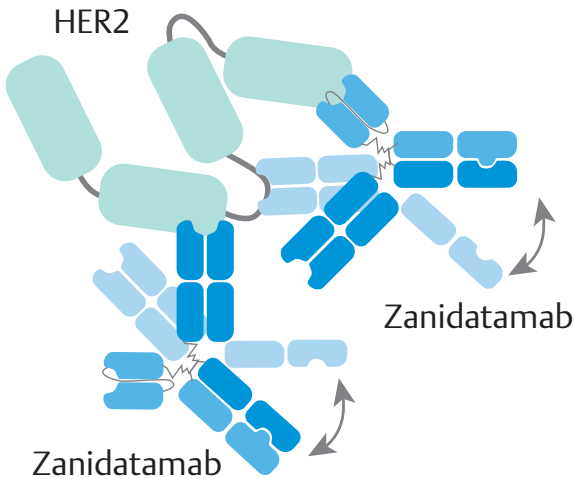


Fakten kompakt Ziihera®

Neue Therapieoption beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positiven (IHC 3+) biliären Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC)



Fakten kompakt Ziihera®

Fakten kompakt Ziihera® ist der Zeitschrift Onkologische Welt beigelegt. März 2026

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der Onkologischen Welt.

Fakten kompakt Ziihera® entstand in Kooperation mit der Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH, Einsteinstrasse 174, 81677 München, customerservices.r3@jazzpharma.com.

Für den Verlag

Dr. Christin Haehnel, Susan Schuchert, E-Mail: Christin.Haehnel@thieme.de

Redaktion

Dr. med. Yuri Sankawa

Vertrieb

Tobias Kienle, E-Mail: Tobias.Kienle@thieme.de

Layout

Medienservice Frauchiger, Kumhausen

Titelbild

Covergestaltung: © Thieme

Bildnachweis Cover: Motiv © Weisser NE et al. Nat Commun 2023; 14: 1394. DOI: 10.1038/s41467-023-37029-3. CC BY 4.0

© 2026. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG

Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart

Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98

www.thieme.com

Umsatzsteuer-ID: DE147638607

Handelsregister: Sitz und Handelsregister Stuttgart, Amtsgericht Stuttgart HRA 3499, Verkehrsnummer 16427

Printed in Germany

AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

Copyright: Fakten kompakt Ziihera® und alle enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Gender-Hinweis: Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.



Klassifikation

Biliäre Karzinome (Biliary Tract Cancer, BTC) umfassen eine heterogene Gruppe von aggressiven, malignen Tumoren, die nach internationaler Nomenklatur auch unter dem Terminus Cholangiokarzinome (cholangiocarcinoma, CCA) zusammengefasst werden. Der Oberbegriff subsummiert intrahepatische (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) und extrahepatische Gallengangkarzinome (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA) sowie Karzinome der Gallenblase (gallbladder cancer, GBC). Zusätzlich lassen sich eCCA nochmals in perihiläre/Klatskin-Tumore (perihilar cholangiocarcinoma, pCCA) sowie distale CCA unterteilen (distal cholangiocarcinoma, dCCA). Karzinome der Ampulla Vateri (ampullary cancer, AC; auch: Papillenkarzinome) repräsentieren eine eigene Entitätsfamilie, wenn auch Überlappungen mit distalen eCCA bestehen [1].

Epidemiologie

In Deutschland treten jährlich rund 8000 Fälle von BTC neu auf. Mit einem Anteil von weniger als 2% der malignen Neoplasien gehören BTC in Deutschland zu den seltenen Krebserkrankungen und sind durch eine sehr ungünstige Prognose gekennzeichnet. Je nach Lokalisation des Tumors erreichen die Betroffenen 5-Jahres-Überlebensraten von 11–22% sowie 10-Jahres-Überlebensraten von 8–18% [1]. Männer und Frauen erkranken ähnlich häufig; knapp die Hälfte aller Fälle betrifft BTC der extrahepatischen Gallengänge. Bei den Gallenblasenkarzinomen sind Frauen allerdings im Vergleich zu Männern häufiger betroffen (26 vs. 12%) [1]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik werden viele Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt, wobei die Überlebensprognose bei fortgeschrittenen BTC nach 5 Jahren lediglich bei etwa 2% liegt und die mediane Gesamtüberlebenszeit mit schätzungsweise 12 Monaten angegeben wird [2, 3].

Weltweit variiert die Inzidenz der BTC je nach Herkunftsregion deutlich, wobei höhere Inzidenzen für CCA im asiatischen Raum sowohl durch genetische als auch Umweltfaktoren (z.B. endemische Trematoden-

Infektionen der Leber) bedingt sein können [4, 5]. Doch auch in westlichen Ländern lässt sich eine zunehmende Inzidenz und Mortalität der iCCA beobachten, möglicherweise teils durch eine verbesserte Klassifizierung bedingt und teils durch veränderte Risiko- bzw. Lebensstilfaktoren, die Leberschäden induzieren können [5]. Die Inzidenz und Mortalität der eCCA scheint dagegen in den meisten Ländern niedriger zu sein bzw. abzunehmen [1, 6].

Pathogenese

Die Pathogenese der BTC ist komplex und multifaktoriell bedingt [1]. Eine ursächliche Beteiligung CCA-assoziiierter Risikofaktoren (z. B. metabolische Faktoren, virale Hepatitiden, Alkohol-/Tabakmissbrauch) lässt sich nur in etwa 20% der Fälle beobachten. Die Heterogenität der CCA erstreckt sich nicht nur auf die anatomische Lokalisation der Tumore, sondern auch auf differente genomische, (epi)genetische und molekulare Profile [7].

