

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tarlatamab (IMDYLLTRA®)

AMGEN GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304.....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Begleitmedikationen für Tag 1 und Tag 8	27
Tabelle 1-14: Informationen zur Anwendung von Tarlatamab.....	28

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiTE [®]	Bispecific T-Cell Engager
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
CD3	Cluster of differentiation 3
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DLL3	Delta-like ligand 3
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module 13
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala
ES	Fortgeschrittenes Stadium (extensive stage)
EU	Europäische Union
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.
FACT-G GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
ICANS	Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (international statistical classification of diseases and related health problems)
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
MMRM	Mixed model for repeated measures
OR	Odds ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
SGB	Sozialgesetzbuch
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small-cell lung cancer)
SoC	Standard of care
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
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
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis 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.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B. V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tarlatamab
Handelsname:	IMDYLLTRA®
ATC-Code:	L01FX33
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50665
Pharmazentralnummer (PZN)	20190511: IMDYLLTRA 10 mg 20190528: IMDYLLTRA 1 mg
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae I106984 Bösartige Neubildung des Bronchialknorpels I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus I24595 Karzinom des Hauptbronchus I136246 Kleinzelliges Bronchialkarzinom des Hauptbronchus I24594 Krebs des Hauptbronchus I134616 Neuroendokriner Tumor des Hauptbronchus I105741 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens I136112 GRF [Growth hormone releasing factor]-produzierender Tumor des Lungenoberlappens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I111154 Karzinom des Lungenoberlappens I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus I132606 Kleinzelliges Bronchialkarzinom des Lungenoberlappens I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens I30012 Lungenkrebs des Oberlappens I134617 Neuroendokriner Tumor des Oberlappenbronchus I81923 Pancoast-Syndrom I30010 Pancoast-Tumor I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens I136113 GRF [Growth hormone releasing factor]-produzierender Tumor des Lungenmittellappens I132607 Kleinzelliges Bronchialkarzinom des Lungenmittellappens I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens I30014 Lungenkrebs des Mittellappens I134618 Neuroendokriner Tumor des Mittellappenbronchus I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens I136114 GRF [Growth hormone releasing factor]-produzierender Tumor des Lungenunterlappens I132608 Kleinzelliges Bronchialkarzinom des Lungenunterlappens I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens I30020 Lungenkrebs des Unterlappens I134619 Neuroendokriner Tumor des Unterlappenbronchus I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend I134620 Bronchialer neuroendokriner Tumor, mehrere Teilbereiche überlappend I136115 GRF [Growth hormone releasing factor]-produzierender Lungentumor, mehrere Teilbereiche überlappend I132609 Kleinzelliges Bronchialkarzinom, mehrere Teilbereiche überlappend I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung I105747 Bösartige Neubildung der Lunge
--	--

	I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus I131367 Bronchialer neuroendokriner Tumor I22628 Bronchialkarzinom I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung I74254 Bronchioläres Karzinom I16702 Bronchuskarzinoid I111139 Bronchuskarzinom I22630 Bronchuskrebs I135700 GRF [Growth hormone releasing factor]- produzierender Lungentumor I74815 Haferkorn-Karzinom I74816 Haferzell-Karzinom I17810 Karzinoid der Lunge I74408 Karzinoid vom Bronchusadenom-Typ I22629 Kleinzelliges Bronchialkarzinom I116692 Kleinzelliges Lungenkarzinom I22631 Kleinzelliges Plattenepithelkarzinom des Bronchus I24288 Lungenkarzinom I17813 Lungenkrebs I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge I129370 Neuroendokriner Lungentumor I74656 Oat-cell-Karzinom I104907 Pulmonale bösartige Neubildung I116391 Schleimbildender karzinoider Tumor der Lunge I116691 SCLC [Small cell lung cancer] I104855 Subpleurale bösartige Neubildung I116422 Teerkrebs der Lunge I136143 Kleinzelliges Bronchialkarzinom mit paraneoplastischer Retinopathie
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMDYLLTRA wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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.	29.05.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen.	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Tarlatamab wurde für die Indikation „Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (small-cell lung cancer, SCLC)“ als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen.

