Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Fachausschuss der Bundesärztekammer

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tarlatamab fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom, vorbehandelt; orphan drug

Berlin, den 22. Oktober 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1, Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO): Tarlatamab (fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom, vorbehandelt; orphan drug) zur

G-BA Nutzenbewertung

Tarlatamab

Version 1.0, Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10059/2026-10-01_Nutzenbewertung-GBA_Tarlatamab_D-1340.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2026-07-01-D-1340

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1367/

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte 4
Einleitung 4
Fragestellung der Nutzenbewertung 4
Spezifische Aspekte 4
Eingereichte Daten 4
Mortalität 5
OS 5
Vorliegen von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen: Ja 5
Vorliegen von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen: Nein 5
Morbidität 6
Symptomatik 6
UE 6
Ausmaß des Zusatznutzens 6
Fazit 7
Literaturverzeichnis 7

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Tarlatamab ist ein bispezifischer, gegen den Delta-like-Liganden 3 (DLL3) gerichteter CD3-T-Zell-Engager, der an den auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimierten DLL3 und an das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimierte CD3 bindet. Die bispezifische Bindung von Tarlatamab an T-Zellen und DLL3-positive Tumorzellen löst eine Aktivierung von T-Zellen, die Produktion von inflammatorischen Zytokinen sowie die Freisetzung zytotoxischer Proteine aus, was zu einer gerichteten Lyse von Tumorzellen führt (1).

Fragestellung der Nutzenbewertung

Tarlatamab wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) angewendet, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen (1).

Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung bewertet Tarlatamab in dieser Indikation. Tarlatamab wurde zudem im Rahmen des neuen EU-HTA-Verfahrens evaluiert. Somit sind zusätzlich ein europäisches Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (2) sowie ein Joint-Clinical-Assessment(JCA)-Report der Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTA CG) der Europäischen Kommission verfügbar (3). Bei Tarlatamab handelt es sich um ein Orphan Drug. Aus diesem Grund findet die Bewertung durch den G-BA auf Basis der Zulassungsstudien, ohne Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Gleichzeitig erfolgt keine Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, da dieser bei Orphan Drugs als belegt gilt.

Es erfolgt lediglich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (sog. „Orphan-Privileg").

Spezifische Aspekte

Eingereichte Daten

Der JCA-Report zu Tarlatamab war zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens noch nicht veröffentlicht und wurde daher entsprechend § 7 Absatz 1 Nr. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die vorliegende Nutzenbewertung vom G-BA nicht berücksichtigt (G-BA Nutzenbewertung, S. 10).

Eingeschlossen wurden Daten der Interimsanalyse der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie zur Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tarlatamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC und Krankheitsprogression während oder nach einer vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie (Topotecan, Lurbinectedin oder Amrubicin) (Studie DeLLphi304) (4).

Es wurden insgesamt 509 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und 1:1 auf die Therapiearme randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS).

Das offene Studiendesign birgt ein erhebliches Verzerrungspotenzial (5).

In die Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) 0–1 eingeschlossen, was die klinische Realität in der Zweitlinie in dieser Indikation nicht abbildet; viele Patientinnen und Patienten sind hier bereits einem ECOG PS von 2 zuzuordnen, so dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse fraglich ist.

Die mediane Beobachtungsdauer für den primären Endpunkt war 11,2 Monate im Tarlatamab-Arm (T-Arm) und 11,7 Monate im Chemotherapie-Arm (CH-Arm), was kurz, aber hier adäquat ist. Die medianen Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse (UE) waren allerdings zu kurz und zudem ungleich: 6,31 Monate im T-Arm und 4,42 Monate im CH-Arm. Die medianen Behandlungsdauern waren allerdings auch ungleich lang: 4,19 Monate im T-Arm und 2,51 Monate im CH-Arm.

Zudem wurden im CH-Arm in 27,5 % der Fälle Substanzen eingesetzt, die in Deutschland nicht zugelassen sind (G-BA Nutzenbewertung, S. 52).

Im T-Arm hatten 113/254 Patientinnen und Patienten eine frühere oder aktuelle (asymptomatische) Hirnmetastase, während es im CH-Arm 115/255 waren.

Mortalität

OS

Medianes Überleben in Monaten:

- T-Arm 13,6 vs. CH-Arm 8,3 (Hazard Ratio [HR] 0,60; p < 0,001)

Der primäre Endpunkt zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für Tarlatamab.

Allerdings zeigt sich in einer Subgruppenanalyse nach Vorhandensein früherer oder aktueller Hirnmetastasen, dass die Patientinnen und Patienten mit früheren oder aktuellen Hirnmetastasen mehr profitierten als die ohne.

Vorliegen von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen: Ja

Medianes Überleben in Monaten:

- T-Arm 14,1 vs. CH-Arm 7,5 (HR 0,45; p < 0,001)

Vorliegen von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen: Nein

Medianes Überleben in Monaten:

- T-Arm 12,3 vs. CH-Arm 10,3 (HR 0,81; p = 0,22)

Der Vorteil des T-Arms hinsichtlich des OS scheint maßgeblich von dieser Subgruppe getrieben zu sein, jedoch ist der Mechanismus fraglich. Weitere relevante Subgruppen fehlen allerdings, dies betrifft insbesondere die bei SCLC häufigen Komorbiditäten.