Im Hinblick auf molekulare Charakteristika liegen bei schätzungsweise knapp der Hälfte der CCA genetische Alterationen vor. *FGFR2*-Genfusionen und -umlagerungen, *IDH1*-Mutationen, *NRTK*-Fusionen bei iCCA, eine hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität oder defiziente Mismatch-Reparatur (MSI-H/dMMR), eine *BRAF*-V600E-Mutation oder ein positiver *HER2*-Expressionsstatus lassen sich durch zielgerichtete, bereits zugelassene oder noch in klinischer Erprobung befindliche bzw. nur im Off-label-Use erhältliche Therapien adressieren [1, 8]. Sofern nicht schon erfolgt, ist somit bei fortgeschrittener Erkrankung frühzeitig eine molekularpathologische Charakterisierung angezeigt, um mögliche Therapieoptionen für die systemische Behandlung zu ermitteln [1, 9, 10].

Als häufigste genetische Alterationen bei iCCA gelten *IDH1*-Mutationen (13–20%) und *FGFR2*-Genfusionen (etwa 11%). Alterationen beim „human epidermal growth factor receptor type 2“ (*HER2*) wurden v. a. bei Patienten mit eCCA sowie Adenokarzinomen der Gallenblase und der Ampulla Vateri beschrieben [8, 11, 12]. Je nach Definition der *HER2*-Positivität variieren die Daten zum *HER2*-Expressionsstatus.

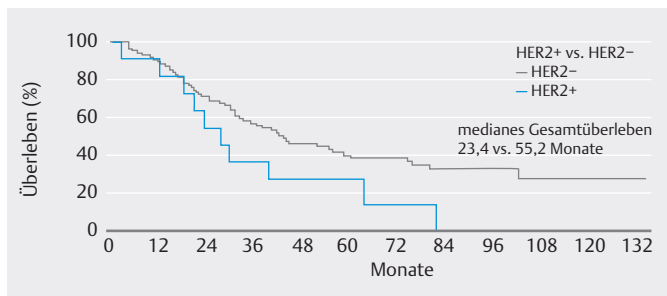
Die *HER2*-Überexpression (~15%) macht BTC zu Kandidaten für einen *HER2*-gerichteten Therapieansatz [13].

Positiver *HER2*-Status mit schlechterem Outcome assoziiert

HER2-Alterationen sind bei anderen Tumorentitäten wie Brust- und Magenkrebs bereits gut beschrieben und wurden beim CCA im Vergleich zu *HER2*-Wildtyp-Tumoren mit einem kürzeren medianen progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) sowie Gesamtüberleben (overall survival, OS) unter einer Erstlinien-Chemotherapie in Verbindung gebracht [11, 12]. So zeigte sich das mediane OS in einer retrospektiven, monozentrischen Studie bei Patienten mit CCA, bei denen eine *HER2*-Überexpression nachgewiesen wurde, trotz radikaler Tumorresektion gegenüber Patienten mit *HER2*-negativen Tumoren halbiert (23,4 vs. 55,2 Monate; $p = 0,068$) (► **Abb. 1**) [14].

Behandlung im fortgeschrittenen Stadium

Eine vollständige chirurgische Resektion (R0-Resektion) stellt die derzeit einzige Therapieoption mit kurativem Potenzial dar [1]. In lokal begrenzten Stadien lassen sich durch eine operative Resektion 5-Jahres-Überlebensraten von 20–50 % erreichen [1]. Insbesondere beim Gallenblasenkarzinom können bei frühzeitiger Resektion sogar 5-Jahres-Überlebensraten von 75 % erreicht werden [9].



► **Abb. 1** Retrospektive Studie ($n = 100$): OS in Abhängigkeit vom *HER2*-Status. Abb. basiert auf Daten aus [14].

Nur eine Minderheit (etwa 25 %) der Patienten mit CCA wird allerdings in einem Stadium vorstellig, in dem eine Resektion noch infrage kommt [7]. Überdies erfahren viele Patienten auch nach erfolgter Tumorresektion ein Rezidiv und bedürfen einer systemischen Therapie im Verlauf [12].

Die systemische Therapie wird in palliativer Intention durchgeführt und ist bei metastasierter Erkrankung, im Rezidiv oder bei funktioneller Inoperabilität indiziert. Die systemische Standard-Erstlinientherapie besteht aus der kombinierten systemischen Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (Gem-Cis) sowie einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (Durvalumab oder Pembrolizumab) [1]. Die Patienten konnten bei kombinierter Immunchemotherapie mit Durvalumab ein medianes OS von 12,8 Monaten und mit Pembrolizumab 12,7 Monate erreichen [15, 16]. Nur etwa 25 % der Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, können die Behandlung nach Tumorprogression mit einer Zweitlinientherapie fortsetzen [17]. Für Patienten, bei denen sich keine therapeutisch adressierbaren genetischen Alterationen des Tumors nachweisen lassen, kommt das FOLFOX-Regime als Standard-Zweitlinienregime infrage. Der Überlebensvorteil unter der Kombination aus Oxaliplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) ist im Vergleich zu best-supportive-care allerdings klein (OS: 6,2 vs. 5,3 Monate) und die Ansprechrate mit 5 % sehr niedrig [18]. Nach Versagen der Erstlinientherapie ist die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenen BTC somit häufig sehr ungünstig [12]. Die ESMO-Leitlinien empfehlen nach Progression unter einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer therapierbaren genetischen Alteration eine zielgerichtete, präzisionsonkologische Therapie in Zweitlinie [10].

