

1. TÍTULO: Zanidatamab en tumores de vía biliar avanzado refractario a quimioterapia y con HER-2 amplificado (3+)

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Zanidatamab (Ziihera) es un anticuerpo biespecífico anti-HER2 que se une simultáneamente a dos epítomos distintos del receptor, induciendo internalización, degradación y activación de citotoxicidad mediada por complemento y células inmunes.

En tumores de la vía biliar (BTC), la amplificación o sobreexpresión de HER2 se observa en torno a un 20% de los BTC, sobre todo en tumores extrahepáticos (colangiocarcinoma extrahepático y tumores de vesícula biliar).

Tras los datos prometedores del ensayo clínico fase I, el ensayo fase IIb HERIZON-BTC-01 incluyó 80 pacientes con BTC HER2 positivo pretratados con quimioterapia basado en gemcitabina. En la población HER-2 positiva con 3+ por inmunohistoquímica, se reportó una tasa de respuesta de 51.6%, mediana de duración de la respuesta de 14.9 meses, mediana de supervivencia libre de progresión de 7.2 meses (95% CI 5.4- 9.4) y mediana de supervivencia global de 18.1 meses (95% CI 12.2-23.2).

Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea y reacciones infusionales, en su mayoría de bajo grado y manejables; se han descrito casos de reducción de fracción de eyección cardíaca, por lo que el seguimiento de la función cardíaca es uno de los puntos importantes durante su uso.

Estos resultados posicionan a zanidatamab como una terapia dirigida eficaz y segura para BTC HER2+ que hayan fracasado a una quimioterapia previa, cubriendo una necesidad clínica crítica sin otras opciones aprobadas en el momento actual. Este fármaco está en el momento actual aprobado por la EMA en esta indicación (en concreto para tumores con sobreexpresión de HER2 3+; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziihera>), con un MCBS score de ESMO de 3 (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=478>).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME - 16 Septiembre 2025

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vía biliar (BTC) comprende un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas con un pronóstico pobre (1). Aunque en conjunto representan menos del 1% de todos los tumores sólidos en adultos, su incidencia está aumentando en varias regiones del mundo, particularmente en Asia y América Latina. Se trata de enfermedades de mal

pronóstico, ya que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados.

El estándar de tratamiento en primera línea para BTC avanzado es la combinación de cisplatino y gemcitabina, a la que recientemente se ha sumado la inmunoterapia (durvalumab o pembrolizumab) (2,3). Con este esquema, la mediana de supervivencia global se sitúa entre 12 y 14 meses. Tras progresión, las opciones son escasas. El régimen FOLFOX en segunda línea, evaluado en el ensayo ABC-06, ha mostrado un beneficio muy limitado, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4 meses y mediana de supervivencia global de 6.2 meses; se reportó también una baja tasa de respuestas parciales (5%) (4). Otras opciones incluyen la quimioterapia basada en irinotecan y 5-fluorouracilo (5).

La incorporación de la medicina de precisión ha permitido identificar subgrupos moleculares en BTC que son candidatos a terapias dirigidas, como las alteraciones en FGFR2, IDH1, BRAF o la inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (1). Dentro de estos biomarcadores, HER2 ha emergido como una diana relevante. La amplificación o sobreexpresión de HER2 se ha descrito hasta en un 31% de GBC, en un 17-19% de eCCA y en un 4-5% de iCCA.

Zanidatamab (Ziihera) es un anticuerpo biespecífico que reconoce simultáneamente dos epítomos distintos de HER2 (ECD2 y ECD4), lo que potencia la inhibición de la señalización tumoral, favorece la internalización y degradación del receptor y activa mecanismos inmunitarios como la citotoxicidad mediada por complemento (6).

Este fármaco no se encuentra aprobado en otras indicaciones, y en BTC representa una opción terapéutica para un escenario de gran necesidad.

5. EFICACIA

El desarrollo del zanidatamab en esta indicación se basa en dos ensayos clínicos.

Los primeros datos clínicos provinieron del estudio basket fase 1 (7). Este estudio incluyó 22 pacientes con BTC refractarios a tratamiento y HER-2 sobreexpresado (8 y 14 pacientes con HER-2 2+ y 3+, respectivamente). En este estudio, el zanidatamab mostró una tasa de respuesta objetiva del 38% en tumores HER2+ (mediana de duración de la respuesta de 8.5 meses), con una tasa de control de la enfermedad de 62%. La dosis recomendada fue de 20 mg/kg cada 2 semanas, en infusión intravenosa.

Estos resultados preliminares sustentaron el diseño del ensayo fase 2b HERIZON-BTC-01 (8), centrado mayoritariamente en BTC HER2 positivo (se incluyó una cohorte de pacientes con HER-2 1+ o HER-2 0 de los cuales no vamos a reportar datos en este informe). Este estudio de fase 2b, abierto y multicéntrico, incluyó 80 pacientes con BTC HER2 amplificado o sobreexpresado, previamente tratados con al menos una línea de quimioterapia basada en gemcitabina. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva confirmada, evaluada por un comité independiente de revisión central. Los resultados mostraron una tasa de respuesta del 41.3% (IC 95% 30.4–52.8), incluyendo una respuesta completa y 32 respuestas parciales. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1.8 meses. La mediana de duración de la respuesta fue de 12.9 meses.