Morbidität

Symptomatik

In den Erhebungen mittels EORTC-QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) zeigte sich für das Symptom „Diarrhö“ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten von Tarlatamab. Ferner zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Symptom „Appetitverlust“ zuungunsten von Tarlatamab.

Der G-BA kritisiert jedoch das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei den vorhandenen Morbiditätsdaten, sowie die im Verlauf schnell sinkenden, sowie zwischen den beiden Behandlungsarmen differierenden Rücklaufquoten. Die AkdÄ schließt sich dieser Kritik an.

UE

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3):

- T-Arm 54,0 % vs. CH-Arm 79,9 %

Schwerwiegende UE (SUE):

- T-Arm 51,2 % vs. CH-Arm 51,2 %

Therapieabbruch wegen UE:

- T-Arm 5,2 % vs. CH-Arm 12,3 %

In der Studie DeLLphi-304 zeigt sich ein Vorteil von Tarlatamab bezüglich der Raten an schweren UE, auch waren im Kontrollarm Therapieabbrüche häufiger, jedoch erlitten über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (56 %) im T-Arm ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und 6 % Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), mit einem Todesfall (4). Dem G-BA ist zuzustimmen, dass eine Langzeitbewertung der immunvermittelten UE abzuwarten ist.

Dies ist auch insofern bedeutsam, da die Nebenwirkungen im direkten Vergleich zu den gewählten Chemotherapien nur anscheinend geringer ausfallen. Unzureichend wird bewertet, dass die Einleitung der Therapie nur unter stationären Bedingungen aufgrund von 56 % CRS und des etwas selteneren ICANS erfolgen kann und die gewählte Erfassungsmethode der Nebenwirkungen die Dauer und Relevanz der Nebenwirkungen nicht ausreichend widerspiegelt.

Dies sei z. B. anhand der Dysgeusie erwähnt, die immerhin in über 60 % der Patientinnen und Patienten auftritt. Der Statistik ist jedoch nicht zu entnehmen, dass bei diesen vorbehandelten und geschwächten, appetitlosen Patientinnen und Patienten die Dysgeusie zumeist nicht reversibel ist und die Lebensqualität erheblich verschlechtert.

Ausmaß des Zusatznutzens

Das verlängerte OS unter Tarlatamab hat hohe Relevanz und ist bei ES-SCLC in der Zweitlinie außergewöhnlich. Allerdings bildet das Studiendesign den Versorgungsalltag nicht ab (siehe oben).

Hinsichtlich des Zusatznutzens liegt ein eindeutiger Vorteil von Tarlatamab gegenüber Monochemotherapie vor. Bei den UE besteht allgemein ebenfalls ein Vorteil für Tarlatamab. Es verbleiben allerdings Unsicherheiten bei zeitlich limitierter Beobachtungsdauer.

Insgesamt liegt ein relevanter Fortschritt hinsichtlich des OS bei mindestens gleicher Lebensqualität vor.

Der Verzicht auf Verblindung ergibt ein hohes Verzerrungspotential bei allen patientenberichteten Outcomes. UE und SUE sind dichotom verteilt: Im CH-Arm überwiegen die bekannten UE der Chemotherapie, im T-Arm immunologische UE wie CRS und ICANS, die meist in der initialen Therapiephase auftreten und unter engmaschiger Kontrolle i. d. R. gut beherrschbar waren. Die unerwünschten Wirkungen des Tarlatamab auf das Immunsystem, im wesentlichen durch die Zytokinfreisetzungen, sollten durch eine entsprechende Begleittherapie aufgefangen werden.

Unter „real world"-Bedingungen werden allerdings deutlich höhere Raten an schweren UE unter Tarlatamab berichtet (6), und in einer aktuellen Metaanalyse fand sich therapieassoziiert eine Mortalität von über 3 % (7).

Wichtig wäre zu wissen, welche Subgruppen inadäquat auf Tarlatamab ansprechen, um eine Therapie mit Tarlatamab gezielt anwenden zu können.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht bei Erwachsenen mit ES-SCLC und ECOG PS 0–1, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen, ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

1. AMGEN GmbH. Fachinformation „Imdylltra® 1 mg/10 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung"; Mai 2026.
2. Amgen (Europe) B. V. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP): Tarlatamab (Imdylltra®); JCA-MP-2024-17, Version 1; Datum der Einreichung: 6.7.2026; veröffentlicht am 8.7.2026. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/document/ba6e971b-85ca-49b0-a486-33293f2cb273_en.
3. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Joint Clinical Assessment Report of Tarlatamab; Version 1.0, European Union. Brüssel; 2026. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/document/download/ddff70a2-7bf7-4727-ac83-35a0c37dc0a5_en?filename=hta_jca_mp_202417_tarlatamab_report_en_0.pdf.
4. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M et al. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. N Engl J Med 2025; 393:349–61. doi: 10.1056/NEJMoa2502099.
5. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304(7):793–4.
6. Lalla M, Dhillon P, Polat BE, Cheng H. Update 2026: management of small cell lung cancer. Lung 2026; 204(62). doi: 10.1007/s00408-026-00927-6.
7. Vitale E, Maistrello L, Rizzo A, Galetta D, Longo V. safety evaluation of tarlatamab in SCLC: A systematic review and meta-analysis. JTO Clinical and Research Reports 2026; 7(9):101010. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666364326000615