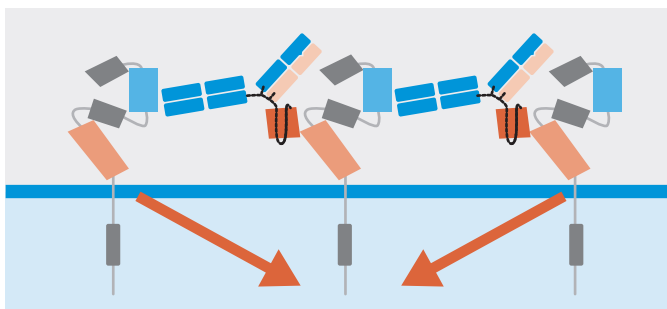
Innovativer Wirkmechanismus

Zanidatamab (Ziihera®) ist ein dualer, *HER2*-gerichteter bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig an die extrazellulären Domänen 2 und 4 auf separaten, einander nicht überlappenden Monomeren des *HER2*-Moleküls bindet (Bindung in *trans*) [19, 20].

In vitro lässt sich die Bildung von *HER2*-Antikörper-Clustern beobachten, die die Antitumorwirkung und Immunaktivierung ermöglichen (► **Abb. 2**) [20].

Multiple Wirkmechanismen

Die Bindung von Zanidatamab an *HER2* führt zu einer Internalisierung, die zum Rezeptor-Abbau auf der Zelloberfläche führt [19, 20]. Zanidatamab vermittelt über multiple Wirkmechanismen antitumorale Effekte in *HER2*-exprimierenden Tumoren [19]. Sie umfassen die Induktion einer komplementabhängigen Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC), einer antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) sowie einer antikörperabhängigen zellulären Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular



► **Abb. 2** Bindung von 2 *HER2*-Epitopen induziert die Bildung von vernetzten *HER2*-Antikörper-Clustern.

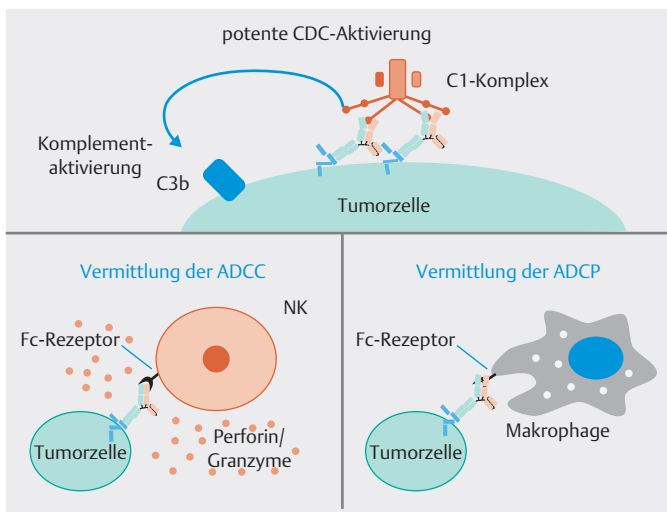
Quelle: Weisser NE et al. Nat Commun 2023; 14: 1394. DOI: 10.1038/s41467-023-37029-3. CC BY 4.0

Phagocytosis, ADCP). Diese Mechanismen führen zu einer Hemmung des Tumorwachstums und zum Absterben der Tumorzellen (►Abb. 3) [19, 20].

Anwendungsgebiet

Zanidatamab ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *HER2*-positiven (IHC 3+) BTC indiziert, die zuvor mit mind. einer systemischen Therapie behandelt wurden [19].

Patienten, die mit Zanidatamab gegen BTC behandelt werden, müssen einen dokumentierten *HER2*-positiven Tumorstatus aufweisen, der einen IHC-(Immunhistochemie-)Wert von 3+ aufweist, ermittelt mit einem gemäß dem entsprechenden Verwendungszweck CE-gekennzeichneten



► **Abb. 3** Zanidatamab: Multiple Wirkmechanismen (►Abb. 2).

ADCC: antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, ADCP: antikörperabhängige zelluläre Phagozytose. CDC: komplementabhängige Zytotoxizität. NK: natürliche Killerzelle
Quelle: Weisser NE et al. Nat Commun 2023; 14: 1394. DOI: 10.1038/s41467-023-37029-3. CC BY 4.0

In-vitro-Diagnostikum (IVD). Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden [19].

Zanidatamab wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen, d. h. es werden weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet [19].

Zanidatamab ist der 1. und einzige zugelassene duale, *HER2*-gerichtete bispezifische Antikörper zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *HER2*-positiven (IHC 3+) BTC und stellt eine Chemotherapie-freie Behandlungsoption in der Zweitlinien-Therapie des BTC dar.

Im Interims-Update der ESMO-Leitlinie (European Society of Medical Oncology) zum Management des BTC wurde Zanidatamab bereits für Patienten mit vorbehandelter *HER2*-positiver Erkrankung empfohlen (Evidenzlevel [III, A]) [10].

