungen wurden erstellt: • Gesamtübersicht der UE – Inzidenz der Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesamtübersicht der UE – Inzidenz der Ereignisse • Inzidenz der TEAE • Inzidenz der $\geq$ Grad 3 TEAE • Inzidenz der TEAE in Verbindung mit Zanidatamab • Inzidenz der $\geq$ Grad 3 TEAE in Verbindung mit Zanidatamab • Inzidenz der TEAE die zum Abbruch von Zanidatamab führten • Inzidenz der TEAE in Verbindung mit Zanidatamab, die zum Abbruch von Zanidatamab führten • Inzidenz der TEAE die zur Dosisreduktion führten • Inzidenz der TEAE in Verbindung mit Zanidatamab, die zur Dosisreduktion führten • Inzidenz der TEAE, die zur Dosisverzögerung von Zanidatamab führten • Inzidenz der TEAE, die zur Dosisunterbrechung von Zanidatamab führten • Inzidenz von Grad 5 TEAE Zudem wurden die folgenden Listings erstellt: • Alle TEAE • Alle non-TEAE • AE, die zum Tod führten • AE, die zum Abbruch von Zanidatamab führten • AE, die zur Dosisreduktion von Zanidatamab führten • AE, die zur Dosisverzögerung von Zanidatamab führten • AE, die zur Unterbrechung der Infusion führten Schwerwiegende UE: SUE wurden nach PT und SOK unter Angabe von Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst. Das mehrfache Auftreten desselben SUE bei einem Patienten wurde nur einmal für den betrachteten Zeitraum gezählt. Die folgenden Zusammenfassungen von SUE wurden erstellt: • Inzidenz mit abnehmender Frequenz des PT • Inzidenz nach SOK und abnehmender Frequenz des SOK und PT • Inzidenz von SUE, die in Verbindung mit Zanidatamab stehen nach abnehmender Frequenz des PT Zusätzlich wurden Listings zu den SUE erstellt. Die folgende Übersicht zu den Todesfällen wurde erstellt: • Eine Tabelle der Todesfälle mit Angabe der Todesursache, die ≤ 30 Tage nach der letzten Dosis eingetreten ist, im Vergleich zu den Todesfällen, die > 30 Tage nach der letzten Dosis eingetreten sind. AESI:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		AESI die zusammengefasst werden schließen die folgenden ein: - IRR: Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „infusionsbedingte Reaktion“ oder vom Prüfarzt als infusionsbedingte Reaktion identifiziert. - Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten: Definiert als Ereignisse in der Broad Interstitial Lung Disease SMQ. - Potenzielle kardiale Ereignisse: Definiert als UE des Grades 2 oder höher in der Broad Cardiac Failure SMQ oder ECHO/MUGA-Scan-Ergebnisse, die eine Abnahme der LVEF nach der Baseline von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber der Baseline vor der Behandlung und einen Wert $< 50\%$ anzeigen. - Bestätigte kardiale Ereignisse: Definiert als die Subgruppe potenzieller kardialer Ereignisse (siehe Punkt c. oben), die von Zymeworks klinisch überprüft und als mit kardialen Ereignissen konsistent befunden wurden, d. h. absolute Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung und einem Wert $< 50\%$ und/oder Herzinsuffizienz des Grades ≥ 2. Ausgewählte UE, die zusammengefasst werden, umfassen die folgenden: - Treatment-emergent Diarrhöe: Definiert unter Verwendung des PT nach MedDRA „Diarrhöe“. - Treatment-emergent embryo-fötale Toxizität: Definiert unter Verwendung der modifizierten SMQ „Schwangerschaft und Neugeborene“, die die sub-SMQ „Laktationsbezogene Themen“ einschließlich der neonatalen Exposition durch Muttermilch (SMQ) ausschließt. AESI können unter Angabe von Anzahlen und Prozentsätzen nach PT (MedDRA) aufgelistet und zusammengefasst werden. Mehrfaches Auftreten desselben AESI bei einem Patienten wird nur einmal für den betrachteten Zeitraum gezählt. Bei Zusammenfassungen nach Schweregrad wird nur der schlimmste Grad eines AESI für einen bestimmten Patienten gezählt. Wenn 5 oder weniger Patienten eine bestimmte AESI/ ausgewähltes UE aufweisen, wird anstelle einer zusammenfassenden Tabelle eine Datenauflistung vorgelegt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten und die Dauer werden für jede AESI und ausgewählte UE berechnet und zusammengefasst. Für eine bestimmte AESI/ausgewählte UE ist die Zeit bis zum ersten Auftreten für einen Patienten definiert als entweder: - Zeitpunkt des ersten Auftretens - Zeitpunkt der ersten Infusion (C1D1) + 1 Tag Oder - Zeitpunkt des 1. Auftretens - Zeitpunkt der 1. Infusion + 1 Minute Die oben verwendete Formel hängt von der Zeiteinheit ab, die bei der Datenerfassung für das Ereignis verwendet wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zeit bis zum ersten Auftreten wurde mit Hilfe von zusammenfassenden Statistiken (n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Bereich) zusammengefasst. Die Zeit bis zur Beendigung von AESI/ausgewählten UE wurde für Ereignisse zusammengefasst, die ein UE-Enddatum haben. Schätzungen des Medians, des Minimums und des Maximums der Zeit bis zur Auflösung wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik bereitgestellt. Die Zeit bis zur Auflösung war definiert als die Zeit vom Beginn der UE bis zum Enddatum der UE. Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse ohne Auflösung wurden ebenfalls angegeben. <u>QoL, Erkrankungs-verbundene Schmerzen</u> Die Analysen zur Lebensqualität wurden per SAP basierend auf dem SAS der Kohorte 1 und Kohorte 2 jeweils separat durchgeführt. <u>EQ-5D-5L:</u> Der EQ-5D-5L QoL-Fragebogen wird verwendet, um den Effekt der Zanidatamab-Behandlung auf die Lebensqualität als explorativen Endpunkt zu bewerten. Es wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt: • Die Rücklaufquote des Fragebogens für jeden nominalen Beurteilungszeitpunkt wurde in Prozent berechnet. • Für jede der 5 Dimensionen. Die Häufigkeit und der Prozentsatz der berichteten Antworten wurden dargestellt. Antwortkategorien konnten kombiniert werden. • Der visuelle Analog-Score (EQ-5D VAS) wurde auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet (wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht), um den selbstberichteten Gesundheitszustand der Patienten darzustellen. • Die EQ VAS-Werte wurden mit Hilfe von zusammenfassenden Statistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsbereich und Spanne) für die folgenden Zeitpunkte zusammengefasst: Baseline, Ende der Behandlung, Zeitpunkt des besten Gesamtansprechens (bester erreichter Wert) und Zeitpunkt des besten erreichten EQ-5D VAS Werts während der Behandlung. • Für die EQ-5D VAS wurde für jeden Patienten die Veränderung gegenüber der Baseline zu jedem Zeitpunkt nach der Baseline als EQ-5D VAS-Wert nach dem Ausgangswert minus dem Ausgangswert (POST-BASE) definiert. Zusammenfassende Statistiken wurden für die gleichen Zeitpunkte nach der Baseline erstellt, wie zuvor für die EQ-5D VAS-Werte beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Es konnten grafische Darstellungen der EQ-VAS-Werte nach nominalen Zeitpunkten erstellt werden. <i>BPI-sf:</i> Der BPI-sf wird verwendet, um den Effekt der Zanidatamab-Behandlung auf krankheitsbedingte Schmerzen als exploratives Ziel zu untersuchen. Die Analyse der krankheitsbedingten Schmerzen basiert auf allen Patienten im Sicherheits-Analyse Set, bei denen zu Baseline und mindestens einmal post-Baseline eine Bewertung der Schmerzen mit dem BPI-sf vorliegt. Der BPI-sf bewertet die Schmerzintensität bei „stärkstem“, „geringstem“, „durchschnittlichem“ und „aktuellem“ Schmerz auf einer Skala von 0 bis 10 (0=keine Schmerzen und 10=Schmerzen so schlimm, wie man sie sich vorstellen kann). Der BPI-sf bewertet auch die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch den Schmerz, einschließlich der allgemeinen Aktivität, des Gehens, der Arbeit, der Stimmung, der Lebensfreude, der Beziehungen zu anderen und des Schlafs (auf derselben Skala von 0 bis 10). Die Ergebnisse des BPI-Schmerzes wurden anhand der folgenden deskriptiven Statistik zusammengefasst: - Die Rücklaufquoten der Fragebögen für jeden nominalen Beurteilungszeitpunkt wurden in Prozent berechnet. - Zusammenfassende Statistiken (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spanne) wurden verwendet, um die krankheitsbezogenen Schmerz- und Schmerzinterferenz-Items zusammenzufassen. - Die Veränderung gegenüber der Baseline (für jedes Schmerzintensitäts- und Interferenz-Item) zu jeder post-Baseline Bewertung wurde für jeden Patienten als der Wert nach dem Ausgangswert minus dem Ausgangswert definiert. Es wurden zusammenfassende Statistiken für die folgenden Zeitpunkte erstellt: Ende der Behandlung, bestes Ansprechen insgesamt (bester erreichter Wert) und bester erreichter Schmerzwert während der Behandlung. <i>Opioidverbrauch:</i> Um die Effekte der Zanidatamab-Behandlung auf den Opioidverbrauch zur Schmerzkontrolle zu bewerten, werden zusammenfassende Statistiken verwendet, um den Opioidverbrauch im Zeitverlauf zu beschreiben. Die folgenden Zusammenfassungen wurden dargestellt: - Deskriptive Statistiken zum Opioidkonsum, in Morphin-Milligramm-Äquivalenten pro Tag zu Baseline, zum Zeitpunkt des besten Ansprechens, zum Zeitpunkt des niedrigsten Opioidkonsums und zum Zeitpunkt der letzten Einnahme. Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden ebenfalls zu jedem Zeitpunkt angegeben. - Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen sich der Opioidkonsum während des Behandlungszeitraums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber dem Ausgangswert verändert hat (Abnahme, Zunahme oder/und keine Veränderung). - Häufigkeit der Arten der eingenommenen Opioidmedikamente. <u>Immunogenitätsanalysen</u> Alle Immunogenitätsanalysen basierten auf dem Immunogenitäts-Analyse Set. Patienten, die eine ADA-Antwort entwickelten, wurden mittels deskriptiver Statistik (Anzahl, Prozent) nach nominalem Zeitpunkt und nach Kohorte aufgelistet. Die Titer für bestätigte positive ADA wurden mittels deskriptiver Statistik (z. B. n, geometrisches Mittel, geometrischer Varianzkoeffizient) zusammengefasst. Die in Stufe 1 und Stufe 2 „positiven“ Patienten wurden zusammen mit ihren Stufe-3-Titern aufgeführt. Falls verfügbar, wurden auch Daten zur Domänenspezifität und zu neutralisierenden Anti-ZW25-Antikörpern aufgeführt und zusammengefasst. Zusätzliche Analysen zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Entwicklung von ADAs und der Wirksamkeit bzw. unerwünschten Ereignissen wurden auch auf der Grundlage der Ergebnisse von ADAs, die bei der Behandlung auftraten, durchgeführt. <u>PK-Analysen</u> Alle PK-Analysen wurden mit dem Pharmakokinetik-Analyse-Set durchgeführt. <i>Tiefpunkt Konzentrationen:</i> Die Seruntiefstkonzentrationen von Zanidatamab wurden anhand von deskriptiven Statistiken nach nominalen Erhebungszeitpunkten zusammengefasst. <i>PK-Parameter:</i> Die Serumkonzentrationen von Zanidatamab wurden als Funktion der Zeit nach der Verabreichung gemessen. Ausgewählte PK-Parameter (u.a. AUC) wurden anhand von zusammenfassenden Statistiken nach nominalen Zeitpunkten zusammengefasst. <u>Subgruppenanalysen</u> Die folgenden Subgruppen wurden zur Bewertung der Wirksamkeit analysiert: - Krankheitssubtyp (GBC, iCCA, eCCA) - Unverträglichkeit gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie (Ja, Nein [Progress unter der letzten Therapie]) - Anzahl der vorangegangenen Therapien zur Behandlung einer metastasierten Erkrankung (< 2, ≥ 2) - HER2-Expression - Kohorte 1: IHC 3+, IHC 2+ - Kohorte 2: IHC 1+, IHC 0 - Geografische Region (Nordamerika, Asien, andere) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) - ECOG-PS bei Studienbeginn (0, 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