Der Zusatznutzen von Tarlatamab gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden.

Eine Bestimmung der ZVT erfolgte daher nicht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Tarlatamab wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Zulassungsstudie DeLLphi-304 herangezogen. Ziel der Studie war die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tarlatamab im Vergleich zur lokalen Standardtherapie (standard of care, SoC), bei erwachsenen SCLC-Patientinnen und -Patienten mit Progression unter oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinie.

In der Studie DeLLphi-304 zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC mit einer Reduktion des Sterberisikos um 40 % (hazard ratio [HR]: 0,60 (95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,47; 0,77]), $p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,6 Monate unter Tarlatamab und 8,3 Monate unter SoC. Daraus ergibt sich ein deutlicher Unterschied im medianen Überleben von 5,3 Monaten zugunsten der mit Tarlatamab behandelten Patientinnen und Patienten.

Für das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC vor, entsprechend einer Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 28 % (HR: 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,88]), $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod betrug im Tarlatamab-Arm 4,2 Monate bzw. 3,2 Monate unter SoC.

Weiterhin wies Tarlatamab eine ausgeprägte antineoplastische Aktivität mit einem deutlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtansprechen von 35,0 % im Vergleich zu 20,4 % unter SoC (odds ratio [OR]: 2,13 (95 %-KI [1,43; 3,18]), $p < 0,001$) auf. Zudem war die Rate der Krankheitskontrolle im Tarlatamab-Arm (68,1 %) höher als im SoC-Arm (64,3 %).

Die Vorteile einer Behandlung mit Tarlatamab zeigten sich ebenfalls in der Symptomatik. So ergaben sich für die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie für die anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13) erfassten Symptome mehrere

statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab, die auf eine konsistente Verbesserung zentraler krankheits- und behandlungsassoziierter Beschwerden hinweisen:

- Diarrhö – EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR: 0,67 (95 %-KI [0,49; 0,92]), $p = 0,012$)
- Fatigue – EORTC QLQ-C30, stetige Analyse (least squares [LS]-Mean Differenz: -3,61 (95 %-KI [-6,55; -0,67]), $p = 0,016$)
- Übelkeit und Erbrechen – EORTC QLQ-C30, stetige Analyse (LS-Mean Differenz: -1,71 (95 %-KI [-3,33; -0,10]) $p = 0,038$)
- Schmerz – EORTC QLQ-C30, stetige Analyse (LS-Mean Differenz: -2,60 (95 %-KI [-5,19; -0,02]), $p = 0,048$)
- Atemnot – EORTC QLQ-C30, stetige Analyse (LS-Mean Differenz: -5,95 (95 %-KI [-8,82; -3,08]), $p < 0,001$)
- Atemnot – EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR: 0,69 (95 %-KI [0,53; 0,88]), $p = 0,003$)
- Haarausfall – EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR: 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,37]), $p < 0,001$)
- Periphere Neuropathie – EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,91]), $p = 0,011$)
- Wunder Mund – EORTC QLQ-LC13, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (HR: 0,57 (95 %-KI [0,37; 0,87]), $p = 0,009$)

Ein weiterer Vorteil besteht zudem im Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (LS-Mean Differenz: 2,99 (95 %-KI [0,67; 5,31]), $p = 0,012$).

Die Bewertung der Veränderung von Lungenkarzinom-spezifischen Symptomen anhand des Patient Global Impression of Change (PGI-C) ergab für die Symptome Husten (HR: 0,59 (95 %-KI [0,37; 0,95]), $p = 0,027$) und Kurzatmigkeit (HR: 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,83]), $p = 0,005$) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC. Die Ergebnisse des PGI-C sind dabei konsistent mit denen des Patient Global Impression of Severity (PGI-S), in denen sich ebenfalls bezüglich der Symptome Husten (HR: 0,69 (95 %-KI [0,50; 0,96]), $p = 0,026$) und Kurzatmigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), $p = 0,032$) sowie zusätzlich beim Symptom Schmerzen in der Brust (HR: 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,96]), $p = 0,027$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab ergaben.