Überzeugende Wirksamkeit

Zulassungsrelevante Studie

Die Zulassung von Zanidatamab beruht auf den positiven Ergebnissen der Phase-IIb-Studie HERIZON-BTC-01 (NCT04466891), die den bispezifischen Antikörper bei insgesamt 80 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC evaluiert hat, die zuvor mind. eine systemische Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten hatten und deren Tumor eine *HER2*-Amplifikation aufwies (ISH-positiv) [21, 22]. Die HERIZON-BTC-01-Studie ist gleichzeitig auch die bislang größte verfügbare klinische Phase-IIb-Studie, die bei Patienten mit *HER2*-positivem BTC durchgeführt wurde [22].

Studiendesign

Die HERIZON-BTC-01-Studie war eine globale, multizentrische, offene und einarmige Phase-IIb-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre ($n = 87$) mit pathologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC, die mind. eine vorherige Gemcitabin-haltige, systemische Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten hatten und bei denen nach der letzten vorherigen Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie aufgetreten war und deren Tumor eine mittels ISH bestimmte *HER2*-Amplifikation aufwies. Diese Patienten wurden anschließend prospektiv anhand IHC stratifiziert (IHC 2+ oder 3+ [Kohorte 1, *HER2*-positiv] und 0 oder 1+ [Kohorte 2]) in Kohorten eingeteilt.

Die Patienten mussten mind. eine messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) bei einem ECOG-Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1 aufweisen und durften zuvor keine *HER2*-gerichtete Therapie erhalten haben [22].

Die Behandlung mit Zanidatamab intravenös (i. v.) erfolgte alle 2 Wochen in einer Dosis von 20 mg/kg. Zanidatamab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität verabreicht (► **Abb. 4**).

Als primärer Endpunkt der Studie diente die bestätigte objektive Ansprechrates (confirmed Objective Response Rate, cORR), beurteilt durch eine unabhängige zentrale Überprüfung (Independent Central Review, ICR) gemäß RECIST-v1.1-Kriterien [22].

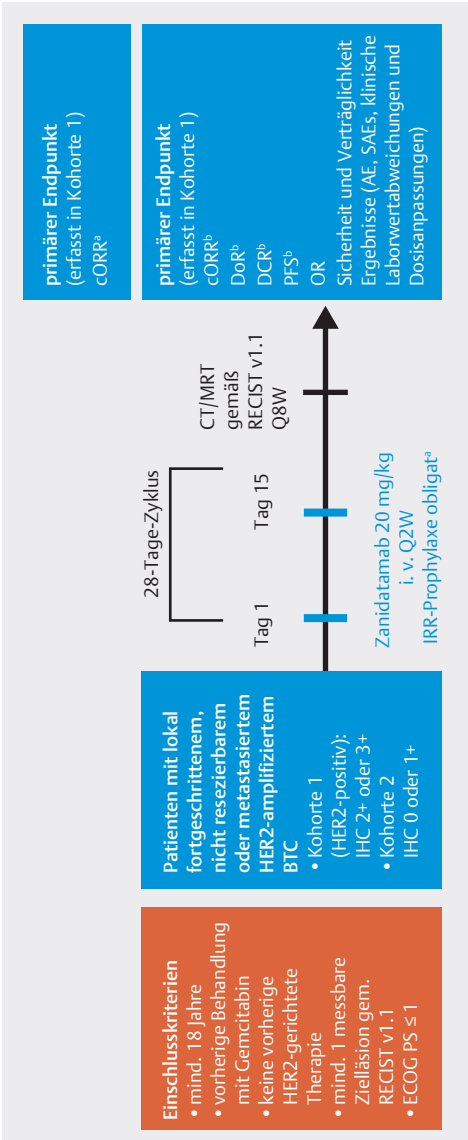
Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten

- die ICR-bestimmte Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR),
- das ICR-bestimmte PFS,
- das OS sowie
- die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse (adverse events, AE).

Baseline-Charakteristika

Die Teilnehmer der für die Zulassung relevanten Subgruppe der Kohorte 1 mit einem IHC-Wert von 3+ (n=62/80) wiesen bei Baseline ein medianes Alter von 64 Jahren (Spanne: 38–79 Jahre) und einen ECOG-Performance-Status von 0 (32,3%) oder 1 (67,7%) auf. Über die Hälfte der Patienten (55,8%) war weiblich; ein Anteil von 61% war asiatischer und 31% kaukasischer Ethnie. Die Tumorsubtypen verteilten sich hinsichtlich ihrer Häufigkeit wie folgt: 53,2% der Patienten litten an einem Gallenblasenkarzinom, während 27,4% an einem iCCA und 19,4% an einem eCCA erkrankt waren.

Bei 40,3% der Patienten waren bereits mind. 2 Vortherapien für metastasierende oder lokal fortgeschrittene BTC durchgeführt worden [22, 23]. Zu den am häufigsten verabreichten systemischen Vortherapien gehörten neben Gemcitabin plus Cisplatin (75,8%), Oxaliplatin (16,0%), eine Fluoropyrimidin-haltige Therapie (32,3%) und Immuncheckpoint-Inhibitoren wie ein PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (25,8%) (► **Tab. 1**) [22, 23].



► **Abb. 4** Studiendesign der zulassungsrelevanten HERIZON-BTC-01-Studie. Abb. basiert auf Daten aus [21, 22].

^aDie IRR-prophylaktische Behandlung umfasste Kortikosteroide (Hydrokortison 100 mg i. v. oder Dexamethason 10 mg i. v.), Antihistaminika (Diphenhydramin 50 mg oral oder i. v.) und Paracetamol (650–1000 mg oral). ^b Gemäß ICR.