		• Krankheitsstadium bei Studienbeginn (Stadium IIB und Stadium III, Stadium IV) • Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) <u>Subgruppenanalysen für Patienten, die an chinesischen Standorten rekrutiert wurden</u> Es wurden alle zuvor genannten Analysen, einschließlich Wirksamkeit, PK, Immunogenität und Sicherheit, sofern nicht anders angegeben, für Patienten durchgeführt, die an chinesischen Standorten eingeschlossen wurden. Diese Analysen werden für die Einreichung beim CDE verwendet. Für die Wirksamkeitsanalyse gibt es 4 Analyse-Sets, die für die Wirksamkeitsanalyse, der von den chinesischen Prüfzentren eingeschriebenen Patienten verwendet werden. Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasst die in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten, die eine beliebige Menge von Zanidatamab erhielten. Die anderen 3 Sets für die Wirksamkeitsanalysen (siehe untenstehende Tabelle) <table><tr><th>Analyse-Set</th><th>Beschreibung</th></tr><tr><td>EAS China Subgruppe [E1]</td><td>Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E1 eingeschlossen sind; dies ist das primäre Wirksamkeitsanalyseset.</td></tr><tr><td>Modifiziertes EAS China Subgruppe [E2]</td><td>Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben und schließt Patienten mit Unverträglichkeiten aus, die gemäß den Anforderungen der NMPA CDE nicht adäquat behandelt wurden Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E2 eingeschlossen sind; dies ist das sekundäre Wirksamkeitsanalyseset.</td></tr><tr><td>REP China Subgruppe [RE1]</td><td>Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und deren Ansprechen auswertbar ist. Ein Patient wird als auswertbar im Ansprechen betrachtet, wenn er zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung und mindestens eine auswertbare Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn (gemäß RECIST 1.1) aufweist oder die Studienbehandlung aufgrund von Tod oder eindeutigem klinischen Progress abgebrochen hat und eine beliebige Menge Zanidatamab erhalten hat. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in die Kohorte 1 von RE1 aufgenommen wurden; dies ist das sekundäre Wirkungsanalyseset.</td></tr><tr><td>Modifiziertes REP China Subgruppe [RE2]</td><td>Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und</td></tr></table>	Analyse-Set	Beschreibung	EAS China Subgruppe [E1]	Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E1 eingeschlossen sind; dies ist das primäre Wirksamkeitsanalyseset.	Modifiziertes EAS China Subgruppe [E2]	Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben und schließt Patienten mit Unverträglichkeiten aus, die gemäß den Anforderungen der NMPA CDE nicht adäquat behandelt wurden Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E2 eingeschlossen sind; dies ist das sekundäre Wirksamkeitsanalyseset.	REP China Subgruppe [RE1]	Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und deren Ansprechen auswertbar ist. Ein Patient wird als auswertbar im Ansprechen betrachtet, wenn er zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung und mindestens eine auswertbare Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn (gemäß RECIST 1.1) aufweist oder die Studienbehandlung aufgrund von Tod oder eindeutigem klinischen Progress abgebrochen hat und eine beliebige Menge Zanidatamab erhalten hat. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in die Kohorte 1 von RE1 aufgenommen wurden; dies ist das sekundäre Wirkungsanalyseset.	Modifiziertes REP China Subgruppe [RE2]	Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und
Analyse-Set	Beschreibung											
EAS China Subgruppe [E1]	Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E1 eingeschlossen sind; dies ist das primäre Wirksamkeitsanalyseset.											
Modifiziertes EAS China Subgruppe [E2]	Umfasst Patienten von chinesischen Standorten, die eine beliebige Menge an Zanidatamab erhalten haben und schließt Patienten mit Unverträglichkeiten aus, die gemäß den Anforderungen der NMPA CDE nicht adäquat behandelt wurden Kohorte 1: umfasst Patienten, die in Kohorte 1 von E2 eingeschlossen sind; dies ist das sekundäre Wirksamkeitsanalyseset.											
REP China Subgruppe [RE1]	Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und deren Ansprechen auswertbar ist. Ein Patient wird als auswertbar im Ansprechen betrachtet, wenn er zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung und mindestens eine auswertbare Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn (gemäß RECIST 1.1) aufweist oder die Studienbehandlung aufgrund von Tod oder eindeutigem klinischen Progress abgebrochen hat und eine beliebige Menge Zanidatamab erhalten hat. Kohorte 1: umfasst Patienten, die in die Kohorte 1 von RE1 aufgenommen wurden; dies ist das sekundäre Wirkungsanalyseset.											
Modifiziertes REP China Subgruppe [RE2]	Umfasst Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden und											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			deren Ansprechen auswertbar ist und schließt Patienten mit Unverträglichkeiten aus, die gemäß den Anforderungen der NMPA CDE nicht adäquat behandelt wurden Kohorte 1: umfasst Patienten, die in die Kohorte 1 von RE1 aufgenommen wurden; dies ist das sekundäre Wirkungsanalyset.
		Eine gepoolte Analyse, die die Kohorten 1 und 2 kombiniert, kann gemäß SAP zusätzlich durchgeführt werden, wenn ein klinisch bedeutsamer Behandlungseffekt für Kohorte 2 beobachtet wird. Für die Sicherheitsanalyse werden Patienten aus chinesischen Prüfszentren, die eine beliebige Menge von Zanidatamab erhalten haben, herangezogen. Darüber hinaus werden die Informationen über die Durchführung der Studie auch für die von den chinesischen Zentren eingeschlossenen Patienten zusammengefasst. Zu den Informationen über die Durchführung der Studie gehören Fehlversuche und die Aufnahme in die Studie, die Disposition der Patienten, Protokollabweichungen, demografische und krankheitsbezogene Ausgangsdaten, frühere systemische Krebstherapien, Strahlentherapie und chirurgische Eingriffe, begleitende Medikamente und Verfahren. Zum Zeitpunkt der Analyse der gesamten Patientenpopulation werden die Analysen für Patienten, die an chinesischen Standorten aufgenommen wurden, gleichzeitig mit demselben Cut-Off Datum durchgeführt. Die Subgruppenanalyse von Patienten, die an chinesischen Standorten eingeschlossen wurden, konnte per SAP nicht in den klinischen Studienbericht aufgenommen werden. <u>Umgang mit fehlenden Daten</u> Wirksamkeit <i>Unvollständige oder fehlende Daten</i> Unvollständige oder fehlende Todesdaten, Tumorbeurteilungsdaten, Daten des letzten Kontakts, Daten des Beginns der Krebstherapie nach der Studie und Daten, die zur Berechnung sekundärer Wirksamkeitsendpunkte verwendet wurden, werden wie folgt berechnet: - Nur fehlender Tag: Bei Teildaten, bei denen nur der Tag des Monats fehlt, wird der Tag als der 15. Tag des Monats imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorausgehendes Datum von Interesse nicht am/nach dem 15. Tag des Monats liegt. Wenn das Datum von Interesse am/nach dem 15. Tag des gleichen Monats liegt, wird der fehlende Tag als halber Abstand zwischen dem vorangegangenen Datum und dem Ende des Monats imputiert. - Fehlender Monat und Tag: Bei Teildaten, bei denen Monat und Tag fehlen, werden Monat und Tag als 01.07. imputiert, vorausgesetzt, dass ein vorausgehendes Datum von Interesse	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht im selben Jahr liegt. Fällt das vorangegangene Datum in dasselbe Jahr, so werden Monat und Tag als halber Abstand zwischen dem vorangegangenen Datum und dem Ende des bekannten Jahres imputiert. - Fehlender Monat, Tag und Jahr: Falls zutreffend, werden spezifische Regeln für den Umgang mit vollständig fehlenden Daten im entsprechenden Abschnitt über Endpunkte und Analysen beschrieben. In Situationen, in denen die oben genannten Regeln zu einer unlogischen Zeit führen (z. B. negativer Studientag, negativer Zyklustag usw.), wird das Datum als EOT-Datum + 1 Tag berechnet. <i>Fehlende Post-Baseline-Bewertungen</i> Für RECIST-basierte Endpunkte werden Patienten, bei denen keine Tumorbeurteilung nach Studienbeginn vorliegt, wie folgt behandelt: - Für die Analyse des PFS werden die Patienten wie in weiter oben beschrieben behandelt. - Patienten, bei denen keine auswertbaren Bewertungen des Ansprechens nach Studienbeginn vorliegen, werden für das beste Gesamtansprechen als NE eingestuft. Lebensqualität Es werden keine fehlenden Daten für den EQ-5D oder BPI imputiert. Verträglichkeit <i>UE-Startdaten</i> Bei UE, bei denen das Datum des Auftretens während oder nach der Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung liegt, werden fehlende oder unvollständige Startdaten als frühestmögliches Datum, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung (Zanidatamab) liegt, imputiert. Für Ereignisse, die im CRF als vor der ersten Dosis der Studienbehandlung eingetreten angegeben sind, werden fehlende oder unvollständige Daten nicht berücksichtigt. - Nur fehlender Tag: Wenn das Startdatum und das Datum der ersten Dosis denselben Monat und dasselbe Jahr haben, wird der fehlende Starttag als Tag der ersten Dosis imputiert. Liegt der Monat des Anfangsdatums nach dem Monat der ersten Dosis, wird der Tag als der 1. imputiert (d. h. 01-MMM-JJ). - Fehlender Monat und Tag: Wenn das Startdatum und das Datum der ersten Dosis im gleichen Jahr liegen, werden Tag und Monat als Tag und Monat der ersten Dosis imputiert. Liegt das Jahr des Anfangsdatums nach dem Jahr der ersten Dosis, werden Monat und Tag als 1. Januar (d. h. 01-JAN-JJ) imputiert. - Fehlender Monat, Tag und Jahr: Fehlende Anfangsdaten werden mit dem Datum der ersten Dosis imputiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>UE-Enddaten</i> Fehlende oder teilweise fehlende Enddaten für UE, von denen bekannt ist, dass sie abgeschlossen sind, werden wie folgt berechnet: - Nur fehlender Tag: Der Tag wird als letzter Tag des Monats imputiert (z. B. 31-MMM-JJ oder 30-MMM-JJ). Das Enddatum der UE wird dann als das Minimum aus {letzter Tag des Monats} und {Todesdatum} berechnet. Wenn der Monat und das Jahr mit dem Monat und dem Jahr des Datenschnitts übereinstimmen, wird der Datenschnitttag als unterstelltes Datum für das Ende des UE verwendet. - Fehlender Monat und Tag: Der fehlende Monat und der fehlende Tag werden als 31.12. unterstellt. Das UE-Enddatum wird dann als das Minimum aus {31. Dezember des Jahres}, {Todesdatum}, {Datum des Studienendes} und {Datenstichtag} berechnet. - Fehlender Monat, Tag und Jahr: Das Enddatum der UE wird als das Minimum von {Todesdatum}, {Studienende} und {Stichtag} berechnet.
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-18) im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Beginn/Ende Studieneinschluss: 15.09.2020 – 16.03.2022 Behandlung: 01.10.2020 – 11.07.2024 (Last Patient Last Visit) Auswertung: 1. Datenschnitt: 10.10.2022 2. Datenschnitt: 28.07.2023 Finaler Datenschnitt: 28.07.2024
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1
15	Entsprechung/Äquivalenz zu Baseline und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten/Studienteilnehmer	SAS, n (%): Kohorte 1 n=80 (100) Kohorte 2 n=7 (100) Total n=87 (100)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		EAS, n (%): Kohorte 1 n=80 (100) Kohorte 2 n=7 (100) Total n=87 (100) REP gemäß ICR, n (%): Kohorte 1 n=79 (98,8) Kohorte 2 n=5 (71,4) Total n=84 (96,6) REP gemäß Prüfarzt, n (%): Kohorte 1 n=79 (98,8) Kohorte 2 n=7 (100) Total n=86 (98,9) PK-Analyse-Set, n (%): Kohorte 1 n=80 (100) Kohorte 2 n=7 (100) Total n=87 (100) Immunogenität-Analyse-Set, n (%): Kohorte 1 n=78 (97,5) Kohorte 2 n=7 (100) Total n=85 (97,7)
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.5
19	Unerwünschte Ereignisse	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Siehe Abschnitt 4.4.1
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
22	Bewertung der Evidenz	Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt ist das Evidenzlevel als niedrig zu bewerten (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1)
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) Abkürzungen: ADA = Anti-Drug-Antibody; AESI = UE von besonderem Interesse; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; BTC = Biliäres Karzinom; CBR = Klinische Nutzenrate; cORR = Bestätigte objektive Ansprechrate; CR = Vollständiges Ansprechen; CRF = Case Report Form; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; EAS = Efficacy-Analysis-Set; eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; ECHO/MUGA = Echokardiogramm/Multigated acquisition scan; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EQ-5D = European Quality of Life 5 Dimensions; EQ-5D-5L = 5-Level EQ-5D; GBC = Gallenblasenkarzinom; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; HBV = Hepatitis-B-Virus;		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Hb = Hämoglobin; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; iCAA = Intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICR = Unabhängiges zentrales Review; IHC = Immunhistochemie; IRR = Infusionsbedingte Reaktion; ISH = in situ Hybridisierung; i.v. = intravenös; KI = Konfidenzintervall; LMD = Leptomeningeale Erkrankung; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT = Magnetresonanztomographie; NE = Nicht auswertbar; ORR = Objektive Ansprechrate; OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; REP = Response-Evaluable-Population; PFS = Progressionsfreies Überleben; PK = Pharmakokinetik; PR = Partielles Ansprechen; PT = Preferred Terms; QoL = Lebensqualität; QTcF = QT mit Fridericia-Korrektur; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP = Statistischer Analyseplan; SAS = Safety-Analysis-Set; SD = Stabile Erkrankung; SOK = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Query; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = Treatment-emergent adverse event; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Oberer Normwert; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; VAS = Visuelle Analogskala; ZNS = Zentrales Nervensystem		

