DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Oktober 2026

Stellungnahme zur

zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Tarlatamab

(kleinzelliges Lungenkarzinom, Extensive Disease, vorbehandelt)

veröffentlicht am 1. Oktober 2026

Vorgangsnummer 2026-07-01-D-1346

IQWiG Bericht Nr. 2357

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tarlatamab (Imdylltra®)
4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
4. 2. Studien
4. 3. Endpunkte
4. 3. 1. Überlebenszeit
4. 3. 2. Morbidität
4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
4. 3. 3. Nebenwirkungen
4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tarlatamab (Imdylltra®) ist ein weiteres Verfahren beim fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Tarlatamab ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium (ED-SCLC), die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen. Tarlatamab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen

EU HTA JCA				Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulation		PICO	ZVT	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit
A	Progress ≤3 Monate, Platin-resistent	1	Topotecan	erheblich	Hinweis	-	-
		2	CAV (Cyclophosphamid, Doxo-rubicin, Vincristin)	-	indirekter Vergleich	-	-
B	Progress >3 Monate, Platin-sensitiv	3	Platin-basierte Chemotherapie	-	indirekter Vergleich	-	-
		4	Topotecan	erheblich	Hinweis	-	-
		5	CAV	-	indirekter Vergleich	-	-
C	Progress ≤6 Monate, nicht geeignet für Platin-Retherapie	6	Topotecan oder CAV	erheblich	Hinweis	-	-
D	Progress >6 Monate, geeignet für Platin-Retherapie	7	Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid	-	deskriptiv	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dem parallel laufenden EU HTA-Verfahren wurden 4 Subpopulationen mit insgesamt 7 Vergleichstherapien (PICO-Schema) gebildet [1].
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie DeLLphi-304 IMforte zum Vergleich von Tarlatamab versus Chemotherapie (Standard of Care).
- Tarlatamab führte gegenüber der Kontrolle zur statistisch signifikanten Steigerung der Ansprechrate sowie zur statistisch signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit.
- Tarlatamab führte zur signifikanten Senkung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse, im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen.
- Tarlatamab führte zur signifikanten Verbesserung von klinischen Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tarlatamab aus der Studie IMforte den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert positive Effekte für Tarlatamab bei Gesamtüberleben und bei den unerwünschten Ereignissen.
- Die EU HTA-Analyse mit 7 PICO-Schemata trägt wenig zum Erkenntnisgewinn bei.

Mit Tarlatamab steht jetzt ein neues, hochwirksames Arzneimittel für die Therapie von Pat. mit ED-SCLC im Progress unter oder nach einer Platin-haltigen Therapie zur Verfügung. Tarlatamab verbindet den Gewinn an Lebenszeit mit einem Gewinn an Lebensqualität. Tarlatamab ist indiziert bei Pat., bei denen bisher Topotecan eingesetzt wurde.

2. Einleitung

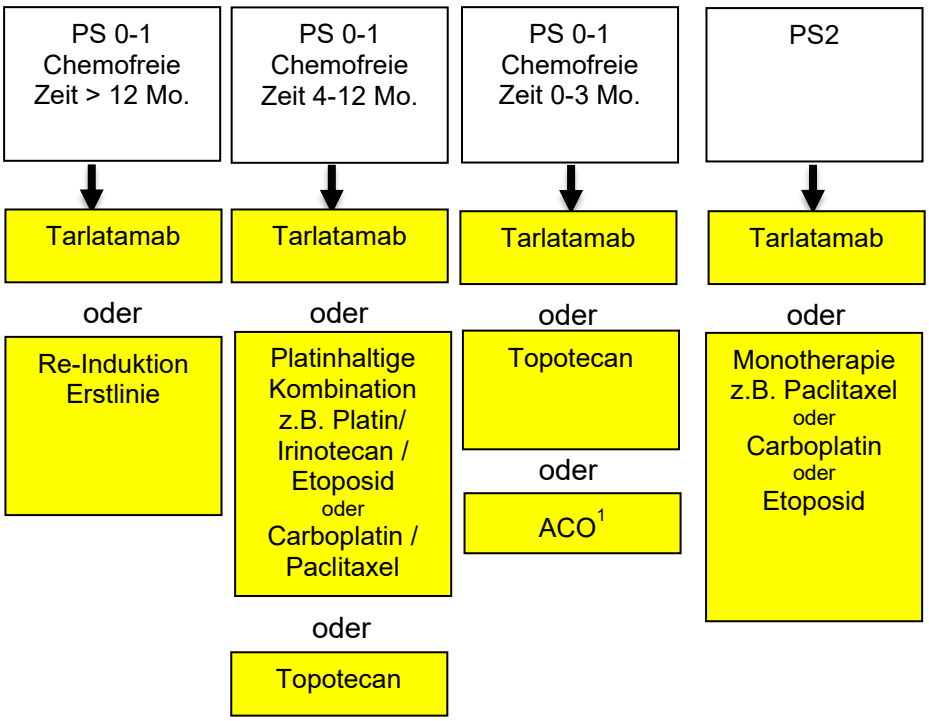
Kleinzellige Lungenkarzinome machen etwa 12–15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000–8.000 Personen [2]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Eigenschaften begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten.