AE: unerwünschtes Ereignis; BTC: Gallengangskarzinom; cORR: bestätigte objektive Ansprechraten; CT: Computertomografie; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Ansprechdauer; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICR: unabhängige zentrale Begutachtung; IHC: Immunhistochemie; IRR: infusionsbedingte Reaktion; i. v.: intravenös; MRT: Magnetresonanztomografie; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; Q2W: alle 2 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

► **Tab. 1** HERIZON-BTC-01-Studie: Baseline-Charakteristika. Tab. basiert auf Daten aus [22, 23].

Charakteristika	IHC 3+ (n=62)
medianes Alter/Jahre (Spanne)	64 (38,0–79,0)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	28 (45,2)
männlich	34 (54,8)
Ethnie, n (%)	
Asiaten	38 (61,3)
Kaukasier	19 (30,6)
andere	5 (8,1)
ECOG PS, n (%)	
0	20 (32,3)
1	42 (67,7)
BTC-Subtyp, n (%)	
Gallenblasenkarzinom	33 (53,2)
iCCA	17 (27,4)
eCCA	12 (19,4)
AJCC Tumorstadium, n (%)	
III	8 (12,9)
IV	54 (87,1)
Summe der Tumordurchmesser bei Zielläsionen, median (IQR)	69,0 (44,0–107,0)
Anzahl der Vortherapien, median (IQR)	1,0 (1,0–2,0)
≥ 2 Vortherapien, n (%)	25 (40,3%)
erhaltene Regimes	
Gemcitabin-basiert	62 (100)
Gemcitabin + Cisplatin†	47 (75,8)
Gemcitabin + Oxaliplatin†	10 (16,0)
anderes Gemcitabin†	1 (1,6)

► **Tab. 1** HERIZON-BTC-01-Studie: Baseline-Charakteristika. Tab. basiert auf Daten aus [22, 23].

Charakteristika	IHC 3+ (n=62)
Gemcitabin Monotherapie†	3 (4,8)
Fluoropyrimidin-basiert†	20 (32,3)
PD-1/PD-L1-Inhibitor†	16 (25,8)
Gemcitabin + Fluoropyrimidin†	5 (8,1)

* 41,3% (n=33) der Patienten in Kohorte 1 und 40,3% (n=25) der Patienten in der IHC 3+-Subgruppe hatten vor der Behandlung mit Zanidatamab ≥ 2 Vortherapien erhalten.

† Patienten wurden pro erhaltenem Therapieschema max. 1-mal gezählt und konnten mehreren Kategorien zugeordnet sein. Patienten konnten mehr als eine systemische Vortherapie erhalten haben

BTC: Gallengangskarzinom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HER2+: human epidermal growth factor receptor 2 positive; IHC: Immunhistochemie; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed death-ligand 1

Wirksamkeitsergebnisse

Hohes und anhaltendes Ansprechen

Im Ergebnis erreichten die Patienten unter der Behandlung mit Zanidatamab eine cORR (primärer Endpunkt) von 51,6% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 38,6–64,5; n=32/62).

Die mediane DoR betrug 14,9 (Spanne: 7,4–24,0) Monate (► **Tab. 2**) [22].

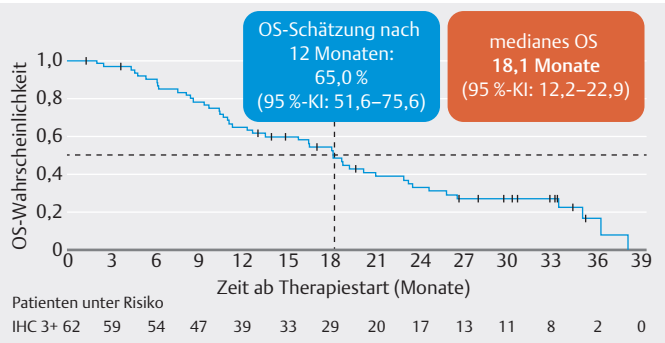
Vielversprechendes Gesamtüberleben

Weiterhin ergab die vorab geplante Analyse der Patientenpopulation mit HER2-positiv getestetem BTC (IHC 3+, n=62) unter Zanidatamab ein medianes OS von 18,1 Monaten (95%-KI: 12,2–22,9) bei einer medianen Dauer der Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten [19]. Die geschätzte mediane OS-Rate betrug 65,0% (95%-KI: 51,6–75,6) nach einem Jahr (► **Abb. 5**).

► **Tab. 2** HERIZON-BTC-01-Studie: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Zanidatamab [22].

Wirksamkeitsparameter*	n=62
bestätigte objektive Ansprechrates (confirmed Objective Response Rate, cORR)	
n (%) (95 %-KI)	32 (51,6) (38,6–64,5)
vollständiges Ansprechen, n (%)	3 (4,8)
partiellies Ansprechen, n (%)	29 (46,8)
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR)	n=32
Median†, Monate (95 %-KI)	14,9 (7,4–24,0)

* beurteilt durch eine unabhängige zentrale Überprüfung
† basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung
LPLV: letzter Besuch des letzten Patienten (Last Patient Last Visit) 11. Juli 2024