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für JZP598-515 nach STROBE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Abstract		
1a	Titel	Comparative effectiveness of Zanidatamab vs. external control for HER2-positive unresectable, locally advanced, or metastatic biliary tract cancer. Vergleichende Wirksamkeit von Zanidatamab vs. eines externen Kontrollarms für HER2-positives, nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes biliäres Karzinom.
1b	Abstract	In der Studie JZP598-515 wurde untersucht, ob eine Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliären Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, mit Zanidatamab einen klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen Chemotherapie in der Zweitlinie erzielt. von HER2-positiven (IHC 3+) Patienten unter Behandlung mit Zanidatamab aus der einarmigen Zulassungsstudie HERIZON-BTC-01 mit longitudinalen, anonymisierten Daten auf Patienten-Level einer Real-World-Kohorte (Flatiron Health Research Analytic Database [FHRD]) verglichen werden. Die Patienten der Real-World-Kohorte wurden mittels Standardized Mortality Ratio-Gewichtung so gewichtet, dass sie den Charakteristika aus der HERIZON-BTC-01-Studie entsprachen. In diesem Setting war der Propensity Score die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient in die Studienkohorte aufgenommen wurde. Es konnte eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens zugunsten von Zanidatamab gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18,07 Monate für Patienten mit Zanidatamab gegenüber 3,29 Monaten im SMR-gewichteten externen Kontrollarm (HR = 0,29 [95 %-KI = 0,13; 0,63], p = 0,002). Patienten in der Zielpopulation von Zanidatamab leben somit knapp 15 Monate länger als Patienten im Standardized Mortality Ratio (SMR)-gewichteten externen Kontrollarm (ECA).
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Da es sich bei der HERIZON-BTC-01-Studie um eine einarmige Studie handelt, ist kein direkter Vergleich zwischen der Wirksamkeit von Zanidatamab mit einem Komparator möglich. Während das mediane Gesamtüberleben bei HER2-positiven (IHC 3+) BTC-Patienten bei 18,1 Monaten (95 %-KI: 12,22; 22,87) lag, ist aus der Phase-3-Studie ABC-06 mit FOLFOX als Behandlung bekannt, dass das Gesamtüberleben 6,2 Monate (95 %-KI: 5,4; 7,6) beträgt. In der Studie ABC-06 wurde jedoch kein HER2-Status charakterisiert, sodass ein Vergleich der Interventionen mit den vorliegenden Populationen nicht möglich ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie JZP568-515 soll einen Vergleich zwischen Zanidatamab und anderen BTC-Behandlungsregimen mittels SMR-Gewichtung basierend auf Propensity Score-Modellen ermöglichen. Durch die Bildung einer gegenüber der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation vergleichbaren Real-World-Kohorte kann Zanidatamab mit Chemotherapien, die ebenfalls in diesem Anwendungsgebiet eingesetzt werden, einem indirekten Vergleich unterzogen werden.
Studienziel		
3	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie JZP598-515 war der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Population der Studie HERIZON-BTC-01 und einer Real-World-Kohorte von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem BTC, welche Chemotherapie in den folgenden HER2-definierten Populationen erhielten: • IHC 3+ oder IHC 2+ mit ISH+/NGS+ • Nur IHC 3+ Sekundäre Ziele waren: • Die Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika, HER2-Testmuster, Behandlungsmuster, und Ergebnisse der Real-World-Kohorte von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem BTC • Der Vergleich von progressionsfreiem Überleben, Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur nächsten Behandlung und Zeit bis zum Behandlungsabbruch zwischen der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation und der Real-World-Kohorte von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem BTC, welche Chemotherapie in den folgenden HER2-definierten Populationen, erhielten: ○ IHC 3+ oder IHC 2+ mit ISH+/NGS+ ○ Nur IHC 3+ Explorative Ziele waren: • Der Vergleich von primären (Gesamtüberleben) und sekundären Endpunkten (Krankheits- oder Behandlungsprogression) zwischen der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation und einer Real-World-Kohorte von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem BTC mit dem gleichen HER2-Status je nach Erhalt der folgenden Behandlungen in der Zweitlinie: ○ Jegliche systemische Behandlung ○ Immun-Checkpoint-Inhibitoren ○ HER2-gerichtete Therapie ○ Spezifische Regime mit ausreichender Stichprobengröße • Die Beschreibung von unerwünschten Ereignissen in der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation und den Studienkohorten, welche in den primären und sekundären Zielen untersucht wurden. Die Studienhypothese war, dass sich eine Zweitlinientherapie mit Zanidatamab in einem klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit HER2-positivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC gegenüber einer Zweitlinien-Chemotherapie überträgt.
Methoden		
4	Studiendesign	Bei der Studie JZP598-515 wurde eine vergleichende Analyse klinischer Resultate zwischen der Population der HERIZON-BTC-01 und Real-World erwachsenen Patienten mit HER2-positivem (IHC 3+) BTC, welche eine Zweitlinientherapie im Rahmen einer retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungskohorte erhielten, durchgeführt. Eine Real-World-Kohorte von Patienten mit fortgeschrittenem BTC wurde von ähnlichen Patienten im BTC-Netzwerk der FHRD gebildet. Patienten im ECA wurden ab dem Zeitpunkt der ersten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zweitlinienbehandlung beobachtet bis zum Tod jeglicher Ursache, Loss to Follow-up oder Ende des zweiten Datenschnitts. Es wurde die Wirksamkeit von Zanidatamab mit jener von Zweitlinienchemotherapie bei erwachsenen HER2-positiven (IHC 3+ oder IHC2+, bestätigt durch positiven ISH- oder NGS-Test) BTC-Patienten verglichen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Behandlungsabbruch und Zeit bis zur nächsten Behandlung.
5	Setting	Die Studie HERIZON-BTC-01 wurde in 32 klinischen Studienzentren in 9 Ländern (Chile, China, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, Südkorea, UK und USA) durchgeführt. Insgesamt wurden prospektiv 87 Patienten zwischen dem 15.09.2020 und 16.03.2022 eingeschlossen und beobachtet bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung, Loss to Follow-up oder Studienende (28.07.2023). CT- und/oder MRT-Scans wurden zu Baseline und alle 8 Wochen (± 7 Tage), ausgehend von Zyklus 1, Tag 1 während der Behandlung und nach Behandlungsabbruch alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder Start einer anschließenden Krebstherapie durchgeführt. Nach dem Progress oder dem Beginn einer anschließenden Krebstherapie wurden die Krankheitsbewertungen eingestellt, und die Patienten wurden in die langfristige Nachbeobachtung aufgenommen, um den Überlebensstatus zu ermitteln. Die Daten zum Überleben wurden durch Klinikbesuche (falls möglich) oder durch Telefonanrufe alle 3 Monate (± 14 Tage) nach dem letzten Follow-up Besuch erhoben. Die Erhebung des BPI-sf und des EQ-5D-5L-Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität erfolgte zu Baseline, an Tag 28 (± 7 Tage) des 2. Zyklus sowie folgend alle 8 Wochen (± 7 Tage), ausgehend von Zyklus 1, Tag 1 und zum Ende der Behandlung (± 7 Tage). Der FHRD ECA wurde so konstruiert, dass er der Studienpopulation der HERIZON-BTC-01 möglichst ähnelt. Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene mit in der Krankenakte bestätigten fortgeschrittenem BTC und Nachweis von HER2-positiven Tumoren, die in den USA behandelt wurden. Die Patienten der FHRD ECA hatten mindestens zwei aufgezeichnete Visiten am oder nach dem 01.01.2011 und wurden bis zum 31.12.2023 eingeschlossen. Zusätzlich wurden historische Patienten mit einer Diagnose zwischen 2011 und 2020 in die ECA aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der EU zwischen 2011–2020 und 2020–2022 (d. h. dem Rekrutierungszeitraum der HERIZON-BTC-01) nicht wesentlich geändert haben. Die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Item 6) wurden in den folgenden drei Stufen implementiert, um der geringen Patientenzahl aufgrund der Seltenheit der Erkrankung Rechnung zu tragen: • Stufe 1: Eine Kohorte von Patienten mit der Diagnose BTC, die eine 2L-systemische Therapie mit HER2+-Erkrankung erhielten. Die deskriptive Analyse dieser Kohorte lieferte Basisinformationen über die Behandlung und die HER2-Testmuster in der Praxis. • Stufe 2: Patienten mit ECOG-PS > 1 und Hirn-/ZNS-Metastasen wurden ausgeschlossen. ECOG-PS und Hirn-/ZNS-Metastasen wurden als die klinisch relevantesten Prognosefaktoren für das Überleben identifiziert und waren wichtige Ausschlusskriterien für die HERIZON-BTC-01-Studienpopulation. • Stufe 3: Patienten, bei denen zuvor eine Leptomeningeale Erkrankung, eine HIV-Infektion, ein Myokardinfarkt oder eine kongestive Herzinsuffizienz diagnostiziert worden war, wurden ausgeschlossen. Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der 2L-Therapie eine zusätzliche nicht-hepatobiliäre Malignität diagnostiziert worden war oder die eine entsprechende Behandlung erhielten, sowie Patienten, die innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		90 Tagen vor Beginn der 2L-Therapie Anthrazykline erhalten hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.												
6	Ein- /Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	Bei der Studie JZP598-515 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche Daten auf Basis der Studie HERIZON-BTC-01 und der Real-World-Kohorte des BTC-Netzwerks der FDHR vergleicht. Alle Patienten aus der Kohorte 1 (IHC2+ oder IHC 3+) der HERIZON-BTC-01-Studie wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Für die Ein- und Ausschlusskriterien der HERIZON-BTC-01-Studie wird auf das TREND-Statement in diesem Modul (siehe Tabelle TREND-Statement) verwiesen. Für den ECA wurde ein priorisiertes Subset an Kriterien für ausschließlich deskriptive Analysen genutzt (Stufe 1 und Stufe 2). Für komparative Ziele wurden die Kriterien der Stufe 2, sowie ein erweitertes Set an Kriterien implementiert (Stufe 3), um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Datenquellen herzustellen. Der Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien der HERIZON-BTC-01 und FDHR ECA ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. <table><tr><th>HERIZON-BTC-01 Kriterien</th><th>FDHR ECA Kriterien</th></tr><tr><td colspan="2">Stufe 1</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Einschlusskriterien</u></td></tr><tr><td>1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC, einschließlich iCCA, eCCA oder GBC.</td><td>Nachweis eines iCCA, eCCA oder GBC, identifiziert durch ein maschinell lernendes Modell, welches auf der Verarbeitung natürlicher Sprache basiert, und Diagnosen von Daten aus elektronischen Gesundheitsakten ausliest und im Anschluss durch Nachweise explizierter Dokumentation des behandelnden Arztes bestätigt wurde.</td></tr><tr><td>2. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BTC, welches nicht für eine kurative Resektion, Transplantation oder ablativ Therapien in Frage kommt</td><td>Patient hat eine Patientenakte und eine durch die Akteneinsicht bestätigte Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC (Cholangiokarzinom oder Gallenblasenkarzinom, „BTC“).</td></tr><tr><td>3. Haben mindestens eine vorherige Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung erhalten und sind nach der letzten vorangegangenen Therapie fortgeschritten oder haben eine Unverträglichkeit entwickelt. Bei Patienten, die im Rahmen einer früheren adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung mit Gemcitabin behandelt wurden, wird ein Fortschreiten der Erkrankung < 6 Monate nach der</td><td>Patient hat zwei oder mehr Linien von systemischen Therapien in fortgeschrittener Krankheitssituation mit einem Datum des Zweitlinientherapiebeginns ≥ 6 Monate vor dem 31.12.2023 und ≥ 2 verschiedene Visiten am oder nach dem 11.01.2021 FH definiert die Erstlinientherapie als erste Episode einer möglichen Therapiegabe nach oder bis zu 14 Tage vor dem FH Indexdatum (Datum der fortgeschrittenen/metastasierten Diagnose) und nach dem Start der strukturierten Aktivität des</td></tr></table>	HERIZON-BTC-01 Kriterien	FDHR ECA Kriterien	Stufe 1		<u>Einschlusskriterien</u>		1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC, einschließlich iCCA, eCCA oder GBC.	Nachweis eines iCCA, eCCA oder GBC, identifiziert durch ein maschinell lernendes Modell, welches auf der Verarbeitung natürlicher Sprache basiert, und Diagnosen von Daten aus elektronischen Gesundheitsakten ausliest und im Anschluss durch Nachweise explizierter Dokumentation des behandelnden Arztes bestätigt wurde.	2. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BTC, welches nicht für eine kurative Resektion, Transplantation oder ablativ Therapien in Frage kommt	Patient hat eine Patientenakte und eine durch die Akteneinsicht bestätigte Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC (Cholangiokarzinom oder Gallenblasenkarzinom, „BTC“).	3. Haben mindestens eine vorherige Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung erhalten und sind nach der letzten vorangegangenen Therapie fortgeschritten oder haben eine Unverträglichkeit entwickelt. Bei Patienten, die im Rahmen einer früheren adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung mit Gemcitabin behandelt wurden, wird ein Fortschreiten der Erkrankung < 6 Monate nach der	Patient hat zwei oder mehr Linien von systemischen Therapien in fortgeschrittener Krankheitssituation mit einem Datum des Zweitlinientherapiebeginns ≥ 6 Monate vor dem 31.12.2023 und ≥ 2 verschiedene Visiten am oder nach dem 11.01.2021 FH definiert die Erstlinientherapie als erste Episode einer möglichen Therapiegabe nach oder bis zu 14 Tage vor dem FH Indexdatum (Datum der fortgeschrittenen/metastasierten Diagnose) und nach dem Start der strukturierten Aktivität des
HERIZON-BTC-01 Kriterien	FDHR ECA Kriterien													
Stufe 1														
<u>Einschlusskriterien</u>														
1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes BTC, einschließlich iCCA, eCCA oder GBC.	Nachweis eines iCCA, eCCA oder GBC, identifiziert durch ein maschinell lernendes Modell, welches auf der Verarbeitung natürlicher Sprache basiert, und Diagnosen von Daten aus elektronischen Gesundheitsakten ausliest und im Anschluss durch Nachweise explizierter Dokumentation des behandelnden Arztes bestätigt wurde.													
2. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BTC, welches nicht für eine kurative Resektion, Transplantation oder ablativ Therapien in Frage kommt	Patient hat eine Patientenakte und eine durch die Akteneinsicht bestätigte Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC (Cholangiokarzinom oder Gallenblasenkarzinom, „BTC“).													
3. Haben mindestens eine vorherige Therapielinie mit Gemcitabin-haltiger systemischer Chemotherapie für eine fortgeschrittene Erkrankung erhalten und sind nach der letzten vorangegangenen Therapie fortgeschritten oder haben eine Unverträglichkeit entwickelt. Bei Patienten, die im Rahmen einer früheren adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung mit Gemcitabin behandelt wurden, wird ein Fortschreiten der Erkrankung < 6 Monate nach der	Patient hat zwei oder mehr Linien von systemischen Therapien in fortgeschrittener Krankheitssituation mit einem Datum des Zweitlinientherapiebeginns ≥ 6 Monate vor dem 31.12.2023 und ≥ 2 verschiedene Visiten am oder nach dem 11.01.2021 FH definiert die Erstlinientherapie als erste Episode einer möglichen Therapiegabe nach oder bis zu 14 Tage vor dem FH Indexdatum (Datum der fortgeschrittenen/metastasierten Diagnose) und nach dem Start der strukturierten Aktivität des													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		primären chirurgischen Resektion oder dem Abschluss einer Gemcitabin-haltigen adjuvanten Therapie als eine vorherige Therapielinie bei fortgeschrittener Erkrankung betrachtet.	Patienten im FHRD (Dokumentation der Vitaldaten, Administration der Medikation, Medikamentenverordnung, Labortestergebnisse). Allgemein ist die Definition der Erstlinientherapie die erste mögliche Medikamenten-Episode plus andere mögliche Medikamentengaben innerhalb der ersten 28 Tag des Therapielinienstarts. Die Therapielinie wird fortgesetzt, nachdem eine vordefinierte Therapiepause abgelaufen ist oder ein Patient eine neue Therapie beginnt, die nicht in der Definition der vorherigen Linie enthalten ist. Das Enddatum einer Therapielinie ist der früheste der folgenden Zeitpunkte: der Tag vor Beginn der nächsten Therapielinie, das Todesdatum oder das Datum der letzten strukturierten Aktivität des Patienten. Anmerkung: Im ECA konnten keine direkten Hinweise auf das Fortschreiten der Erkrankung oder die Entwicklung einer Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen Therapie festgestellt werden. Weiterhin wurden keine restriktiven Vorgaben gemacht, dass die Erstlinientherapie der Patienten auf Gemcitabin basieren muss.
		4. Die Patienten müssen durch einen ISH-Assay in einem Zentrallabor positiv auf HER2-Amplifikation in einer neuen Biopsie oder an Archivmaterial getestet werden. Es ist zu beachten, dass Feinnadelaspirate und Biopsien von Knochenmetastasen nicht akzeptiert werden. Die Tests können zu jedem Zeitpunkt nach der Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt werden.	Nachweis einer HER2-Amplifikation zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn der Zweitlinientherapie, definiert durch eines der folgenden Kriterien: • IHC-Test mit einer Färbungsintensität von 3+ • IHC-Test mit einer Färbungsintensität von 2+, bestätigt durch ein positives ISH-Testergebnis oder ein positives NGS-Ergebnis, das in Biomarkerberichten angegeben ist, wie durch Abstraktion festgestellt.
		5. Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre alt (bzw. volljährig)	Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der Erfassung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		gemäß den länderspezifischen Bestimmungen).	basierend auf dem Geburtsdatum, das aus strukturierten Daten extrahiert wurde.
		Stufe 2	
		6. ECOG-Performance Status ≤ 1.	Diese Anforderung wird als Ausschlusskriterium umgesetzt, da es in Real-World-Daten häufiger vorkommt, dass Ärzte das Vorliegen einer Erkrankung feststellen als deren Nichtvorliegen. Ausschluss: ECOG-PS > 1 ≤ 6 Monate vor Beginn der Zweitlinientherapie.
		<u>Ausschlusskriterien</u>	
		7. Unbehandelte Metastasen des ZNS, symptomatische ZNS-Metastasen oder Strahlenbehandlung für ZNS-Metastasen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Stabile, behandelte Hirnmetastasen sind zulässig (definiert als Patienten, die keine Steroide und Antikonvulsiva mehr einnehmen und die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 4 Wochen neurologisch stabil und ohne Anzeichen einer radiologischen Progression sind).	Es liegen Nachweise für Metastasen im Zentralnervensystem vor, definiert als: • Diagnose von Metastasen im Gehirn und im Zentralnervensystem <30 Tage vor Beginn der Zweitlinientherapie. Anmerkung: Der Behandlungsaspekt dieses Kriteriums konnte nicht operationalisiert werden und es wird davon ausgegangen, dass eine kürzlich (<30 Tage) diagnostizierte Hirn- oder ZNS-Metastasierung nicht genügend Zeit für die Behandlung und Stabilisierung der Metastasen vor Beginn der Zweitlinientherapie lassen würde.