In Bezug auf die Schmerzsymptomatik, beurteilt anhand des Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF), bestanden ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tarlatamab für folgende Skalen:

- Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude
(HR: 0,63 (95 %-KI [0,46; 0,86]), $p = 0,003$)
- Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit
(HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), $p = 0,031$)
- Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf
(HR: 0,61 (95 %-KI [0,44; 0,85]), $p = 0,003$)
- Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten
(LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,75; -0,10]), $p = 0,012$)
- Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung
(LS-Mean Differenz: -0,35 (95 %-KI [-0,68; -0,02]), $p = 0,035$)
- Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen
(LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,74; -0,11]), $p = 0,008$)
- Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)
(LS-Mean Differenz: -0,46 (95 %-KI [-0,77; -0,15]), $p = 0,004$)
- aktuelle Schmerzen
(LS-Mean Differenz: -0,38 (95 %-KI [-0,71; -0,06]), $p = 0,021$)
- mittlere Schmerzintensität
(LS-Mean Differenz: -0,30 (95 %-KI [-0,60; -0,01]), $p = 0,045$)

Außerdem ergab sich für die Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung, erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy - General Population 5 (FACT-G GP5), ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC (LS-Mean Differenz: -0,20 (95 %-KI [-0,34; -0,06]), $p = 0,005$).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zeigten die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 statistisch signifikante Vorteile für Tarlatamab gegenüber SoC in den Skalen globaler Gesundheitsstatus (LS-Mean Differenz: 3,72 (95 %-KI [1,32; 6,12]), $p = 0,002$), körperliche Funktion (LS-Mean Differenz: 4,04 (95 %-KI [1,34; 6,75]), $p = 0,003$), Rollenfunktion (LS-Mean Differenz: 3,80 (95 %-KI [0,59; 7,02]), $p = 0,021$), emotionale Funktion (LS-Mean Differenz: 2,72 (95 %-KI [0,33; 5,11]), $p = 0,026$) sowie soziale Funktion (LS-Mean Differenz: 5,04 (95 %-KI [1,95; 8,13]), $p = 0,001$).

Auch hinsichtlich klinisch relevanter Sicherheitsendpunkte lag für Tarlatamab ein deutlicher Vorteil gegenüber SoC vor. So war die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tarlatamab signifikant länger als unter SoC (HR: 0,46 (95 %-KI [0,37; 0,58]), $p < 0,001$). Therapiebedingte Abbrüche traten unter Tarlatamab nicht nur signifikant später auf (HR: 0,37 (95 %-KI [0,19; 0,72]), $p = 0,002$), sondern waren auch in ihrer Häufigkeit deutlich seltener (5,2 % vs. 12,3 %). Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Tarlatamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweist und allgemein gut verträglich ist.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Es liegt mit der Studie DeLLphi-304 eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß Verfahrensordnung des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib. Das Studiendesign der Studie DeLLphi-304 entspricht den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde konsequent umgesetzt. In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotenzial identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher mit niedrig bewertet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf etablierten und patienten-relevanten Endpunkten. Diese wurden in der Studie DeLLphi-304 standardisiert erhoben und

bewertet. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert. Die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DeLLphi-304 wird insgesamt als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Dies gilt insbesondere für das Gesamtüberleben, das PFS, die Endpunkte zum Ansprechen und die Endpunkte zur Sicherheit. Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen wäre. Die gleichgerichteten und konsistenten Effekte über die verschiedenen Erfassungsinstrumente sowie die vorliegenden Effektstärken lassen eine erhöhte Verzerrung jedoch ausschließen, weshalb ebenso von einem Hinweis auszugehen ist.

Mortalität

Durch die Behandlung mit Tarlatamab konnte das Sterberisiko gegenüber einer Therapie mit SoC um 40 % reduziert werden. Dies ging mit einer deutlichen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 5,3 Monate gegenüber einer Therapie mit SoC einher. Im vorliegenden Anwendungsgebiet, das Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener, prognostisch ungünstiger Erkrankung umfasst und das in der Regel durch kurze Überlebenszeiten gekennzeichnet ist, stellt eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens einen bedeutenden Therapieerfolg dar.