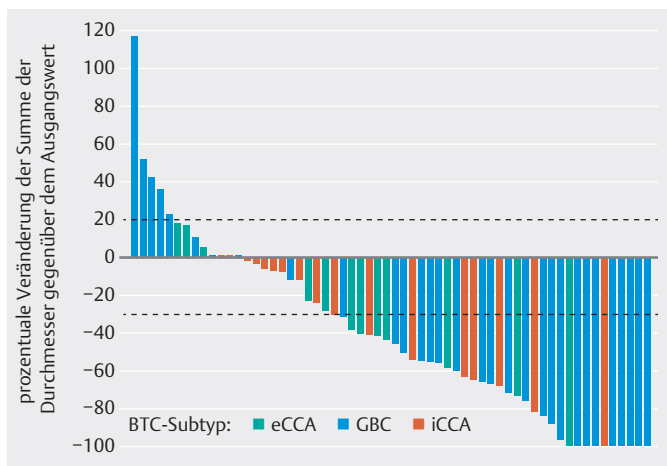


► **Abb. 5** Finale Analyse der HERIZON-BTC-01-Studie (vorab geplante ICR-Subgruppenanalyse von Patienten mit *HER2+* (IHC 3+) BTC (n = 62): Medianaes OS unter Zanidatamab. Abb. basiert auf Daten aus [22].

Das medianaes PFS lag bei 7,2 (Spanne: 5,4–9,4) Monaten und die medianaes Therapiedauer umfasste zum Zeitpunkt der finalen Auswertung 5,5 (Spanne: 0,5–35,4) Monate. Ein Anteil von 42,5 % der Patienten (n = 37) konnte einer Drittlinientherapie zugeführt werden [22, 23].

► **Abb. 6** zeigt den Rückgang der Tumordurchmesser bei den Zielläsionen in Summe: Wie aus den gestrichelten Markierungen (Zunahme um 20% bzw. Abnahme um 30%) ersichtlich ist, ließ sich bei der Mehrheit der Zielläsionen eine Stabilisierung bzw. Verkleinerung der Tumorgroße um mind. 30% feststellen [22, 23].

Es wurden nur Patienten mit nachgewiesener IHC3+ Erkrankung zu Studienbeginn und mind. einer Nachuntersuchung eingeschlossen. Die gestrichelten Linien zeigen eine Zunahme von 20% bzw. eine Abnahme von 30% der Summe der Zieltumordurchmesser an.



► **Abb. 6** HERIZON-BTC-01-Studie (vorab geplante ICR-Analyse von IHC 3+ Respondern*): Verkleinerung der Zielläsionen unter Zanidatamab beim *HER2+* BTC (IHC 3+). Abb. basiert auf Daten aus [22, 23].

*OS ist ein sekundärer Endpunkt einer einarmigen Studie [21, 22]. Schätzungen basieren auf der Kaplan-Meier-Methode; mediane OS-Konfidenzintervalle basieren auf der Brookmeyer-Crowley-Methode mit Log-Log-Transformation.

Handhabbares Sicherheitsprofil

Gemäß der Auswertung von Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit Zanidatamab in der Studiengesamtkohorte (n = 87) erfuhren 72,4% der Patienten therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (treatment-related adverse events, TRAEs). Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Grade) waren Diarrhö (36,8%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (33,3%) und eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (10,3%) [22]. Eine TRAE Grad 4 wurde nur in einem Fall beobachtet (erhöhte Aspartataminotransferase). 17 Patienten (19,5%) wiesen Grad 3 TRAE auf; Todesfälle gab es keine [22, 23].

In nur 2,3% (n=2) der TRAE wurde ein Therapieabbruch erforderlich: Ein Therapieabbruch erfolgte aufgrund einer Pneumonitis, ein zweiter aufgrund einer verminderten Ejektionsfraktion (► **Tab. 3**).

► **Tab. 3** Sicherheit von Zanidatamab im Überblick: Gesamtpopulation der HERIZON-BTC-01-Studie [22, 23].

	alle Patienten (Kohorten 1 + 2; n = 87)				
	Grad 1–2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	alle Grade
TEAE, n (%)	28 (32,2)	47 (54,0)	5 (5,7)	4 (4,6)	84 (96,6)
TRAEs, n (%)	45 (51,7)	17 (19,5)	1 (1,1)	0	63 (72,4)
TRAEs, die zum Therapieabbruch führten, n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0	2 (2,3)
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion ^a	1 (1,1)	0	0	0	1 (1,1)
Pneumonitis ^b	0	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)

► **Tab. 3** Sicherheit von Zanidatamab im Überblick: Gesamtpopulation der HERIZON-BTC-01-Studie [22, 23].

	alle Patienten (Kohorten 1 + 2; n = 87)				
	Grad 1–2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	alle Grade
TRAEs, die zur Dosisreduktion führten, n (%)	1 (1,1)	2 (2,3)	0	0	3 (3,4)
Diarrhö	0	2 (2,3)	0	0	2 (2,3)
Übelkeit	0	1	0	0	1 (1,1)
Gewichtsabnahme	1 (1,1)	0	0	0	1 (1,1)
Die häufigsten TRAE^c, n (%)					
Diarrhö	28 (32,2)	4 (4,6)	0	0	32 (36,8)
Infusionsreaktion	28 (32,2)	1 (1,1)	0	0	29 (33,3)
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion	6 (6,9)	3 (3,4)	0	0	9 (10,3)
Übelkeit	7 (8,0)	1 (1,1)	0	0	8 (9,2)
ALT erhöht	5 (5,7)	1 (1,1)	0	0	6 (6,9)
AST erhöht	4 (4,6)	1 (1,1)	1 (1,1)	0	6 (6,9)
Erbrechen	6 (6,9)	0	0	0	6 (6,9)
Fatigue	5 (5,7)	0	0	0	5 (5,7)
Therapiebezogene AESI, n(%)					
Infusionsbedingte Reaktion	28 (32,2)	1 (1,1)	0	0	29 (33,3)

► **Tab. 3** Sicherheit von Zanidatamab im Überblick: Gesamtpopulation der HERIZON-BTC-01-Studie [22, 23].

	alle Patienten (Kohorten 1 + 2; n = 87)				
	Grad 1–2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	alle Grade
Bestätigte kardiale Ereignisse	1 (1,1)	3 (3,4)	0	0	4 (4,6)
Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten	0	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)

a Verminderte Ejektionsfraktion Grad 1/2 in Kohorte 1.

b Pneumonitis Grad 3 in Kohorte 1.

c Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, die bei $\geq 5\%$ aller Patienten oder bei > 1 Patienten auftraten.