		Stufe 2	
		<u>Einschlusskriterien</u>	
		8. Die Patienten müssen mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST 1.1 aufweisen. Patienten, die zuvor eine lokale Therapie (Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenz-ablation oder Strahlentherapie) erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern die messbare Erkrankung außerhalb des Behandlungsfeldes liegt oder sich innerhalb des Behandlungsfeldes befindet und seit den Nachuntersuchungen ein Größenwachstum von ≥ 20 % aufweist.	Informationen zu Verfahren oder Tumorbeurteilungen (d. h. MRT- oder CT-Untersuchungen) vor Beginn der Zweitlinientherapie waren in den Daten nicht verfügbar; dieses Kriterium war auf die ECA-Daten nicht anwendbar. Anmerkung: Informationen zu Verfahren oder Tumorbeurteilungen (d. h. MRT- oder CT-Untersuchungen) vor Beginn der Zweitlinientherapie waren in den Daten nicht verfügbar; dieses Kriterium war auf die ECA-Daten nicht anwendbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		9. Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/L$ (keine Transfusionsunterstützung erforderlich) und Hb ≥ 9 g/dL (Patienten mit chronischer Anämie, die durch intermittierende Erythrozytentransfusionen unterstützt wird, sind zugelassen).	Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion sind möglicherweise keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung, und ANC und Hb sind keine prognostischen Faktoren. Daher wurde davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), über eine ausreichende hämatologische Funktion verfügen. Eine Sensitivitätsanalyse umfasst nur Patienten, die die ANC- und Hb-Anforderungen erfüllen.
		10. Leberfunktion: Serumbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder $\leq 3 \times \text{ULN}$ bei Patienten mit Gilbert-Krankheit, AST $\leq 3 \times \text{ULN}$ und ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$. Bei Patienten mit Leberbeteiligung sind AST und ALT $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ akzeptabel.	Patienten mit unzureichender Leberfunktion sind möglicherweise keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung. Serum-Bilirubin, AST und ALT sind keine prognostischen Faktoren. Daher wird davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), über eine ausreichende Leberfunktion verfügen. Eine Sensitivitätsanalyse umfasst nur Patienten, die die Anforderungen hinsichtlich Serum-Bilirubin, AST und ALT erfüllen.
		11. Adäquate Herzfunktion, definiert durch eine LVEF ≥ 50 %.	Es liegen keine Anzeichen einer Herzinsuffizienz vor, definiert durch eine Diagnose (ICD9/10-Codes) von Herzinsuffizienz < 30 Tage vor Beginn der Zweitlinientherapie. ICD-9-Code: 428 ICD-10-Code: I50
		12. Nierenfunktion: GFR ≥ 30 mL/min gemäß der MDRD-Gleichung.	Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung, und die GFR ist kein prognostischer Faktor. Daher wird davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), über eine ausreichende Nierenfunktion verfügen. Eine Sensitivitätsanalyse umfasst nur Patienten, die die GFR-Anforderungen erfüllen.
		13. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Serum- oder Urin β-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis von Zanidatamab aufweisen. Frauen mit falsch positiven Urintestergebnissen können eingeschlossen werden, wenn der anschließende Serumtest negativ ist.	
		14. Bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter und bei männlichen Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter Bereitschaft des Paares, während der Studie und in den folgenden 12 Monaten 2 Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr während der Studie und für 12 Monate nach der letzten Zanidatamab-Dosis anzuwenden.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
		15. Männliche Patienten müssen sich bereit erklären, keine Spermien zu spenden, und weibliche Patienten müssen sich bereit erklären, keine Eizellen zu spenden, jeweils ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis von Zanidatamab.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
		16. Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter muss seine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung erteilen. Patienten, die sich für ein Vorab-Screening auf den HER2-Status entscheiden, müssen eine separate schriftliche Einwilligung nach Aufklärung für die Entnahme, Lagerung und Analyse des Tumorgewebes vorlegen.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
		Ausschlusskriterien	
		17. Sie haben innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab eine systemische Krebstherapie	Dieses Kriterium war für den ECA nicht anwendbar, da keine Daten zur Strahlentherapie vorlagen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		erhalten. Sie haben Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab erhalten.	
		18. Sie hatten innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Zanidatamab-Dosis eine größere Operation.	Aufgrund unvollständiger Daten zu den chirurgischen Eingriffen vor Index konnte dieses Kriterium nicht operationalisiert werden.
		19. Vorherige Behandlung mit HER2-spezifischen Wirkstoffen.	Dieses Kriterium war für den ECA nicht anwendbar, da er die Zweitlinientherapie unabhängig von der Erstlinientherapie charakterisiert. Eine Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt, indem Patienten mit vorheriger HER2-gerichteter Therapie ausgeschlossen werden.
		20. Bekannte Meningeosis neoplastica (LMD). Wenn eine Meningeosis neoplastica Erkrankung bei der MRT-Untersuchung zu Studienbeginn radiologisch festgestellt wurde, der Prüfarzt jedoch keinen klinischen Verdacht hat, muss der Patient frei von neurologischen Symptomen einer leptomeningealen Erkrankung sein.	Es liegen Hinweise auf eine LMD-Diagnose zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn der Zweitlinientherapie vor, wie durch die folgenden ICD9/10-Codes definiert: ICD-9-Code: 192.3 ICD-10-Code: C79.32
		21. Gleichzeitige unkontrollierte oder aktive hepatobiliäre Erkrankungen oder unbehandelte oder andauernde Komplikationen nach laparoskopischen Eingriffen oder Stentimplantation, einschließlich, aber nicht beschränkt auf aktive Cholangitis, ungelöste biliäre Obstruktion, infiziertes Bilom oder Abszess. Alle Komplikationen müssen mehr als 2 Wochen vor der ersten Dosis von Zanidatamab abgeklungen sein.	Aufgrund unvollständiger Daten zu den chirurgischen Eingriffen vor dem Index konnte dieses Kriterium nicht operationalisiert werden.
		22. Vorangegangene oder gleichzeitige bösartige Erkrankungen, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Betreuers die	Es liegen Hinweise auf die Diagnose oder Behandlung einer zusätzlichen malignen Erkrankung (mit Ausnahme von Leber-Gallen-Erkrankungen) innerhalb von 6 Monaten vor Index vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit des Prüfpräparats beeinträchtigen könnte.	
		23. Signifikante akute Infektionen oder chronische Infektionen, die sich nicht durch Behandlung stabilisiert haben.	Patienten mit schweren akuten Infektionen oder unkontrollierten chronischen Infektionen sind keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung. Daher wird davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), keine schweren akuten oder chronischen Infektionen aufweisen (d. h. dieses Ausschlusskriterium nicht erfüllen).
		24. Aktive Hepatitis, einschließlich der folgenden: • Akute oder chronische Hepatitis B (Ausnahme: Patienten, die Hepatitis-B-Oberflächenantigen-positiv sind teilnahmeberechtigt, wenn sie eine HBV-DNA von weniger als 500 IU/mL aufweisen) • Infektion mit Hepatitis C (Ausnahme [i] Patienten, die keine kurative Virusbehandlung hinter sich haben und nachweislich eine negative Viruslast aufweisen, sind teilnahmeberechtigt; [ii] Patienten, die eine kurative Virustherapie ≥ 12 Wochen vor der Einschreibung abgeschlossen haben und deren Viruslast negativ ist, sind teilnahmeberechtigt)	Patienten mit einer aktiven Hepatitis gemäß dieser Ausschlusskriterium wären keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung. Daher wird davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), keine aktive Hepatitis haben (d. h. dieses Ausschlusskriterium nicht erfüllen).
		25. Infektion mit dem HIV-1 oder HIV-2 (Ausnahme: Patienten mit gut kontrolliertem HIV [z. B. CD4 > 350/mm ³ und nicht nachweisbare Viruslast] sind teilnahmeberechtigt).	Es liegen Nachweise einer HIV-Infektion zu irgendeinem Zeitpunkt vor Beginn der Zweitlinientherapie vor, wie durch die folgenden ICD-9/10-Codes definiert: ICD-9-Codes: 042 ICD-10-Codes: B20 Anmerkung: Basierend auf dem Feedback von KOL war eine HIV-Infektion kein prognostischer Faktor.
		26. Frauen, die stillen oder schwanger sind, sowie	Dieses Kriterium konnte anhand der ECA-Daten nicht operationalisiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Frauen und Männer, die eine Schwangerschaft planen.	
		27. Vorgeschichte einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper oder rekombinante Proteine oder Hilfsstoffe in der Arzneimittelformulierung von Zanidatamab.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
		28. Behandlung mit Anthrazyklinen innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Dosis von Zanidatamab und/oder Gesamtlebenszeitbelastung mehr als 360 mg/m ² Adriamycin® oder Äquivalent.	Es liegen Nachweise für eine vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der Zweitlinientherapie vor, wie in der folgenden Liste von Medikamenten definiert: • Daunorubicin • Doxorubicin • Epirubicin • Idarubicin • Mitoxantron • Valrubicin Anmerkung: Der Teil des Kriteriums, der sich auf die Lebenszeitdosis bezieht, war nicht umsetzbar.
		29. Verwendung von Kortikosteroiden in einer Dosis äquivalent zu > 15 mg Prednison pro Tag innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Zanidatamab-Gabe, es sei denn, der medizinische Monitor hat etwas anderes genehmigt. Topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und/oder inhalative Kortikosteroide sind zulässig.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
		30. Anhaltende, klinisch signifikante Toxizität (Grad 2 oder höher) im Zusammenhang mit früheren Krebstherapien, mit den folgenden Ausnahmen: • Alopezie • Kongestive Herzinsuffizienz, die zum Zeitpunkt des Auftretens ≤ Grad 1 gewesen sein muss und die sich vollständig zurückgebildet haben muss • Periphere sensorische Neuropathie Grad 2	Informationen zu Toxizitäten und Einstufung von unerwünschten Ereignissen aus der Erstlinientherapie liegen nicht vor; dieses Kriterium konnte im ECA nicht operationalisiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		31. QTc Fridericia > 470 ms.	Dieses Kriterium konnte nicht operationalisiert werden, da diese Informationen in den ECA-Daten nicht verfügbar sind.
		32. Myokardinfarkt oder instabile Angina in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, Troponinwerte die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder klinisch bedeutsame Herzkrankheiten wie behandlungsbedürftige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die eine Therapie erfordern, unkontrollierter Bluthochdruck oder eine symptomatische Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.	Es liegen Anzeichen für einen Myokardinfarkt oder eine kongestive Herzinsuffizienz vor, die ≤ 6 Monate vor Beginn der Zweitlinientherapie diagnostiziert wurden, definiert anhand der folgenden ICD-9/10-Codes: ICD-9-Codes: 410 ICD-10-Codes: I21.9
		33. Akute oder chronische unkontrollierte Pankreatitis oder eine Lebererkrankung der Child-Pugh-Klasse C.	Patienten mit Pankreatitis oder Lebererkrankungen gemäß dieser Ausschlusskriterien sind keine geeigneten Kandidaten für eine Krebsbehandlung. Daher gingen wir davon aus, dass Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen (d. h. das Einschlusskriterium Nr. 3 erfüllen), keine Pankreatitis oder Lebererkrankungen haben (d. h. dieses Ausschlusskriterium nicht erfüllen).
		34. Alle anderen medizinischen, sozialen oder psychosozialen Faktoren, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit oder die Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnten.	Dieses Kriterium war auf den ECA nicht anwendbar.
7	Variablen	Endpunkte Es wurden folgende Endpunkte in der Studie JZP598-515 erhoben: <u>Primärer Endpunkt:</u> <u>Gesamtüberleben:</u> Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit vom Datum des Therapiestarts bis zum Tag des Todes (jeglicher Ursache). <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <u>PFS:</u> PFS war definiert als die Zeit von der ersten Therapiedosis bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>ORR:</u> ORR war definiert als das Verhältnis von Patienten, die während der Follow-up-Zeit mindestens ein vollständiges oder partielles Ansprechen (gemäß klinischer Begutachtung der radiografischen Bilder) auf die Behandlung zeigten. <u>DOR:</u> DOR war definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen (vollständig oder partiell) gemäß klinischer Begutachtung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. <u>TTD:</u> TTD war definiert als die Zeit von der ersten Behandlungsdosis bis zum Behandlungsabbruch. <u>TTNT:</u> TTNT war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn (entweder Zanidatamab oder eine andere systemische Zweitlinientherapie) bis zur ersten Dosisgabe einer anderen Behandlung. <u>Verträglichkeit:</u> Da viele Ue in Real-World-Daten untererfasst sind, wurden nur spezifische Ue erfasst, welche mindestens CTCAE Grad 3 oder höher hatten. Zu diesen Ue gehörten: • Neutropenie • Thrombozytopenie • Anämie • Lymphopenie • Erhöhung der Alanin-Aminotransferase • Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase • Erhöhung der Alkalin-Aminotransferase • Erhöhung des Bilirubins im Blut • Erhöhung des Thyroid-stimulierenden Hormons • Erhöhung des Kreatinins • Hypoalbuminurie • Veränderung der Laktatdehydrogenase • Veränderung des Neutrophil-Lymphozyt-Verhältnisses Variablen Es wurden folgende Informationen erhoben: • Demografie: ○ Alter in Jahren ○ Geschlecht (weiblich, männlich) ○ Ethnie (Asiatisch, kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, hispanisch oder Latino, andere) ○ Geografische Region (Nordamerika, Asien, andere) • Komorbiditäten: ○ AIDS/HIV ○ Chronische Lungenerkrankung ○ Kongestive Herzinsuffizienz ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Demenz ○ Diabetes ohne Endorganschäden ○ Diabetes mit Endorganschäden ○ Hemiplegie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Milde chronische Lebererkrankung ○ Moderate oder schwere chronische Lebererkrankung ○ Myokardinfarkt ○ Periphere Gefäßerkrankung ○ Moderate bis schwere Nierenerkrankung ○ Bindegewebsstörung ○ Magengeschwür ○ Es konnten auch andere Diagnosen in der strukturierten elektronischen Gesundheitsakte erfasst werden ● Klinische Charakteristika: ○ ECOG-PS ○ Erkrankungs-Subtyp ○ HER2-Status durch IHC/ISH-Score ○ Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose ○ Vorherige systemische Therapie ○ Laborparameter (Absoluter Neutrophilenzahl, Hämoglobin, Serumbilirubin, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Glomeruläre Filtrationsrate) ○ Zeit von der BTC-Diagnose bis zum Index ○ Verfügbare Follow-up-Zeit ○ Kalenderjahr des Index ● BTC-bezogene Behandlungen ○ Chemotherapie ○ Immun-Checkpoint-Inhibitoren ○ HER2-gerichtete Therapien ○ Andere gerichtete Therapien
8	Datenquellen / Messungen	Diese Studie nutzte Daten aus zwei verschiedenen Quellen: ● Patientenindividuelle Daten aus der Studie HERIZON-BTC-01 ○ Die Analysedaten aus der Studie umfassten Baseline-Daten und Langzeit-Follow-up-Daten der teilnehmenden Patienten. Die Patienten sollten alle zwei Wochen Zanidatamab erhalten; bis zum aktuellen Zeitpunkt betrug die mediane Follow-Up-Zeit 21,9 Monate. Der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.07.2023 wurde genutzt. ● FHRD ○ Längsschnittdatenbank auf Patientenebene, anonymisiert, abgeleitet aus elektronischen Gesundheitsakten von kommunalen und akademischen Krebskliniken in den gesamten USA. ○ Die strukturierten Datenelemente umfassten demografische Daten, Merkmale der Pflegeeinrichtung, Besuche, Laborergebnisse und Vitalparameter, Medikamentenverordnungen und -verabreichungen, Versicherungsstatus und soziale Determinanten der Gesundheit. ○ Zu den unstrukturierten Datenelementen gehörten BTC-spezifische klinische Merkmale (einschließlich Diagnosedatum, Stadium und anatomischer Lage), orale/i.v. Therapien, HER2-Biomarker-Details, reale Progressions- und Ansprechdaten, zusätzliche Malignome, Metastasierungsorte und Komorbiditäten. ○ Patienten mit Nachweis einer HER2-Positivität oder einem unklaren Status mittels ERBB2-Amplifikation oder HER2-Expression gemäß Definition durch NGS, FISH, ISH, IHC oder klinischer Dokumentation waren für die Aufnahme in die Studie geeignet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Abgeleitete und zusammengesetzte Datenelemente umfassten Therapielinien und damit verbundene Medikamenteneinnahme, ECOG-PS und Mortalität.
9	Verzerrung	Um die Robustheit der Studienergebnisse auf einen Einfluss unkontrollierter Confounder zu überprüfen, wurde eine Bias-Quantifizierungsanalyse (Bias bounding analysis nach VanderWeele et al.) durchgeführt. Die Bounding-Analyse beginnt mit der Berechnung eines gemeinsamen Begrenzungsfaktors auf der Grundlage der Stärke des Zusammenhangs zwischen Behandlung und Confounder sowie des Zusammenhangs zwischen Confounder und Ergebnis, der erforderlich ist, um die beobachtete Effektschätzung vollständig zu erklären. Der Begrenzungsfaktor wurde konkret wie folgt definiert: _____ wobei • HR_{TU} das Hazard Ratio zwischen der Behandlungszuweisung (d. h. HERIZON-BTC-01 vs. Flatiron ECA) und dem nicht gemessenen Confounder ist. • HR_{UO} das Hazard Ratio zwischen dem nicht gemessenen Confounder und dem Ergebnis (z. B. Gesamtüberlebensrate) ist. Damit ein nicht gemessener Confounder (oder mehrere Confounder) die beobachtete Effektschätzung vollständig erklären kann, muss die folgende Ungleichung erfüllt sein: _____ wobei • die beobachtete (möglicherweise aufgrund unkontrollierter Confounder verzerrte) Effektschätzung ist • die wahre, unverfälschte Effektschätzung ist. Anhand der Ergebnisse der Primäranalyse wurde der Wertebereich von _____ und _____ dargestellt, der die Ungleichung erfüllt. Weiterhin wurden die „korrigierten“ Punktschätzungen (d. h. den Effekt, den die Behandlung ohne ungemessene Confounder erzielt hätte) und 95 %-Konfidenzintervalle für einen vorab festgelegten Bereich potenzieller Stärken eines ungemessenen Confounders berechnet, der als _____ definiert ist.
10	Fallzahl	Unter der FHRD gab es etwa 29.000 Patienten mit Nachweisen einer BTC-Diagnose, die durch ein auf natürlicher Sprachverarbeitung basierendes Modell identifiziert wurden. Nach Anwendung der in der elektronischen Gesundheitsakten bestätigten BTC-Diagnose und bestätigten Nachweisen für HER2-Tests und der Bestätigung der Zweitlinientherapie innerhalb des Studienzeitraums umfasste die ursprüngliche Kohorte 290 Patientinnen (siehe Item 13).
11	Quantitative Variablen	Die Variablen wurden wie folgt gruppiert: • IHC-Score: ○ IHC2+ ○ IHC 3+ • Krankheitssubtyp: ○ GBC ○ iCCA ○ eCCA • Stadium bei Diagnose:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Stadium I ○ Stadium II, III oder IV • Lebererkrankung: ○ Keine oder milde Lebererkrankung ○ Moderate bis schwere Lebererkrankung • Geschlecht: ○ Weiblich ○ Männlich Das Alter in Jahren wurde als kontinuierliche Variable implementiert.