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab gegenüber einer Therapie mit SoC.

Morbidität

Unter der Behandlung mit Tarlatamab bestand im Vergleich zu SoC eine um 28 % geringere Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden. Die bessere und langfristige Krankheitskontrolle unter Tarlatamab spiegelte sich auch in einer deutlichen Verbesserung des Gesamtansprechens (35,0 % vs. 20,4 %) und einer höheren Krankheitskontrollrate im Vergleich zu SoC wider. Weiterhin ergab sich für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasste krankheits- und behandlungsassoziierte Symptomatik eine deutliche Verzögerung der Verschlechterung um ≥ 10 Punkte hinsichtlich Diarrhö, Atemnot, Haarausfall, peripherer Neuropathie und wunder Mund unter Tarlatamab gegenüber SoC. Die spürbare Minderung der Symptomatik spiegelte sich ebenfalls im Rahmen stetiger Analysen bezüglich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot sowie in einer Verbesserung des generellen Gesundheitszustands wider. Weitere Vorteile einer Therapie mit Tarlatamab gegenüber SoC zeigten sich in den Fragebögen PGI-C und PGI-S hinsichtlich der Lungenkrebs-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust. Zudem ergab sich im Vergleich zu SoC eine deutlich verbesserte Schmerzsymptomatik, erhoben anhand des Fragebogens BPI-SF, sowie eine geringere Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung mit Tarlatamab, erhoben anhand des FACT-G GP5.

Auf Basis der Verbesserung der Krankheitskontrolle, der Schmerzsymptomatik sowie der Linderung schwerer und spürbarer krankheits- und behandlungsassoziierter Symptome liegt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzendimension Morbidität vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Gesundheitsskala des EORTC QLQ-C30 waren sowohl in den Ereigniszeitanalysen als auch in den stetigen Analysen durchweg nur positive Effekte unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC zu beobachten.

Diese Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 verdeutlichen, dass durch die Behandlung mit Tarlatamab die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit progredientem SCLC über eine längere Zeit aufrechterhalten und eine Verschlechterung verzögert werden kann.

Es besteht somit ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** für Tarlatamab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit

Tarlatamab weist ein gutes Sicherheitsprofil auf und ist allgemein gut verträglich. So war in der Studie DeLLphi-304 bei Behandlung mit Tarlatamab die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) signifikant länger als unter Therapie mit SoC. Zudem traten therapiebedingte Abbrüche der Studienmedikation für Tarlatamab signifikant später im Studienverlauf auf und waren insgesamt seltener als mit SoC.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der vorliegenden Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß**.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 13,6 vs. 8,3 HR [95 %-KI]: 0,60 [0,47; 0,77], $p < 0,001$	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	Monate (Median): 4,2 vs. 3,2 HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88], $p < 0,001$	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 35,0 % vs. 20,4 % OR [95 %-KI]: 2,13 [1,43; 3,18], $p < 0,001$ DCR Ereignisse: 68,1 % vs. 64,3 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 ^{a,b}	Fatigue Differenz [95 %-KI]: -3,61 [-6,55; -0,67], p = 0,016 Übelkeit und Erbrechen Differenz [95 %-KI]: -1,71 [-3,33; -0,10], p = 0,038 Schmerz Differenz [95 %-KI]: -2,60 [-5,19; -0,02], p = 0,048 Atemnot Differenz [95 %-KI]: -5,95 [-8,82; -3,08]; p < 0,001 Appetitverlust Ereignisse: 67,3 % vs. 59,2 % HR [95 %-KI]: 1,27 [1,02; 1,59], p = 0,037 Obstipation Differenz [95 %-KI]: 3,38 [0,37; 6,39]; p = 0,028 Diarrhö Ereignisse: 27,6 % vs. 35,3 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,92], p = 0,012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-LC13 ^{a,b}	Atemnot Ereignisse: 50,8 % vs. 52,2 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,88], p = 0,003 Haarausfall Ereignisse: 19,7 % vs. 40,8 % HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37], p < 0,001 Periphere Neuropathie Ereignisse: 24,0 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,64 [0,44; 0,91], p = 0,011 Wunder Mund Ereignisse: 16,1 % vs. 18,8 % HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87], p = 0,009	
EQ-5D VAS ^a	Differenz [95 %-KI]: 2,99 [0,67; 5,31]; p = 0,012	
PGI-C ^{a,c}	Husten (jetzt) Ereignisse: 12,6 % vs. 15,3 % HR [95 %-KI]: 0,59 [0,37; 0,95], p = 0,027 Kurzatmigkeit (jetzt) Ereignisse: 13,4 % vs. 18,4 % HR [95 %-KI]: 0,53 [0,34; 0,83], p = 0,005	
PGI-S ^{a,c}	Husten Ereignisse: 29,5 % vs. 30,6 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,96], p = 0,026	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatawab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PGI-S ^{a,c}	Kurzatmigkeit Ereignisse: 31,9 % vs. 34,1 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,032 Schmerzen in der Brust Ereignisse: 25,6 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,96], p = 0,027	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BPI-SF ^{a,c}	Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude Ereignisse: 29,9 % vs. 34,5 % HR [95 %-KI]: 0,63 [0,46; 0,86], p = 0,003 Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,75; -0,10], p = 0,012 Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit Ereignisse: 30,7 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,031 Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung Differenz [95 %-KI]: -0,35 [-0,68; -0,02], p = 0,035 Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,74; -0,11], p = 0,008 Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf Ereignisse: 27,6 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85], p = 0,003 Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) Differenz [95 %-KI]: -0,46 [-0,77; -0,15], p = 0,004 Aktuelle Schmerzen Differenz [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06], p = 0,021 Mittlere Schmerzintensität Differenz [95 %-KI]: -0,30 [-0,60; -0,01], p = 0,045	
FACT-G GP5 ^a	Nebenwirkungen Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,34; -0,06], p = 0,005	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 ^a	Globaler Gesundheitsstatus Differenz [95 %-KI]: 3,72 [1,32; 6,12], p = 0,002 Körperliche Funktion Differenz [95 %-KI]: 4,04 [1,34; 6,75], p = 0,003 Rollenfunktion Differenz [95 %-KI]: 3,80 [0,59; 7,02], p = 0,021	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlataamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 ^a	Emotionale Funktion Differenz [95 %-KI]: 2,72 [0,33; 5,11], p = 0,026 Soziale Funktion Differenz [95 %-KI]: 5,04 [1,95; 8,13], p = 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit ^d		
UE	Ereignisse: 98,8 % vs. 99,6 % HR [95 %-KI]: 1,97 [1,64; 2,37], p < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 54,0 % vs. 79,9 % HR [95 %-KI]: 0,46 [0,37; 0,58], p < 0,001	
SUE	Ereignisse: 51,2 % vs. 51,2 % HR [95 %-KI]: 1,03 [0,81; 1,33], p = 0,827	
Abbruch der Studien- medikation aufgrund von UE	Ereignisse: 5,2 % vs. 12,3 % HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,72], p = 0,002	
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025 (eine Erläuterung hierzu ist Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 zu entnehmen)		
a: Dargestellt sind nur die Skalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied. PRO-Analysen werden primär anhand von Ereigniszeitanalysen bewertet; ergänzend werden bei fehlender Signifikanz signifikante MMRM-Ergebnisse mit der entsprechenden LS-Mean Differenz berücksichtigt.		
b: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.		
c: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.		
d: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheit erfolgt ausschließlich auf Ebene der Gesamtraten.		