En una publicación posterior, se presentaron los datos con mayor seguimiento, y se analizaron tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global. El estudio reportó una mediana de supervivencia libre de progresión de 5.5 meses y la mediana de supervivencia global de 15.5 meses, respectivamente (9). En este estudio se reporta también una mediana de duración de la respuesta de 14.9 meses.

De los 80 pacientes incluidos en el ensayo en la cohorte de HER-2 2+/3+ un total de 62 pacientes (77.5%) eran HER-2 3+. Los resultados de actividad en esta población se reportaron en 2024, demostrando una tasa de respuesta de 51.6%, mediana de duración de la respuesta de 14.9 meses, mediana de supervivencia libre de progresión de 7.2 meses (95% CI 5.4, 9.4) y mediana de supervivencia global de 18.1 meses (9% CI 12.2, 23.2) (9).

El beneficio clínico se extiende más allá de la respuesta radiológica. Los análisis de resultados reportados por los pacientes (PROs) presentados en congresos internacionales refuerzan la relevancia del tratamiento desde la perspectiva del enfermo. En el estudio HERIZON-BTC-01, los pacientes tratados con zanidatamab informaron mejoras clínicamente significativas en síntomas relacionados con la enfermedad, incluyendo reducción del dolor, mejor estado general de salud y retraso en el deterioro funcional (10) (11). Estas mejorías eran especialmente marcadas en los pacientes que habían obtenido una respuesta objetiva al tratamiento.

Actualmente, se está desarrollando el estudio fase 3 HERIZON-BTC-302, que evaluará zanidatamab en combinación con quimioterapia en primera línea, con el objetivo de confirmar y ampliar el beneficio clínico observado en pacientes pretratados (12).

6. SEGURIDAD

El perfil de seguridad de zanidatamab ha sido favorable y consistente a través de los ensayos clínicos. En el estudio fase 1 basket (7) en términos de toxicidad, el estudio reportó los siguientes eventos adversos como los más frecuentes: diarrea (43%; todos los pacientes grado 1-2 excepto un paciente) y reacciones infusionales (34%; todos los pacientes grado 1-2). Se identificaron 6 eventos adversos grado 3 relacionados con el tratamiento. En el ensayo clínico fase IIb (8), En cuanto al perfil de toxicidad, se reportó toxicidad grado 3 relacionada con el zanidatamab en un 18% de los pacientes: diarrea (4 pacientes, 5%) y reducción de la fracción de eyección cardiaca (3 pacientes; 3%). La mayoría de los pacientes que permanecieron en tratamiento lo hicieron con efectos adversos controlados y sin aparición de toxicidades inesperadas (9).

Un aspecto relevante son las reacciones a la infusión, que se produjeron principalmente en las primeras administraciones y fueron manejables con premedicación estándar. El protocolo incluyó corticoides, antihistamínicos y paracetamol, con los que se redujo de forma eficaz la incidencia de reacciones moderadas (13). Conviene recordar también el riesgo de toxicidad cardiaca y la necesidad de seguimiento con ecocardiograma de los pacientes que comiencen este tratamiento

En conclusión, zanidatamab se asocia a una toxicidad manejable, con predominio de diarrea y reacciones a la infusión leves, baja tasa de discontinuaciones y ausencia de muertes relacionadas con el fármaco. El seguimiento prolongado confirma la consistencia del perfil de seguridad, consolidando su idoneidad para incorporarse a la práctica clínica.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La magnitud del beneficio clínico de zanidatamab en BTC HER2 positivo (sobre todo en la población 3+ por inmunohistoquímica) es significativa, sobre todo considerando que se

trata de una enfermedad de muy mal pronóstico y con limitadas opciones tras la primera línea (9). Históricamente, la segunda línea con FOLFOX o regímenes similares alcanza ORR de 5-15% y OS de apenas 6-9 meses (4,5). Hay que tener en cuenta que estos ensayos se han realizado en poblaciones BTC no seleccionadas por biomarcador y que por lo tanto las comparaciones directas en términos de tiempos de supervivencia podrían estar sesgadas. Sin embargo, la elevada tasa de respuestas parciales obtenidas con zanidatamab es muy superior (y clínicamente relevante) a la descrita con quimioterapia en el contexto de la segunda línea de tratamiento.

En este contexto, zanidatamab ha demostrado un beneficio sustancial, sobre todo en la población con 3+ HER-2 por inmunohistoquímica, indicación en la que ha sido aprobada por la EMA. En la población HER-2 positiva con 3+ por inmunohistoquímica, se reportaron una tasa de respuesta de 51.6%, mediana de duración de la respuesta de 14.9 meses, mediana de supervivencia libre de progresión de 7.2 meses (95% CI 5.4, 9.4) y mediana de supervivencia global de 18.1 meses (9% CI 12.2, 23.2) (9). Este beneficio clínico viene de la mano de un perfil de toxicidad muy favorable.