12	Statistische Methoden	Primäre Analyse: Die primäre Analyse verglich das Gesamtüberleben von Patienten, die mit Zanidatamab behandelt wurden, mit einer SMR-gewichteten ECA, die in der Zweitlinie eine Chemotherapie erhielt. Multiple Imputation mittels MICE: Im Studienprotokoll wurde a priori eine multiple Imputation als Strategie für den Umgang mit fehlenden Kovariaten <40 % festgelegt. Diese Methodik wurde jedoch nicht angewendet, da keine Kovariaten die Voraussetzungen erfüllten (d. h. die Variablen wiesen entweder keine fehlenden Werte auf oder die Fehlraten lagen über 40 %). Propensity Score-basierte Standardized Mortality Ratio (SMR)-Gewichtung: Um die Studienteilnehmer angemessen mit einer realen Kohorte erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem BTC zu vergleichen, wurde eine auf dem PS basierende Methode verwendet, um die ECA zu gewichten, sodass diese repräsentativ für jene Patienten in der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01 waren. Um das PS-Modell zu schätzen, wurde die ECA mit der Studienkohorte zusammengefasst und eine logistische Regression unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Methode verwendet, um die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Studienkohorte ($S = 1$) unter Berücksichtigung einer vorab festgelegten Reihe von k prognostischen Basisfaktoren L zu prognostizieren, d. h.: $\Pr(S = 1 L_1 \dots L_k) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 L_1 + \dots + \beta_k L_k)}}$ Zur Erstellung der SMR-Gewichte (w_{SMR}) erhielten alle Patienten in der Studienkohorte ein Gewicht von 1 und alle Patienten in der Kontrollkohorte ein Gewicht, das den Odds Ratios ihres Propensity Scores entsprach, sodass das Gewicht für einen Patienten wie folgt definiert wurde: $w_{SMR,i} = \begin{cases} 1 & \text{für Patienten in Versuchskohorte} \\ \frac{\Pr(S = 1 L_i)}{(1 - \Pr(S = 1 L_i))} & \text{für Patienten in Kontrollkohorte} \end{cases}$ PS-Modellauswahl: Ein systematischer Review und klinische Validierungssitzungen mit Experten wurden durchgeführt, um Prognosefaktoren für die klinischen Ergebnisse von Patienten mit BTC zu identifizieren. Die Prognosefaktoren mit der höchsten Priorität waren die Krankheitslokalisation (d. h. der Subtyp), das Krankheitsstadium, der ECOG-PS, die Behandlungslinie und die geografische Lage. Da der Leistungsstatus und die Behandlungslinie durch die Einschlusskriterien dieser Studie eingeschränkt waren, wurden sie nicht in das PS-Modell aufgenommen. Die FHRD-ECA-Patienten stammten von derselben geografischen Region (USA) und die klinischen Ergebnisse der Teilnehmer in der HERIZON-BTC-01-Studie waren über alle Regionen hinweg konsistent, sodass geografische Faktoren ausgeschlossen wurden, um Positivitätsverstöße bei der behandelten Population zu vermeiden. Alle Entscheidungen zur Spezifizierung des PS-Modells wurden ohne Kenntnis der daraus resultierenden endgültigen Effektschätzungen getroffen und in Zusammenarbeit mit externen Experten getroffen. Effektschätzer der Behandlung: Der primäre Effektschätzer ist der HR, die Zanidatamab als Monotherapie in der Zweitlinie mit Chemotherapie allein in der Zweitlinie vergleicht. Nach der Finalisierung der SMR-Gewichte, die sich aus dem PS-Modell ergaben, wurde ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate angepasst, um die HR über den gesamten Follow-up-Zeitraum zu schätzen. Anschließend wurde das KI um den Punktwertschätzer unter Verwendung eines nichtparametrischen Bootstrapping-Verfahrens (mit mindestens 100 Iterationen) geschätzt, bei dem die gesamte Analyse in jeder Stichprobe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wiederholt wurde (d. h. Imputation fehlender Daten, Anpassung des PS-Modells und Berechnung der SMR-Gewichte, Schätzung des Behandlungseffekts mit dem SMR-gewichteten Cox-Modell).
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Studie JZP598-515 begann mit 290 Real-World-Patienten mit einer BTC-Diagnose in der Zweitlinienbehandlung innerhalb der Studienzeit und einem Nachweis von HER2-Untersuchung. Nach Anwendung aller Einschluss- und Ausschlusskriterien (Stufe 2) umfasste die endgültige Analysepopulation N = 12 Patienten. Die wichtigsten Ausschlussgründe waren das Fehlen eines HER2-positiven Status (definiert als IHC 3+-Färbungsintensität) vor Beginn der Zweitlinienbehandlung (74 %) und ein unbekannter BTC-Subtyp (10 %). Der Patientenfluss ist im Anschluss an diese Tabelle in Abbildung 4-19 dargestellt.
¹ nach STROBE Version 4 Abkürzungen: AIDS = Erworbenes Immunschwächesyndrom; ALT = Alanin-Aminotransferase; ANC = Absolute Neutrophilenzahl; AST = Aspartat-Aminotransferase; β-hCG = Beta-humanes Choriongonadotropin; BTC = Biliäres Karzinom; CT = Computertomografie; DNA = Desoxyribonukleinsäure; DOR = Dauer des Ansprechens; ECA = Externe Kontrollpopulation; eCCA = extrahepatisches Cholangiokarzinom; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ERBB2 = erb-b2-Rezeptor-Tyrosin-Kinase 2; EQ-5D-5L 5-Level EQ-5D; FHRD = Flatiron Health Research Analytic Database; FOLFOX = Chemotherapie aus Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; GBC = Gallenblasenkarzinom; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; Hb = Hämoglobin; HBV = Hepatitis-B-Virus; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; HR = Hazard Ratio; iCCA = intrahepatisches Cholangiokarzinom; ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version; IHC = Immunhistochemie; ISH = in situ Hybridisierung; IU = Internationale Einheit; KI = Konfidenzintervall; KOL = Key Opinion Leader; LMD = Meningeosis neoplastica; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; MICE = Multiple Imputation by Chained Equations; MRT = Magnetresonanztomografie; NGS = Next Generation Sequencing; PS = Propensity Score; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SMR = Standardized Mortality Ratio; STROBE = Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = Oberer Normwert; USA = Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS = Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