Die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 zeigen deutliche Vorteile der Behandlung mit Tarlatamab für Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen. In dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation konnte durch die Behandlung mit Tarlatamab insbesondere eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, begleitet von Verbesserungen in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen im Vergleich zu SoC. Die im SoC-Arm eingesetzten, überwiegend chemotherapeutischen Behandlungsoptionen bilden die derzeit verfügbaren, jedoch durch begrenzte Wirksamkeit und relevante behandlungsbedingte Toxizität limitierten Therapieoptionen in dieser Therapielinie ab. In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der deutlichen Vorteile in allen 4 Nutzendimensionen und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines progredienten SCLC ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

Die Studie DeLLphi-304 zeigt für Tarlatamab im Vergleich zu SoC:

- Eine Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.

- Eine statistisch signifikant und deutlich verlängerte Überlebensdauer.
- Eine Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes.
- Eine deutliche Erhöhung der Ansprechrate sowie eine längere Aufrechterhaltung des Ansprechens.
- Eine Abschwächung und spürbare Linderung der schweren krankheits- und behandlungsassoziierten Symptomatik, einschließlich Schmerzen, sowie der Beeinträchtigung durch Schmerzen.
- Eine Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustands.
- Eine Verringerung der durch Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen.
- Eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf trotz der Schwere der Erkrankung.
- Eine insgesamt gute Verträglichkeit mit einer Reduktion von schweren unerwünschten Ereignissen sowie solchen, die zum Behandlungsabbruch führen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Tarlatamab umfasst Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen.

Das SCLC ist ein hochmaligner neuroendokriner Tumor, der durch rasches Wachstum, frühe Metastasierung und eine ausgeprägte Aggressivität gekennzeichnet ist. Über 70 % der Betroffenen leiden bei der Diagnose bereits an einer fortgeschrittenen, metastasierten Erkrankung (ES-SCLC). Das ES-SCLC entspricht dem Stadium IV nach Union for International Cancer Control 8 (UICC 8) (jedes T, jedes N, M1) und ist durch das Vorliegen systemischer Metastasen gekennzeichnet, sodass eine kurativ intendierte Lokalthherapie in der Regel nicht mehr möglich ist.

Obwohl in der Erstlinie hohe Ansprechraten von etwa 60 bis 70 % auf eine platinhaltige (Immun-)Chemotherapie und Bestrahlung erzielt werden, bleibt die Prognose auch unter den aktuellen Erstlinienstandards ungünstig. Auch die Ergänzung der platinhaltigen Chemotherapie um eine Immuntherapie verbessert das Gesamtüberleben nur begrenzt, sodass das mediane Gesamtüberleben unter Standard-Chemoimmuntherapie lediglich ca. 12 bis 15 Monate beträgt. Zudem erleiden die meisten Betroffenen innerhalb von 6 Monaten einen (häufig platinresistenten) Progress. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 7 % ist die Prognose insgesamt sehr schlecht. Bei Betroffenen mit metastasierter Erkrankung sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf nur noch ca. 3 %.

Die Erkrankung geht mit einer erheblichen Symptomlast einher, die sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen bedingt ist. Zusätzlich können Toxizitäten der bislang verfügbaren Chemotherapieoptionen die Belastung der Patientinnen und Patienten weiter erhöhen. Häufige Symptome umfassen Dyspnoe, Husten und thorakale Schmerzen sowie – bei metastatischer Beteiligung – Fatigue, Anorexie, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen und neurologische Beeinträchtigungen. Die belastende Symptomatik führt zu umfassenden Einschränkungen im Alltag und einer reduzierten Lebensqualität der Betroffenen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bis zur Zulassung von Tarlatamab gab es für Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen, keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen. Für die systemische Zweitlinientherapie wird bisher eine Monotherapie mit Topotecan, eine erneute Behandlung mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie oder das ACO-Schema (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin) empfohlen. Mit diesen Therapieoptionen können jedoch nur unzureichende Behandlungsergebnisse erzielt werden. So liegt das mediane Gesamtüberleben unter einer Zweitlinientherapie bisher bei nur 4 bis 8 Monaten. Zudem sind die eingesetzten Chemotherapeutika mit erheblichen behandlungsbedingten Toxizitäten verbunden. Trotz erheblicher klinischer Forschungsaktivität konnten in den letzten Jahrzehnten mehrere neuartige Therapieansätze, darunter Checkpoint-Inhibitoren und Delta-like ligand 3 (DLL3)-gerichtete Therapiekonzepte, in der hier relevanten Behandlungssituation des progredienten SCLC keinen neuen Therapiestandard mit verbessertem klinischem Nutzen gegenüber bestehenden Optionen etablieren.