AE, unerwünschtes Ereignis; AESI, unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; Med-DRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; TRAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

Damit ergaben sich auch im Rahmen der aktuellen Langzeitanalyse der HERIZON-BTC-01-Studie keine neuen Sicherheitssignale [22, 23].

Real-World-Studie bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab

Inzwischen liegen auch publizierte Daten einer multizentrischen, retrospektiven Real-World-Studie vor, in der die meisten der bereits im Rahmen des französischen Compassionate-Use-Programms mit Zanidatamab behandelten Patienten mit metastasiertem BTC berücksichtigt wurden [24].

Die Studie repräsentiert die 1. Patientenkohorte, die die Wirksamkeit von Zanidatamab bei metastasiertem BTC in einer europäischen Patientenpopulation bestätigt [24].

Insgesamt wurden an 5 Zentren 20 Patienten mit metastasiertem BTC in die Studie eingeschlossen, die mind. 1 Dosis Zanidatamab unter Real-World-Bedingungen erhalten hatten. Die Patienten wiesen bei Dia-

gnose ein medianes Alter von 61,5 Jahren auf, jeweils die Hälfte war weiblich bzw. männlich (n = 10).

Nach einem medianen Follow-up von 8,5 Monaten (95 %-KI: 3,3–11,8) betrug das mediane PFS 6,7 (95 %-KI: 1,3–11,8) Monate. Die geschätzte OS-Rate nach 1 Jahr lag bei 79,1 % (95 %-KI: 53,2–91,6 %), nach 2 Jahren bei 73 % (95 %-KI: 46,5–87,9 %). Ein bestätigtes partielles Ansprechen zeigten 8 (40 %) Patienten sowie 25 % eine stabile Erkrankung (n = 5). Bei einem IHC-Wert von 3+ erreichten HER2-positiv getestete Patienten ein signifikant besseres PFS (medianes PFS von 8 vs. 1,4 Monaten; p = 0,02) als mit IHC2+ [24].

Nur 3 Patienten (15 %) zeigten während der ersten Verabreichung eine Infusionsreaktion (Grad 2, günstiger Verlauf). Nach dem 1. Zyklus wurden keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Alle Patienten erhielten prophylaktisch Steroide und ein Antihistaminikum. Es traten keine kardialen Nebenwirkungen auf, als häufigste Nebenwirkung (n = 8; 40 %) wurden Diarrhöen berichtet (Grad 1–2). Es wurden keine behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4 beobachtet. Eine Dosisanpassung wurde nur in 1 Fall (n = 1) aufgrund einer Diarrhö (Grad 2) erforderlich [24].

Fazit

- In der finalen Analyse der HERIZON-BTC-01-Studie zeigte die Behandlung mit Zanidatamab ein klinisch bedeutsames und anhaltendes Therapieansprechen bei Patienten mit HER2+ IHC 3+ BTC – mit einer bestätigten objektiven Ansprechrate von 51,6 % und einer medianen Ansprechdauer von 14,9 Monaten.
- Das mediane Gesamtüberleben von 18,1 Monaten bei Patienten mit HER2+ IHC 3+ BTC ist bemerkenswert.
- Die Sicherheit von Zanidatamab erwies sich auch im längerfristigen Profil als günstig.
- In einer 1. Real-World-Analyse zeigte sich die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab auch in einer europäischen BTC-Population und im klinischen Alltagssetting bestätigt.

Anwendung in der Praxis

Anwendung [19]

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 [19].

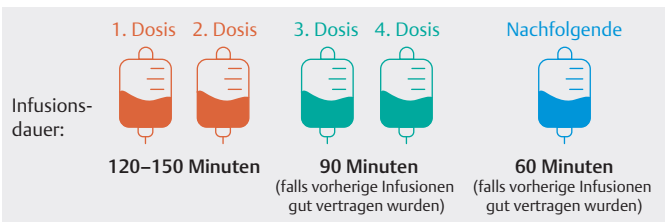
Empfohlene Infusionsdauer

Bei guter Verträglichkeit wird eine Reduzierung der Infusionsdauer auf 60 Minuten empfohlen (► **Abb. 7**).

Empfohlene Dosisanpassungen

Die Funktion des linken Ventrikels muss zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden [19].

Die Behandlung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion kann eine schrittweise Reduzierung der Infusionsrate, eine Unterbrechung der Infusion oder ein Absetzen der Behandlung erfordern [19]. Bei linksventrikulärer Funktionsstörung, infusionsbedingten Reaktionen und bei Auftreten einer Pneumonitis werden Dosisanpassungen empfohlen



► **Abb. 7** Empfohlene Infusionsdauer [19].