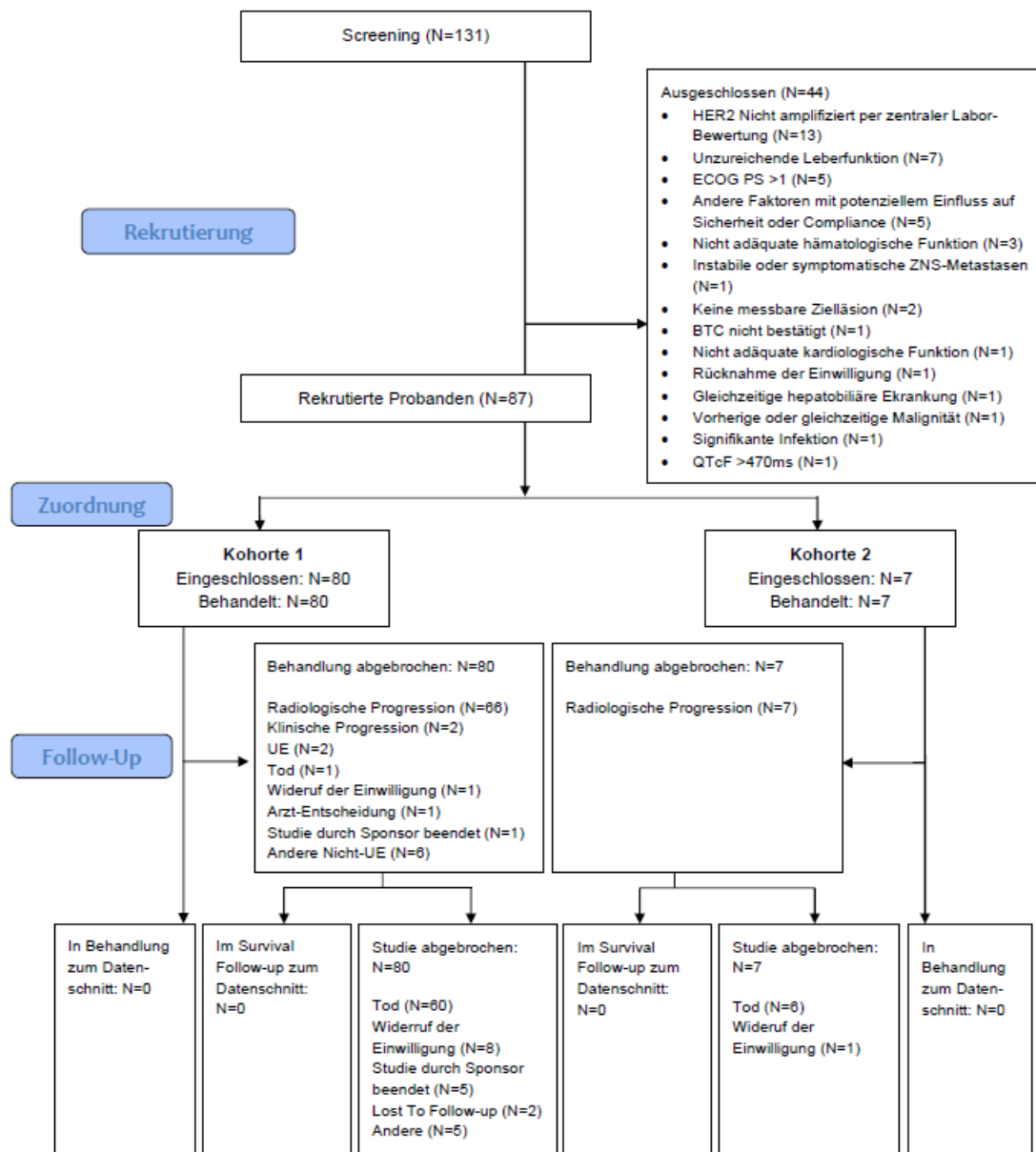


Abbildung 4-18: Patientenfluss in der Studie HERIZON-BTC-01 zum Datenschnitt vom 28.07.2024

Abkürzungen: BTC = Biliäres Karzinom; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; QTcF = QT mit Fridericia-Korrektur; ZNS = Zentrales Nervensystem

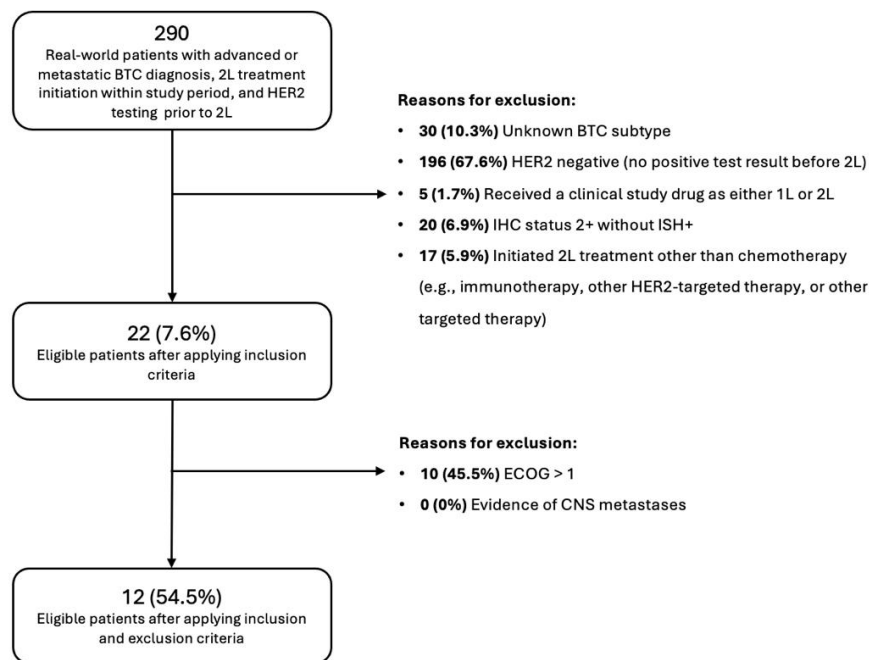


Abbildung 4-19: Flussdiagramm von HER2-positiven fortgeschrittenen BTC-Patienten, welche die Einschlusskriterien in den FHRD-ECA erfüllten.

Abkürzungen: BTC = Biliäres Karzinom; CNS = Zentrales Nervensystem; ECA = externe Kontrollpopulation; FHRD = Flatiron Health Research Analytic Database; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; 2L = Zweitlinientherapie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HERIZON-BTC-01

Studie: HERIZON-BTC-01**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
HERIZON-BTC-01 – Klinischer Studienreport (Finaler Datenschnitt) [20]	A
HERIZON-BTC-01 – Studienprotokoll [44]	B
HERIZON-BTC-01 – Statistischer Analyseplan [28]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie [A,B]

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war unverblindet [A, B].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war unverblindet [A, B].

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP präspezifiziert waren. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [A, C]

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene grundsätzlich als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials entfällt daher.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte unverblindet [A, B].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt. Da der Endpunkt eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Tumoransprechen _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Endpunkte zum Tumoransprechen erfolgte unverblindet [A,B].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt. Da der Endpunkt eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: PFS _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte unverblindet [A,B].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt. Da der Endpunkt eindeutig und objektiv bewertbar ist, wird keine Verzerrung angenommen.

Endpunkt: Schmerz_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Schmerz mittels BPI-sf erfolgte unverblindet [A, B].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C]. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Endpunkt: Gesundheitszustand_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS erfolgte unverblindet [A,B].

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C]. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse erfolgte unverblindet [A,B].

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem Safety-Analysis-Set, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, da die Auswertung entsprechend den prädefinierten statistischen Methoden im SAP erfolgte [C].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign besteht grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotential auf Studie- und Endpunktebene, sodass die Einschätzung auf Studien- und Endpunktebene entfällt.

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den indirekten Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) der HERIZON-BTC-01-Studie und der SMR-gewichteten ECA im Rahmen der Studie JZP598-515

Studie: JZP598-515

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
HERIZON-BTC-01 – Klinischer Studienreport (Finaler Datenschnitt) [20]	A
HERIZON-BTC-01 – Studienprotokoll [44]	B
HERIZON-BTC-01 – Statistischer Analyseplan [28]	C
JZP598-515 – Studienprotokoll [39]	D
JZP598-515 – Studienbericht [21]	E
JZP598-515 – Studienbericht: Appendix D[72]	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie HERIZON-BTC-01 ist eine offene, einarmige Studie mit Zanidatamab als Monotherapie [A,B]
 Der indirekte Vergleich der Kohorte 1 (IHC 3+) HERIZON-BTC-01 mit der SMR-gewichteten ECA ist nicht randomisiert. Durch eine Adjustierung mittels SMR-Gewichtung auf der Grundlage von Propensity-Score-Modellen wird eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen sichergestellt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der ECA wurde so konstruiert, dass sie der HERIZON-BTC-01-Studienpopulation so weit ähnelt, wie es die Daten aus der Praxis zulassen. Patienten hatten mindestens zwei aufgezeichnete Besuche, die am oder nach dem 01.01.2011 begannen, und ECA-Patienten wurden bis zum 31.12.2023 berücksichtigt. Historische Patienten mit einer Krankheitsdiagnose zwischen 2011 und 2020 vor dem Zeitrahmen der HERIZON-BTC-01-Studie wurden in die ECA-Kohorten aufgenommen, da sich die Behandlungsrichtlinien sowohl in den USA als auch in der EU zwischen 2011-2020 und 2020-2022 (d. h. dem HERIZON-BTC-01-Rekrutierungszeitraum) nicht wesentlich geändert haben. Damit ist eine zeitliche Parallelität gegeben

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Identifikation prognostischer und prädikativer Faktoren wurde durchgeführt [F]. Basierend auf den Ergebnissen der Recherche wurde eine Adjustierung mittels SMR-Gewichtung auf der Grundlage von Propensity-Score-Modellen durchgeführt [E]. Die demografischen Charakteristika und die Krankheitscharakteristika zu Baseline sind hinreichend ähnlich. Eine Strukturgleichheit der Behandlungsarme ist gegeben.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war unverblindet [A, B, D, E].

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war unverblindet [A, B, D, E].

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem SAP bzw. im Protokoll präspezifiziert waren [C, D]. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [36].

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte unverblindet [A, B, D, E].

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+) von der HERIZON-BTC-01, sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Alle Patienten des ECA, die mittels SMR-Gewichtung auf der

Grundlage von Propensity-Score-Modellen an die Kohorte 1 angepasst wurden, gingen in die Analyse ein [E]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: PFS _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts PFS erfolgte unverblindet [A,B].