3. Stand des Wissens

60–70% der Pat. mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumortherapie mit Platin-basierter Chemotherapie in Kombination mit Immuntherapie [3, 4]. Bei disseminierter Progression bzw. Rezidiv besteht bei Pat. mit ECOG PS 0-2 und mit krankheitsbedingtem ECOG PS 3 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Sie führt zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit. Je nach Zeitpunkt einer erneuten Progression kann von einem Chemotherapie-sensitiven oder -refraktären Progress gesprochen werden. Die Definition der Platin-Refraktärität ist international nicht vollständig einheitlich. Angewandt werden Intervalle zwischen dem Ende einer Platin-basierten Chemotherapie und dem Progress zwischen 3 und 6 Monate. In Deutschland werden 4-6 Monate als Kriterium verwandt [3,4].

Je später der Progress bzw. das Rezidiv auftritt, desto effektiver ist die Zweitlinienchemotherapie und umso länger der zu erzielende Überlebensgewinn. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [4].

Abbildung 1: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC: disseminierter Progress [4]



Tarlatamab ist ein rekombinantes, immuntherapeutisches Konstrukt aus der Klasse der Bispecific T-Cell Engager mit verlängerter Halbwertszeit. Tarlatamab bindet an T-Zellen über das Oberflächenprotein CD3, an die Tumorzellen über den transmembranösen Delta-Like Liganden 3 (DLL3). DLL3 ist ein

Ligand der Notch-Rezeptor familie und wirkt als negativer Regulator des Notch-Signalwegs. Es wird vor allem während der Embryonalentwicklung exprimiert. In neuroendokrinen Tumorerkrankungen wie dem SCLC ist eine aberrante Expression von DLL3 auf der Zelloberfläche nachweisbar.

Tarlatamab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Tarlatamab mit Chemotherapie beim ED-SCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Tarlatamab beim ED-SCLC nach Platin-haltiger Vortherapie

Studie / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (HR[3])	PFÜ[2] (HR[3])	ÜL[4] (HR[3])
DeLLphi-304 [6], AMNOG Dossier, EU JCA Dossier	ED-SCLC, Progress nach Platin-haltiger Chemotherapie	Chemotherapie	Tarlatamab	509	20,4 vs 35,0[5] p < 0,001	3,2 vs 4,3 0,72[6] p < 0,001	11,14 vs 13,6 0,60 p < 0,001
PICO 1	Progress ≤60 Tage	Topotecan	Tarlatamab	190	6,2 vs 33,0 p < 0,001	2,6 vs 3,0 0,67 p = 0,014	5,8 vs 10,9 0,49 p < 0,001
PICO 4	Progress >60 Tage	Topotecan	Tarlatamab	249	26,0 vs 35,6 p = 0,078	4,2 vs 4,5 0,79 p = 0,013	11,4 vs 17,1 0,59 p = 0,007
PICO 6	Progress ≤180 Tage, nicht geeignet für Platin-Retherapie	Topotecan	Tarlatamab	336	14,8 vs 34,5 p < 0,001	2,9 vs 3,5 0,73 p = 0,011	6,4 vs 11,1 0,56 p < 0,001

[1] N - Anzahl Pat.; [2] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [5] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [6] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Tarlatamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. In der Versorgung in Deutschland ist Topotecan eine angemessene Vergleichstherapie. Amrubicin und Lurbinectedin sind nicht zugelassen und spielen in der Versorgung keine Rolle.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Studie DeLL-Phi-304. Aufgenommen wurden Pat. mit ED-SCLC mit Progress unter nach einer Platin-haltigen Chemotherapie. Im Kontrollarm wurden diese Substanzen nach Wahl des Studienzentrums eingesetzt:

- Topotecan 185 Pat.
- Amrubicin 23 Pat.
- Lurbinectedin 47 Pat.