Quelle: Jazz Pharmaceuticals, München

(► **Tab. 4**, ► **Tab. 5**, ► **Tab. 6**). Die Behandlung einer Pneumonitis kann ein Absetzen der Therapie mit Zanidatamab erfordern [19].

Wenn ein Patient eine Dosis Zanidatamab versäumt, sollte diese geplante Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Der Verabreichungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 2 Wochen eingehalten wird.

► **Tab. 4** Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung [19].

Schweregrad	Behandlungsanpassung
absolute Abnahme der LVEF um > 16 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung	• Unterbrechung der Behandlung für mind. 4 Wochen. • Wiederholung der LVEF-Beurteilung innerhalb von 4 Wochen.
LVEF-Wert unter 50 % und absolute Abnahme von > 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor der Behandlung	• Wiederaufnahme der Behandlung innerhalb von 4–8 Wochen, wenn die LVEF wieder normale Werte erreicht und die absolute Abnahme < 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert beträgt. • Dauerhafter Abbruch der Behandlung, wenn sich die LVEF nicht mind. um 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert erholt hat.

► **Tab. 5** Anpassungen von Dosis und Infusionsdauer bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion [19].

Schweregrad	Behandlungsanpassung
leicht (Grad 1)	• Die Infusionsrate um 50 % reduzieren. • Nachfolgende Infusionen sollten mit dieser reduzierten Rate beginnen. • Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.
mittelschwer (Grad 2)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Mit geeigneter Therapie behandeln. • Die Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. • Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.
schwer (Grad 3)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Die Infusion bei der nächsten geplanten Dosis mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. • Bei wiederkehrenden Symptomen des Grades 3 dauerhaft absetzen.
lebensbedrohlich (Grad 4)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Dauerhaft absetzen.

► **Tab. 6** Dosisanpassungen bei Pneumonitis [19].

Schweregrad	Behandlungsanpassung
bestätigter Grad ≥ 2	• Dauerhaft absetzen.

Besondere Patientengruppen

- Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 30–89 ml/min unter Verwendung des CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] ist keine Dosisanpassung erforderlich [19].
- Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq$ oberer Normwert [upper limit of normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin zwischen 1- und 1,5-mal ULN und beliebige AST) sind keine Dosisanpassungen erforderlich [19].
- Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich [19].

Literatur

- [1] Onkopedia-Leitlinie „Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase“. C22.1, C23, C24. Zugriff am 08.01.2026 unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>
- [2] Tariq NU et al. Cancer Manag Res 2019; 11: 2623–2642
- [3] Hunter LA et al. Cancers (Basel) 2021; 13: 5074
- [4] Hundal R et al. Clin Epidemiol 2014; 6: 99–109
- [5] Rimassa L et al. Lancet Reg Health Eur 2025; 50: 101171
- [6] Qurashi M et al. Eur J Surg Oncol 2025; 51: 107064
- [7] Banales JM et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17: 557–588
- [8] Macarulla T et al. Oncol Ther 2025; 2025 Oct 8. DOI: 10.1007/s40487-025-00370-2
- [9] S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Version 5.2 – Juni 2025; AWMF-Registernr.: 032-053OL
- [10] Vogel A et al. ESMO Open 2025; 10: 104003
- [11] Theocharopoulos C et al. Crit Rev Oncol Hematol 2025; 208: 104655
- [12] Kehrmann L et al. ESMO Open 2024; 9: 103706
- [13] Rogers JE et al. Cancers 2023; 15: 5180
- [14] Vivaldi C et al. Oncologist 2020; 25: 886–893
- [15] Oh DY et al. NEJM Evidence 2022; 1: DOI: 10.1056/EVIDoa2200015
- [16] Kelley RK et al. Lancet 2023; 401: 1853–1865
- [17] Khankel ZS et al. Future Oncol 2022; 18: 2321–2328
- [18] Lamarca A et al. Lancet Oncol 2021; 22: 690–701
- [19] Fachinformation Ziihera®; Stand: Juni 2025
- [20] Weisser NE et al. Nat Commun 2023; 14: 1394
- [21] Harding JJ et al. Lancet Oncol 2023; 24: 772–782
- [22] Pant S et al. JAMA Oncol 2025; 20: e254736
- [23] Pant S et al. ASCO 2024. Poster #4091
- [24] Smolenschi C et al. Eur J Cancer 2025; 222: 115432

Pflichttext

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem zu melden. Zusätzlich sollten Nebenwirkungen per E-Mail an AREporting@jazzpharma.com oder per Fax unter +44 (0) 1865 598765 gemeldet werden.

Ziihera® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Zanidatamab.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 300 mg Zanidatamab. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 50 mg/ml Zanidatamab. Liste der sonstigen Bestandteile: Polysorbat 20 (E432), Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure (E363), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, *HER2*(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD07. Anwendungsgebiete: Ziihera® als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *HER2*-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mind. einer systemischen Therapie behandelt wurden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nebenwirkungen: *Sehr häufig*: Anämie, Appetit vermindert, Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Ausschlag, Ermüdung/Fatigue, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. *Häufig*: Auswurf fraktion verkleinert. *Gelegentlich*: Pneumonitis. Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben: Siehe Fachinformation.

Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung): Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, Irland. Stand der Information: Juni 2025.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, dürfen die Lesenden zwar darauf vertrauen, dass Autor*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung dieses Werkes entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist gehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Werk abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihnen etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Werk berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jeder Person benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

DE-ZAN-2600002

12653

Copyright Georg Thieme Verlag KG 2026