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die statistische Auswertung basierte auf dem EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), sodass alle Patienten, die das Studienmedikament erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen waren [C]. Alle Patienten des ECA, die mittels SMR-Gewichtung auf der Grundlage von

Propensity-Score-Modellen an die Kohorte 1 angepasst wurden, gingen in die Analyse ein [E]. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial eines nicht-randomisierten indirekten Vergleiches wird prinzipiell als hoch eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Daten***Rücklaufquoten zum Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf***

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Rücklaufquoten aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	62 (100)	80 (100)
Ja, n (%)	60 (96,8)	78 (97,5)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 8		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	59 (95,2)	71 (88,8)
Ja, n (%)	54 (87,1)	64 (80,0)
Nein, n (%)	5 (8,1)	7 (8,8)
Woche 16		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	48 (77,4)	53 (66,3)
Ja, n (%)	46 (74,2)	51 (63,8)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 24		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	39 (62,9)	42 (52,5)
Ja, n (%)	38 (61,3)	41 (51,3)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 32		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	32 (51,6)	33 (41,3)
Ja, n (%)	28 (45,2)	29 (36,3)
Nein, n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Woche 40		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	24 (38,7)	25 (31,3)
Ja, n (%)	22 (35,5)	23 (28,8)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 48		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	20 (32,3)	21 (26,3)
Ja, n (%)	20 (32,3) ^b	21 (26,3) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 56		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	18 (29,0)	19 (23,8)
Ja, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Nein, n (%)	17 (27,4)	18 (22,5)
Woche 64		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	16 (25,8)	16 (20,0)
Ja, n (%)	13 (21,0)	13 (16,3)
Nein, n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Woche 72		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	12 (19,4)	12 (15,0)
Ja, n (%)	12 (19,4) ^b	12 (15,0) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 80		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	12 (19,4)	12 (15,0)
Ja, n (%)	11 (17,7)	11 (13,8)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 88		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	10 (16,1)	10 (12,5)
Ja, n (%)	10 (16,1) ^b	10 (12,5) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 96		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	10 (16,1)	10 (12,5)
Ja, n (%)	8 (12,9)	8 (10,0)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 104		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	9 (14,5)	9 (11,3)
Ja, n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 112		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	8 (12,9)	8 (10,0)
Ja, n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 120		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	7 (11,3)	7 (8,8)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Ja, n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 128		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	5 (8,1)	5 (6,3)
Ja, n (%)	5 (8,1) ^b	5 (6,3) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 136		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	3 (4,8)	3 (3,8)
Ja, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 144		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	2 (3,2)	2 (2,5)
Ja, n (%)	2 (3,2) ^b	2 (2,5) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
EoT		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	62 (100)	80 (100)
Ja, n (%)	44 (71,0)	57 (71,3)
Nein, n (%)	18 (29,0)	23 (28,8)
^a Angabe in Bezug auf N. ^b Im CSR ist für diesen Wert die Prozentzahl in Bezug auf n angegeben. Hier dargestellt ist die Prozentzahl in Bezug auf N. Abkürzungen: BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie Quelle: [22]		

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 8		
n	48	58
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	12 (19,4)	13 (16,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	26 (41,9)	30 (37,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^s , n (%)	10 (16,1)	15 (18,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	14 (22,6)	22 (27,5)
Woche 16		
n	41	46
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	13 (21,0)	13 (16,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	20 (32,3)	23 (28,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	8 (12,9)	10 (12,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	21 (33,9)	34 (42,5)
Woche 24		
n	35	38
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	11 (13,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	17 (27,4)	20 (25,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	27 (43,5)	42 (52,5)
Woche 32		
n	25	26
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	9 (11,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	13 (21,0)	14 (17,5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	37 (59,7)	54 (67,5)
Woche 40		
n	20	21
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	9 (14,5)	10 (12,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	42 (67,7)	59 (73,8)
Woche 48		
n	18	19
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	10 (16,1)	11 (13,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE, n (%)	44 (71,0)	61 (76,3)
Woche 56		
n	14	15
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ³ , n (%)	10 (16,1)	11 (13,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	48 (77,4)	65 (81,3)
Woche 64		
n	12	12
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	8 (12,9)	8 (10,0)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	50 (80,6)	68 (85,0)
Woche 72		
n	9	9
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	53 (85,5)	71 (88,8)
Woche 80		
n	9	9
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	53 (85,5)	71 (88,8)
Woche 88		
n	8	8
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	54 (87,1)	72 (90,0)
Woche 96		
n	6	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	56 (90,3)	74 (92,5)
Woche 104		
n	6	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	56 (90,3)	74 (92,5)
Woche 112		
n	6	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	56 (90,3)	74 (92,5)
Woche 120		
n	5	5
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	57 (91,9)	75 (93,8)
Woche 128		
n	4	4
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	58 (93,5)	76 (95,0)
Woche 136		
n	2	2
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%) ^a	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e	60 (96,8)	78 (97,5)
Woche 144		
n	1	1
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%) ^a	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e	61 (98,4)	79 (98,8)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -2 Punkte. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um > -2 bis < 2 Punkte. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 Punkte. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. ^f Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; IHC = Immunhistochemie NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Stärkster Schmerz der letzten 24 Stunden, aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
BOR^a		
n	47	59
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	12 (15,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	26 (41,9)	30 (37,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	10 (16,1)	17 (21,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	15 (24,2)	21 (26,3)
BONT^f		
n	56	70
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	18 (29,0)	20 (25,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	33 (53,2)	37 (46,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	5 (8,1)	13 (16,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	6 (9,7)	10 (12,5)
EoT		
N	41	54
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	8 (12,9)	9 (11,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	25 (40,3)	29 (36,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	8 (12,9)	16 (20,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	21 (33,9)	26 (32,5)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -2 Punkte. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um > -2 bis < 2 Punkte. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Erhöhung des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu		

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline um ≥ 2 Punkte. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. ^f Der BONT ist der niedrigste beobachtete Wert nach der Baseline. Abkürzungen: BONT = Am besten bei der Behandlung (Best-on-treatment); BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Veränderung zu Baseline der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
n	59	77
Mittelwert (Std)	1,4 (1,98)	1,6 (2,10)
Median (Min; Max)	0,4 (0; 8)	0,3 (0; 8)
Woche 8		
n	50	60
Mittelwert (Std)	1,2 (1,93)	1,4 (2,16)
Median (Min; Max)	0,1 (0; 8)	0,1 (0; 8)
n	48	58
Mittelwert (Std)	0,0 (1,84)	0,3 (2,03)
Median (Min; Max)	0,0 (-4; 6)	0,0 (-4; 7)
Woche 16		
n	43	48
Mittelwert (Std)	1,3 (2,26)	1,5 (2,39)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 8)	0,1 (0; 8)
n	41	46
Mittelwert (Std)	-0,4 (2,00)	-0,3 (2,02)
Median (Min; Max)	0,0 (-6; 4)	0,0 (-6; 4)
Woche 24		
n	38	41
Mittelwert (Std)	0,9 (1,67)	0,9 (1,65)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 6)	0,0 (0; 6)
n	36	39
Mittelwert (Std)	-0,5 (2,10)	-0,5 (2,03)
Median (Min; Max)	-0,1 (-5; 6)	0,0 (-5; 6)
Woche 32		
n	27	28
Mittelwert (Std)	1,0 (1,75)	0,9 (1,73)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 6)	0,0 (0; 6)
n	26	27

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Mittelwert (Std)	-0,7 (1,86)	-0,7 (1,83)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 3)	0,0 (-5; 3)
Woche 40		
n	21	22
Mittelwert (Std)	1,2 (1,87)	1,1 (1,84)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 6)	0,0 (0; 6)
n	20	21
Mittelwert (Std)	-0,4 (2,46)	-0,4 (2,40)
Median (Min; Max)	0,0 (-4; 5)	0,0 (-4; 5)
Woche 48		
n	19	20
Mittelwert (Std)	1,3 (2,34)	1,2 (2,30)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 8)	0,0 (0; 8)
n	18	19
Mittelwert (Std)	-0,6 (2,74)	-0,6 (2,67)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 8)	0,0 (-5; 8)
Woche 56		
n	16	17
Mittelwert (Std)	0,9 (1,77)	0,9 (1,73)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 6)	0,0 (0; 6)
n	15	16
Mittelwert (Std)	-0,8 (2,27)	-0,7 (2,20)
Median (Min; Max)	0,0 (-6; 3)	
Woche 64		
n	12	12
Mittelwert (Std)	1,0 (2,11)	1,0 (2,11)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 6)	0,0 (0; 6)
n	11	11
Mittelwert (Std)	-0,4 (2,51)	-0,4 (2,51)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 5)	0,0 (-5; 5)
Woche 72		
n	9	9
Mittelwert (Std)	0,7 (1,75)	0,7 (1,75)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 5)	0,0 (0; 5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
n	8	8
Mittelwert (Std)	-1,3 (2,00)	-1,3 (2,00)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 0)	0,0 (-5; 0)
Woche 80		
n	8	8
Mittelwert (Std)	0,1 (0,15)	0,1 (0,15)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
n	7	7
Mittelwert (Std)	-0,8 (1,92)	-0,8 (1,92)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 0)	0,0 (-5; 0)
Woche 88		
n	7	7
Mittelwert (Std)	0,1 (0,38)	0,1 (0,38)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 1)	0,0 (0; 1)
n	6	6
Mittelwert (Std)	-0,9 (1,66)	-0,9 (1,66)
Median (Min; Max)	0,0 (-4; 0)	0,0 (-4; 0)
Woche 96		
n	6	6
Mittelwert (Std)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
n	5	5
Mittelwert (Std)	-1,3 (2,23)	-1,3 (2,23)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 0)	0,0 (-5; 0)
Woche 104		
n	5	5
Mittelwert (Std)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
n	5	5
Mittelwert (Std)	-1,3 (2,23)	-1,3 (2,23)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 0)	0,0 (-5; 0)
Woche 112		
n	6	6
Mittelwert (Std)	0,4 (1,05)	0,4 (1,05)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Median (Min; Max)	0,0 (0; 3)	0,0 (0; 3)
n	6	6
Mittelwert (Std)	-1,1 (2,41)	-1,1 (2,41)
Median (Min; Max)	0,0 (-5; 1)	0,0 (-5; 1)
Woche 120		
n	5	5
Mittelwert (Std)	0,2 (0,51)	0,2 (0,51)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 1)	0,0 (0; 1)
n	5	5
Mittelwert (Std)	-1,4 (1,95)	-1,4 (1,95)
Median (Min; Max)	0,0 (-4; 0)	0,0 (-4; 0)
Woche 128		
n	5	5
Mittelwert (Std)	0,4 (0,80)	0,4 (0,80)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 2)	0,0 (0; 2)
n	4	4
Mittelwert (Std)	-1,5 (2,30)	-1,5 (2,30)
Median (Min; Max)	-0,6 (-5; 0)	-0,6 (-5; 0)
Woche 136		
n	2	2
Mittelwert (Std)	0,2 (0,10)	0,2 (0,10)
Median (Min; Max)	0,2 (0; 0)	0,2 (0; 0)
n	2	2
Mittelwert (Std)	-3,9 (1,62)	-3,9 (1,62)
Median (Min; Max)	-3,9 (-5; -3)	-3,9 (-5; -3)
Woche 144		
n	1	1
Mittelwert (Std)	0,0 (NE)	0,0 (NE)
Median (Min; Max)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
n	1	1
Mittelwert (Std)	-3,0 (NE)	-3,0 (NE)
Median (Min; Max)	-3,0 (-3; -3)	-3,0 (-3; -3)
^a BPI-sf Item 9a–g umfasst die Beeinträchtigung durch Schmerz. Abkürzungen: BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form;		

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Beeinträchtigung durch Schmerz ^a Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar		
Quelle: [22]		

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz mittels BPI-sf, Responderanalyse der Symptomskala Beeinträchtigung durch Schmerz, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 8		
n	48	58
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	13 (16,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	23 (37,1)	27 (33,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	14 (22,6)	18 (22,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	14 (22,6)	22 (27,5)
Woche 16		
n	41	46
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	13 (21,0)	14 (17,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	15 (24,2)	17 (21,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	13 (21,0)	15 (18,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	21 (33,9)	34 (42,5)
Woche 24		
n	36	39
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	17 (27,4)	18 (22,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	14 (22,6)	15 (18,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	5 (8,1)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	26 (41,9)	41 (51,3)
Woche 32		

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
n	26	27
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	10 (16,1)	10 (12,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	11 (17,7)	12 (15,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	36 (58,1)	53 (66,3)
Woche 40		
n	20	21
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	9 (11,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	5 (8,1)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	42 (67,7)	59 (73,8)
Woche 48		
n	18	19
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	8 (12,9)	9 (11,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	44 (71,0)	61 (76,3)
Woche 56		
n	15	16
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	7 (11,3)	8 (10,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	47 (75,8)	64 (80,0)
Woche 64		
n	11	11
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	51 (82,3)	69 (86,3)
Woche 72		
n	8	8
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	54 (87,1)	72 (90,0)
Woche 80		
n	7	7
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0	0
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	55 (88,7)	73 (91,3)
Woche 88		
n	6	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	56 (90,3)	74 (92,5)
Woche 96		
n	5	5
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	57 (91,9)	75 (93,8)
Woche 104		
n	5	5
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	5