Die Stratifikation nach dem Chemotherapie-freien Intervall (CFI) nach der Erstlinientherapie verteilte sich in den beiden Studienarmen folgendermaßen:

- <90 Tage 223 Pat.
- ≥90 und <180 Tage 163 Pat.
- ≥180 123 Pat.

Aufgenommen wurde Pat. im ECOG PS 0/1.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Die Auswertung beruht auf dem Datenschnitt vom 29. Januar 2025.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkte von DeLLphi-304. Tarlatamab führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 8,3 Monaten im Kontrollarm auf 13,6 Monate im Tarlatamab-Arm.

Die Ergebnisse zur Gesamtüberlebenszeit können durch Folgetherapien beeinflusst werden. Diese waren etwas ungleich verteilt mit 51,2% im Kontroll- vs 44,4% im Tarlatamab-Arm. 6,6% der Pat. im Kontrollarm erhielten Tarlatamab als Folgetherapie.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Studienendpunkt. Es wurde im Tarlatamab -Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert (Median 1,0 Monate; HR 0,72).

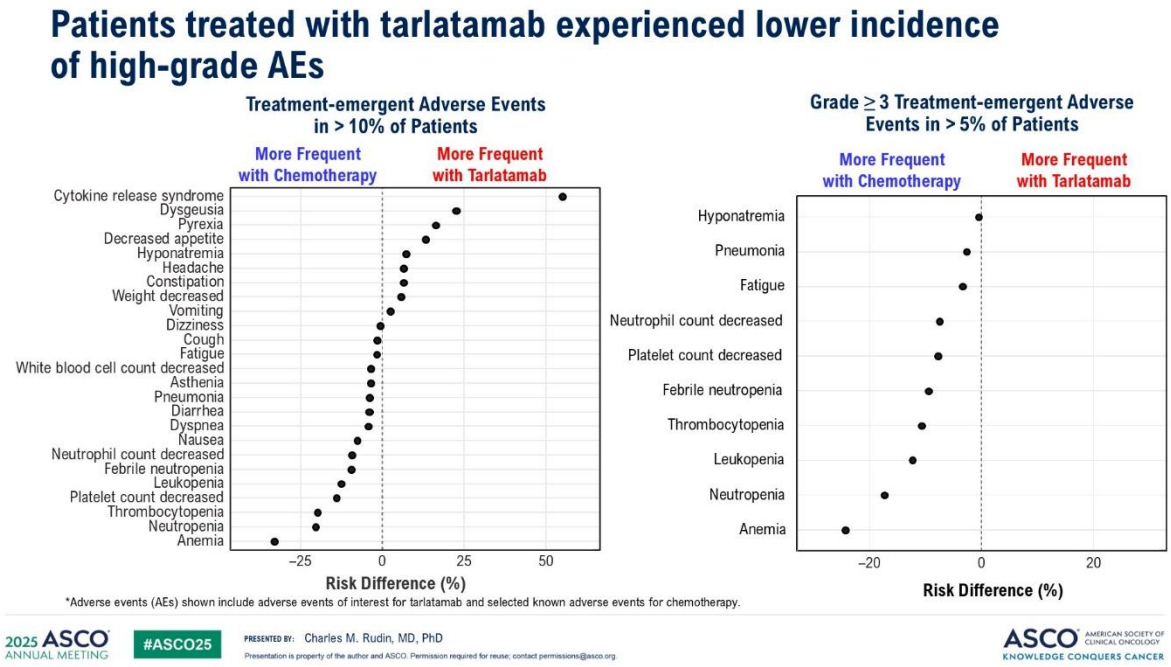
4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Lebensqualität, Patient-Reported Outcome und Symptomatik wurden in DeLLphi-304 mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C, PGI-S, BPI-SF und FACT-G GP5 erfasst. Hierbei zeigten sich bei den Symptomen signifikante Unterschiede zugunsten von Tarlatamab vor allem bei Thoraxschmerzen, Husten, Luftnot, körperlicher Leistungsfähigkeit und beim allgemeinen Gesundheitszustand [6].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥3/4 bei 54% der Pat. im Tarlatamab- und bei 79,9% im Kontroll-Arm auf. Ein graphischer Vergleich ist Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]