Mit Tarlatamab steht erstmals ein Wirkstoff für eine zielgerichtete Immuntherapie des SCLC zur Verfügung. Tarlatamab ist ein in Deutschland entwickelter, rekombinanter, immuntherapeutischer Wirkstoff aus der Klasse der Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Moleküle und richtet sich spezifisch gegen das Transmembranprotein DLL3, welches bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit SCLC auf der Oberfläche der Tumorzellen exprimiert wird. Der Wirkmechanismus von Tarlatamab beruht auf der gleichzeitigen Bindung an DLL3 auf Tumorzellen sowie an das Oberflächenprotein CD3 auf T-Zellen, wodurch die gezielte Lyse und Apoptose der Tumorzellen vermittelt wird.

Tarlatamab bietet als zielgerichtete Immuntherapie erstmals die Möglichkeit, dem dringenden Bedarf an wirksamen Therapien beim SCLC gerecht zu werden, indem es sowohl eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit als auch patientenrelevante Verbesserungen in Bezug auf Krankheitsprogression, (Lungenkrebs-spezifische) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einem vorteilhaften Sicherheitsprofil zeigt. Dementsprechend wurde Tarlatamab bereits als vielversprechende neue Therapieoption in der Zweitlinienbehandlung des SCLC in die deutsche S3-Leitlinie aufgenommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen	2.982 bis 3.558
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen	erheblich	2.982 bis 3.558
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen	139.065,58 € ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Berechnung basierend auf einer Behandlungsdauer von 4,2 Monaten, entsprechend der medianen Behandlungsdauer mit Tarlatamab in der zulassungsbegründenden Studie DeLLphi-304. Bei Annahme einer theoretischen Behandlungsdauer von 1 Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten von 390.110,17 €.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von IMDYLLTRA® entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit IMDYLLTRA sollte unter der Anleitung und Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arztes eingeleitet und in einer geeigneten Gesundheitseinrichtung angewendet werden. Siehe Tabelle 1-13 für Empfehlungen zu möglichen Begleitmedikationen.

Patienten sind an Tag 1 und Tag 8 ab Beginn der Infusion für 6 bis 8 Stunden zu überwachen. Eine zusätzliche Überwachung sowie eine Überwachung bei nachfolgenden Infusionen erfolgen nach Ermessen des Arztes.

Für Tag 1 und Tag 8 sollten Patienten angewiesen werden, für 24 Stunden ab Beginn jeder Infusion zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe einer geeigneten Gesundheitseinrichtung zu verbleiben.

Sowohl Patienten als auch Betreuungspersonen sind vor der Entlassung über Anzeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms (*cytokine release syndrome*, CRS) und eines Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) aufzuklären.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema von IMDYLLTRA besteht aus einer Anfangsdosis von 1 mg an Tag 1, gefolgt von 10 mg an den Tagen 8 und 15 sowie danach alle 2 Wochen.

Patienten sollten bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität behandelt werden.

Empfohlene Begleitmedikationen

Begleitmedikationen zur Anwendung von IMDYLLTRA sind wie in Tabelle 1-13 angegeben anzuwenden, um das Risiko eines Zytokinfreisetzungssyndroms zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 1-13: Begleitmedikationen für Tag 1 und Tag 8

Behandlungstag	Arzneimittel	Anwendung
Tag 1 und Tag 8	8 mg Dexamethason intravenös (oder ein äquivalentes Arzneimittel) anwenden.	Innerhalb von 1 Stunde vor der IMDYLLTRA-Infusion
	Gemäß leitliniengerechter Standardtherapie wird eine intravenöse Anwendung von 1 Liter 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung empfohlen.	Unmittelbar nach Abschluss der IMDYLLTRA-Infusion

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen begrenzte Daten zu Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung vor. IMDYLLTRA wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). IMDYLLTRA wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bis hin zu terminaler Niereninsuffizienz können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung von kleinzelligem Lungenkarzinom keinen relevanten Nutzen von IMDYLLTRA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

IMDYLLTRA ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

IMDYLLTRA muss vor der intravenösen Anwendung rekonstituiert und danach weiter verdünnt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die Infusionsleitung für die Prämedikation kann für IMDYLLTRA verwendet werden. Zwischen der Anwendung der Begleitmedikationen und der IMDYLLTRA-Anwendung sollte die Infusionsleitung gespült werden.