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	0.0 (0.00)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0	0.0 (0, 0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	57 (91,9)	5
Woche 112		
n	5	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2.5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3.8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	1 (1,6)	1 (1.3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	56 (90,3)	74 (92.5)
Woche 120		
n	5	5
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2.5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3.8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	57 (91,9)	75 (93.8)
Woche 128		
n	4	4
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2.5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	2 (3,2)	2 (2.5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	58 (93,5)	76 (95.0)
Woche 136		
n	2	2
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2.5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	60 (96,8)	78 (97.5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 144		
n	1	1
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	61 (98,4)	61 (98,4)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -15 % der Skalenspannweite. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um >-15 % – <15 % der Skalenspannweite. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannweite. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. Abkürzungen: BOR = Bestes objektives Ansprechen; BPI-sf = Brief Pain Inventory – Short Form; EoT = Ende der Behandlung; IHC = Immunhistochemie; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; n = Größe der Stichprobe; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Rücklaufquoten zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Rücklaufquoten aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	62 (100)	80 (100)
Ja, n (%)	60 (96,8)	78 (97,5)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 8		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	59 (95,2)	71 (88,8)
Ja, n (%)	53 (85,5)	63 (78,8)
Nein, n (%)	6 (9,7)	8 (10,0)
Woche 16		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	48 (77,4)	53 (66,3)
Ja, n (%)	45 (72,6)	50 (62,5)
Nein, n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Woche 24		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	39 (62,9)	42 (52,5)
Ja, n (%)	39 (62,9) ^b	42 (52,5) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 32		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	32 (51,6)	33 (41,3)
Ja, n (%)	29 (46,8)	30 (37,5)
Nein, n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Woche 40		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	24 (38,7)	25 (31,3)
Ja, n (%)	22 (35,5)	23 (28,8)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 48		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	20 (32,3)	21 (26,3)
Ja, n (%)	19 (30,6)	20 (25,0)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 56		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	18 (29,0)	19 (23,8)
Ja, n (%)	18 (29,0) ^b	19 (23,8) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 64		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	16 (25,8)	16 (20,0)
Ja, n (%)	13 (21,0)	13 (16,3)
Nein, n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Woche 72		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	12 (19,4)	12 (15,0)
Ja, n (%)	12 (19,4) ^b	12 (15,0) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 80		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	12 (19,4)	12 (15,0)
Ja, n (%)	12 (19,4) ^b	12 (15,0) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 88		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	10 (16,1)	10 (12,5)
Ja, n (%)	10 (16,1) ^b	10 (12,5) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 96		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	10 (16,1)	10 (12,5)
Ja, n (%)	8 (12,9)	8 (10,0)
Nein, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Woche 104		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	9 (14,5)	9 (11,3)
Ja, n (%)	8 (12,9)	8 (10,0)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 112		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	8 (12,9)	8 (10,0)
Ja, n (%)	8 (12,9) ^b	8 (10,0) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 120		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	7 (11,3)	7 (8,8)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Fragebogen ausgefüllt	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Ja, n (%)	7 (11,3) ^b	7 (8,8) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 128		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	5 (8,1)	5 (6,3)
Ja, n (%)	5 (8,1) ^b	5 (6,3) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 136		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	3 (4,8)	3 (3,8)
Ja, n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Nein, n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Woche 144		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	2 (3,2)	2 (2,5)
Ja, n (%)	2 (3,2) ^b	2 (2,5) ^b
Nein, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
EoT		
Patienten zur Visite, n (%) ^a	62 (100)	80 (100)
Ja, n (%)	44 (71,0)	57 (71,3)
Nein, n (%)	18 (29,0)	23 (28,8)
^a Angabe in Bezug auf N. ^b Im CSR ist für diesen Wert die Prozentzahl in Bezug auf n angegeben. Hier dargestellt ist die Prozentzahl in Bezug auf N. Abkürzungen: EoT = Ende der Behandlung; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie Quelle: [22]		

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Veränderung zu Baseline aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Baseline		
n	60	78
Mittelwert (Std)	75,2 (18,61)	75,8 (17,49)
Median (Min; Max)	80,0 (30; 100)	80,0 (30; 100)
Woche 8		
n	53	63
Mittelwert (Std)	81,2 (15,81)	79,8 (16,91)
Median (Min; Max)	85,0 (20; 100)	85,0 (20; 100)
n	51	61
Mittelwert (Std)	2,6 (19,43)	0,4 (20,40)
Median (Min; Max)	0,0 (-60; 50)	0,0 (-60; 50)
Woche 16		
n	45	50
Mittelwert (Std)	81,4 (16,11)	81,3 (15,50)
Median (Min; Max)	85,0 (40; 100)	85,0 (40; 100)
n	44	49
Mittelwert (Std)	5,5 (18,06)	5,2 (17,14)
Median (Min; Max)	5,0 (-40; 45)	5,0 (-40; 45)
Woche 24		
n	38	41
Mittelwert (Std)	77,7 (21,57)	78,6 (21,00)
Median (Min; Max)	90,0 (25; 100)	90,0 (25; 100)
n	38	41
Mittelwert (Std)	2,8 (20,88)	3,3 (20,30)
Median (Min; Max)	5,0 (-50; 45)	5,0 (-50; 45)
Woche 32		
n	29	30
Mittelwert (Std)	80,7 (20,04)	81,1 (19,87)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Median (Min; Max)	90,0 (30; 100)	90,0 (30; 100)
n	29	30
Mittelwert (Std)	7,5 (22,63)	8,1 (22,46)
Median (Min; Max)	10,0 (-50; 45)	12,5 (-50; 45)
Woche 40		
n	22	23
Mittelwert (Std)	81,0 (20,36)	81,6 (20,14)
Median (Min; Max)	90,0 (40; 100)	90,0 (40; 100)
n	22	23
Mittelwert (Std)	7,7 (19,63)	8,5 (19,55)
Median (Min; Max)	9,5 (-40; 47)	10,0 (-40; 47)
Woche 48		
n	19	20
Mittelwert (Std)	83,0 (17,67)	83,4 (17,27)
Median (Min; Max)	90,0 (50; 100)	90,0 (50; 100)
n	18	19
Mittelwert (Std)	8,7 (19,46)	9,3 (19,09)
Median (Min; Max)	10,0 (-40; 47)	10,0 (-40; 47)
Woche 56		
n	17	18
Mittelwert (Std)	81,9 (21,78)	82,4 (21,22)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	94,5 (50; 100)
n	16	17
Mittelwert (Std)	6,4 (22,22)	7,2 (21,76)
Median (Min; Max)	7,0 (-40; 49)	10,0 (-40; 49)
Woche 64		
n	13	13
Mittelwert (Std)	81,7 (27,89)	81,7 (27,89)
Median (Min; Max)	95,0 (10; 100)	95,0 (10; 100)
n	12	12
Mittelwert (Std)	3,1 (28,33)	3,1 (28,33)
Median (Min; Max)	7,0 (-55; 48)	7,0 (-55; 48)
Woche 72		
n	11	11

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Mittelwert (Std)	90,8 (14,91)	90,8 (14,91)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	10	10
Mittelwert (Std)	17,9 (15,44)	17,9 (15,44)
Median (Min; Max)	20,0 (-5; 49)	20,0 (-5; 49)
Woche 80		
n	11	11
Mittelwert (Std)	91,5 (15,53)	91,5 (15,53)
Median (Min; Max)	96,0 (50; 100)	96,0 (50; 100)
n	10	10
Mittelwert (Std)	18,1 (13,80)	18,1 (13,80)
Median (Min; Max)	20,0 (0; 46)	20,0 (0; 46)
Woche 88		
n	9	9
Mittelwert (Std)	89,4 (17,58)	89,4 (17,58)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	8	8
Mittelwert (Std)	15,6 (8,21)	15,6 (8,21)
Median (Min; Max)	20,0 (0; 25)	20,0 (0; 25)
Woche 96		
n	7	7
Mittelwert (Std)	90,0 (18,03)	90,0 (18,03)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	6	6
Mittelwert (Std)	16,7 (7,53)	16,7 (7,53)
Median (Min; Max)	20,0 (5; 25)	20,0 (5; 25)
Woche 104		
n	8	8
Mittelwert (Std)	89,4 (17,20)	89,4 (17,20)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	8	8
Mittelwert (Std)	18,1 (7,99)	18,1 (7,99)
Median (Min; Max)	20,0 (5; 30)	20,0 (5; 30)
Woche 112		

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
n	7	7
Mittelwert (Std)	87,9 (18,90)	87,9 (18,90)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	7	7
Mittelwert (Std)	17,9 (7,56)	17,9 (7,56)
Median (Min; Max)	20,0 (5; 25)	20,0 (5; 25)
Woche 120		
n	7	7
Mittelwert (Std)	92,1 (10,75)	92,1 (10,75)
Median (Min; Max)	100,0 (75; 100)	100,0 (75; 100)
n	7	7
Mittelwert (Std)	16,4 (13,14)	16,4 (13,14)
Median (Min; Max)	20,0 (-10; 30)	20,0 (-10; 30)
Woche 128		
n	5	5
Mittelwert (Std)	87,0 (21,10)	87,0 (21,10)
Median (Min; Max)	95,0 (50; 100)	95,0 (50; 100)
n	5	5
Mittelwert (Std)	15,0 (10,00)	15,0 (10,00)
Median (Min; Max)	20,0 (0; 25)	20,0 (0; 25)
Woche 136		
n	2	2
Mittelwert (Std)	80,0 (21,21)	80,0 (21,21)
Median (Min; Max)	80,0 (65; 95)	80,0 (65; 95)
n	2	2
Mittelwert (Std)	20,0 (7,07)	20,0 (7,07)
Median (Min; Max)	20,0 (15; 25)	20,0 (15; 25)
Woche 144		
n	2	2
Mittelwert (Std)	87,5 (10,61)	87,5 (10,61)
Median (Min; Max)	87,5 (80; 95)	87,5 (80; 95)
n	2	2
Mittelwert (Std)	22,5 (10,61)	22,5 (10,61)
Median (Min; Max)	22,5 (15; 30)	22,5 (15; 30)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Gesundheitszustand Veränderung zu Baseline	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Abkürzungen: EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie; N = Gesamtanzahl der Grundgesamtheit; n = Größe der Stichprobe; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Responderanalyse, Stunden aus der Studie HERIZON-BTC-01 zum finalen Datenschnitt (Primäre Analyse, EAS, Kohorte 1 (IHC 3+), ergänzend Kohorte 1)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Woche 8		
n	51	61
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	11 (17,7)	12 (15,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	34 (54,8)	38 (47,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	6 (9,7)	11 (13,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	11 (17,7)	19 (23,8)
Woche 16		
n	44	49
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	12 (19,4)	12 (15,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	28 (45,2)	33 (41,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	18 (29,0)	31 (38,8)
Woche 24		
n	38	41
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	10 (12,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	20 (32,3)	22 (27,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	9 (14,5)	9 (11,3)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	24 (38,7)	39 (48,8)
Woche 32		
n	29	30
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	15 (24,2)	16 (20,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	10 (16,1)	10 (12,5)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	4 (6,5)	4 (5,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	33 (53,2)	50 (62,5)
Woche 40		
n	22	23
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	9 (14,5)	10 (12,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	10 (16,1)	10 (12,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	40 (64,5)	57 (71,3)
Woche 48		
n	18	19
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	8 (10,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	9 (14,5)	9 (11,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	44 (71,0)	61 (76,3)
Woche 56		
n	16	17
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	8 (10,0)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^c , n (%)	46 (74,2)	63 (78,8)
Woche 64		
n	12	12
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten ohne	5 (8,1)	5 (6,3)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Änderung ^c , n (%)		
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	50 (80,6)	68 (85,0)
Woche 72		
n	10	10
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	52 (83,9)	70 (87,5)
Woche 80		
n	10	10
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	3 (4,8)	3 (3,8)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	52 (83,9)	70 (87,5)
Woche 88		
n	8	8
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	54 (87,1)	72 (90,0)
Woche 96		
n	6	6
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	56 (90,3)	74 (92,5)
Woche 104		
n	8	8
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	7 (11,3)	7 (8,8)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	54 (87,1)	72 (90,0)
Woche 112		
n	7	7
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	6 (9,7)	6 (7,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	1 (1,6)	1 (1,3)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	55 (88,7)	73 (91,3)
Woche 120		
n	7	7
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	5 (8,1)	5 (6,3)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	55 (88,7)	73 (91,3)
Woche 128		
n	5	5
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b ,	3 (4,8)	3 (3,8)

Studie HERIZON-BTC-01 Visite Anzahl Patienten	Zanidatamab 20 mg/kg	
	Kohorte 1 (IHC 3+) N=62	Kohorte 1 N=80
n (%)		
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	57 (91,9)	75 (93,8)
Woche 136		
n	2	2
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	60 (96,8)	78 (97,5)
Woche 144		
n	2	
Anzahl Patienten mit Verbesserung ^b , n (%)	2 (3,2)	2 (2,5)
Anzahl Patienten ohne Änderung ^c , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^d , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl Patienten mit fehlenden Angaben / NE ^e , n (%)	60 (96,8)	78 (97,5)
^a Die höchste Stufe wird zusammengefasst, wenn ein Patient mehrere Werte hatte, die mehreren Zeitpunkten der BOR-Antworten entsprechen. ^b Eine Verbesserung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≤ -15 % der Skalenspannweite. ^c Ohne Änderung entspricht einer Erhöhung/Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um >-15 % – <15 % der Skalenspannweite. ^d Eine Verschlechterung entspricht einer Reduktion des Scores zum Auswertungszeitpunkt im Vergleich zu Baseline um ≥ 15 % der Skalenspannweite. ^e NE wegen fehlender Werte zu Baseline, fehlender Visite, Tod oder Studienabbruch. Abkürzungen: BOR = Bestes objektives Ansprechen; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IHC = Immunhistochemie; NE = Nicht auswertbar Quelle: [22]		