Basado en estos datos de actividad y seguridad, este fármaco está en el momento actual aprobado por la EMA en esta indicación (en concreto para tumores con sobreexpresión de HER2 3+; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziihera>), con un MCBS score de ESMO de 3 (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=478>).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Zanidatamab representa un avance terapéutico relevante en el manejo del cáncer de la vía biliar (BTC) HER2 positivo, especialmente en pacientes con sobreexpresión 3+ por inmunohistoquímica que han progresado tras quimioterapia basada en gemcitabina. En un escenario clínico con opciones limitadas y mal pronóstico, los resultados del estudio HERIZON-BTC-01 destacan por una tasa de respuesta objetiva del 51.6%, con respuestas duraderas (mediana de 14.9 meses). El perfil de seguridad ha sido manejable, con predominio de efectos adversos de bajo grado como diarrea y reacciones a la infusión, y con una baja incidencia de toxicidad cardíaca que requiere monitorización pero que no limita su uso.

Estos datos han llevado a su aprobación por la EMA en esta indicación, respaldada además por un MCBS de 3 por parte de ESMO, lo que refuerza su relevancia clínica. A la espera de los resultados del estudio fase III HERIZON-BTC-302 en primera línea (12), zanidatamab (en monoterapia) se posiciona como una nueva opción eficaz y segura en pacientes con tumores de la vía biliar avanzado con sobreexpresión de HER-2 (3+ por inmunohistoquímica) que hayan progresado a una quimioterapia previa.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vogel A, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 July 29];10(1). Available from: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01773-3/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01773-3/fulltext)
2. Oh DY, Ruth HA, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evidence. 2022 July 26;1(8):EVIDoA2200015.

3. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 June 3;401(10391):1853–65.
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy for advanced biliary tract cancer - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2021 July;22(7):e288–9.
5. Yoo C, Saborowski A, Hyung J, Wenzel P, Kim I, Wege H, et al. 58P Efficacy and safety of liposomal irinotecan (nal-IRI) plus fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) versus 5-FU/LV alone for advanced biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine-based therapy: A pooled analysis of the NIFTY and NALIRICC trials. *Annals of Oncology*. 2024 Sept 1;35:S235.
6. Weisser NE, Sanches M, Escobar-Cabrera E, O'Toole J, Whalen E, Chan PWY, et al. An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity. *Nat Commun*. 2023 Mar 13;14(1):1394.
7. Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, Oh DY, Hanna DL, Kang YK, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol*. 2022 Dec;23(12):1558–70.
8. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, 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 July;24(7):772–82.
9. Pant S, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab in previously-treated HER2-positive (HER2+) biliary tract cancer (BTC): Overall survival (OS) and longer follow-up from the phase 2b HERIZON-BTC-01 study. *JCO*. 2024 June;42(16_suppl):4091–4091.
10. Wasan HS, Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, et al. 101P Quality of life (QoL) outcomes in patients (pts) with zanidatamab (zani)-treated HER2-positive (HER2+) biliary tract cancer (BTC) in the phase IIb HERIZON-BTC-01 study. *Annals of Oncology*. 2023 Oct 1;34:S219.
11. Pant S, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab (zani) in previously treated HER2+ biliary tract cancer (BTC): Impact on patient-reported pain outcomes in the phase 2b HERIZON-BTC-01 study. *JCO*. 2024 Jan 20;42(3_suppl):450–450.
12. Harding JJ, Macarulla T, Pant S, Wu X, Garfin PM, Okusaka T. HERIZON-BTC-302: A phase 3 study of zanidatamab with standard-of-care (SOC) therapy vs SOC alone for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced/metastatic biliary tract cancer (BTC). *JCO*. 2025 Feb;43(4_suppl):TPS648–TPS648.

13. A phase IIb, open-label, single-arm study of zanidatamab (ZW25) monotherapy in subjects with advanced or metastatic HER2-amplified biliary tract cancers. - ASCO [Internet]. [cited 2025 Sept 19]. Available from: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT321867>

10.DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Apoyo para viajes y formación por parte de Ipsen, Pfizer, Bayer, AAA, SirtEx, Novartis, Mylan, Delcath, Advanz Pharma y Roche.

Honorarios como ponente de Merck, Pfizer, Ipsen, Incyte, AAA/Novartis, QED, Servier, AstraZeneca, Eisai, Roche, Advanz Pharma, Jazz Therapeutics y MSD.

Honorarios por asesoría y consultoría de Eisai, Nutricia, Ipsen, QED, Roche, Servier, Boston Scientific, Albireo Pharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GENFIT, TransThera Biosciences, Taiho, MSD, Jazz Therapeutics y Viatris.

Investigador en estudios con financiación institucional asociada de QED, Merck, Boehringer Ingelheim, Servier, AstraZeneca, GenFit, Panbela Therapeutics, Novocure GmbH, Camurus AB, Albireo Pharma, Taiho, TransThera, Jazz Therapeutics, Roche y Novartis.

Miembro de las iniciativas Knowledge Network y NETConnect financiadas por Ipsen.