Die Abbildung zeigt, dass bei Tarlatamab die immunologischen Reaktionen wie Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Fieber im Vordergrund stehen, während die charakteristischen Nebenwirkungen der Chemotherapie wie hämatologische Toxizität, Übelkeit und Infektionen im Kontrollarm dominieren.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 5,2% im Tarlatamab- und bei 12,3% im Kontroll-Arm.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er zeigt positive Effekte zugunsten von Tarlatamab bei Gesamtüberleben, der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse und bei der Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Er enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tarlatamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1	Tarlatamab:	4

6. Kombinationstherapie

Tarlatamab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit anderen ‚neuen' Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Mit Tarlatamab ist ein weiterer bispezifischer Antikörper für die Therapie solider Tumoren zugelassen, und der zweite Antikörper – nach Tebentafusp – zur Aktivierung der Immunantwort. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:

Vergleichstherapie

Topotecan ist eine angemessene Vergleichstherapie. Die bei den PICO-Schemata aufgeführte Therapie mit Cyclophosphamid, Doxorubin, Vincristin (engl. CAV, deutsch ACO) ist dem Topotecan nicht überlegen, aber mit mehr Nebenwirkungen und größerem Aufwand verbunden.

Die in dieser internationalen Studie ebenfalls verwandten Arzneimittel Amrubicin und Lurbinectedin waren und sind in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen.

Gesamtüberleben

Tarlatamab führte bei Pat. mit ED-SCLC im Progress unter oder nach einer Platin-haltigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit. Die Analyse von Subgruppen, auch orientiert an den PICO-Vorgaben des EU JCA-Verfahrens, zeigt den deutlichsten Unterschied bei Pat. mit Progress unter oder innerhalb von 3 Monaten nach Platin-haltiger Chemotherapie.

Symptome und Lebensqualität

Die Daten zu Patient-Report-Outcome und Lebensqualität zeigen in verschiedenen Skalen eine Verbesserung direkt krankheitsbezogener Parameter wie Thoraxschmerzen und Husten, wie auch eine allgemeine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Das günstige Profil von Tarlatamab in DeLLphi-304 ist vor allem durch den Wegfall der typischen Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen im Kontrollarm bedingt. Die direkt Tarlatamab-assoziierten Nebenwirkungen sind charakteristisch für bispezifische Antikörper.

EU HTA Verfahren

Die Konstruktion der 7 PICO-Schemata ist medizinisch schwer nachvollziehbar [1]. Sie bilden die Versorgung in Deutschland nur unzulänglich ab.

Mit Tarlatamab steht jetzt ein neues, hochwirksames Arzneimittel für die Therapie von Pat. mit ED-SCLC im Progress unter oder nach einer Platin-haltigen Therapie zur Verfügung. Tarlatamab ist indiziert bei Pat., bei denen bisher Topotecan eingesetzt wurde.

8. Literatur

1. Joint Clinical Assessment report on tarlatamab (Imdylltra) - Public Health
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html
4. Bleckmann A et al.: Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, August 2026. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) — Onkopedia

5. Mountzios G, Sun L, Cho BC et al; DeLLphi-304 Investigators. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. N Engl J Med 393:349-361, 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2502099
6. Mountzios G, Lammers PE, Sun L et al.: Patient-reported outcomes with tarlatamab in extensive-stage small cell lung cancer after platinum-based chemotherapy: results from the phase 3 DeLLphi-304 trial. Lung Cancer 220:109581, 2026. DOI: 10.1016/j.lungcan.2026.109581
7. Tarlatamab versus chemotherapy (CTx) as second-line (2L) treatment for small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of Ph3 DeLLphi-304. | Journal of Clinical Oncology
8. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Universitätskliniken, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Münster), PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig) und Prof. Dr. Christian Grohé (Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik, Berlin) erarbeitet.