Der gesamte Inhalt von IMDYLLTRA ist über einen Zeitraum von 1 Stunde als intravenöse Infusion mit konstanter Durchflussrate mittels einer Infusionspumpe anzuwenden, siehe

Tabelle 1-14. Die Pumpe sollte programmierbar, verriegelbar und elastomerfrei sein und über einen Alarm verfügen.

Die Infusionsleitung wird mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung ODER dem fertig zubereiteten IMDYLLTRA vorgefüllt.

Nach Abschluss der IMDYLLTRA-Infusion sollte die intravenöse Infusionsleitung 3 – 5 Minuten lang mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.

Tabelle 1-14: Informationen zur Anwendung von Tarlatamab

Infusionsdauer für eine intravenöse 250 ml-Zubereitung	Infusionsrate (ml/Stunde)
1 Stunde	250 ml/Stunde

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit einem CRS in Verbindung gebracht, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Ein CRS kann mit Symptomen wie Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Ermüdung, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen einhergehen.

Patienten und Betreuungspersonen sind über das potenzielle Auftreten eines CRS nach der Entlassung aufzuklären und anzuweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten.

Tarlatamab sollte in einer medizinischen Einrichtung angewendet werden, die über eine entsprechende Ausrüstung zur Überwachung und zum Management eines CRS verfügt. Vor Beginn der Infusionen ist sicherzustellen, dass Patienten einen ausgeglichenen Volumenhaushalt aufweisen. Patienten sind während der Einleitung der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Zur Minderung des CRS-Risikos ist es wichtig, die Behandlung mit Tarlatamab mit der angegebenen empfohlenen Anfangsdosis einzuleiten.

Ein CRS ist entsprechend den Empfehlungen im Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu behandeln.

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit einem ICANS in Verbindung gebracht, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Ereignisse, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Ein ICANS kann bis mehrere Wochen nach der Anwendung von Tarlatamab

auftreten. Nebenwirkungen, die mit einem ICANS einhergehen können, sind unter anderem Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Verwirrtheit, Delirium, Krampfanfall, Ataxie, Neurotoxizität und Tremor. Patienten sind während der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Patienten und Betreuungspersonen sind über das potenzielle Auftreten eines ICANS nach der Entlassung aufzuklären und anzuweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten.

Ein ICANS ist entsprechend den Empfehlungen im Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu behandeln.

Neutropenie

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit Neutropenie in Verbindung gebracht, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Patienten sind während der Tarlatamab-Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Neutropenie zu überwachen.

Eine Neutropenie ist entsprechend den Empfehlungen im Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu behandeln.

Infektionen

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, wurden bei mit Tarlatamab behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten Infektionen sind unter anderem Pneumonie, Harnwegsinfektion, COVID-19, Infektion der oberen Atemwege, Infektion der Atemwege, Candida-Infektion, orale Candidose und Nasopharyngitis.

Patienten sind vor und während der Behandlung mit Tarlatamab auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu überwachen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener schwerwiegender Ereignisse, wurden bei mit Tarlatamab behandelten Patienten berichtet. Klinische Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit können unter anderem Ausschlag und Bronchospasmus einschließen. Patienten sind während der Behandlung mit Tarlatamab auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit zu überwachen und entsprechend dem klinischen Befund zu behandeln. Je nach der Schwere sollte eine Unterbrechung der Behandlung oder das dauerhafte Absetzen von Tarlatamab in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zur Behandlung anderer Nebenwirkungen.

Lebertoxizität

Die Anwendung von Tarlatamab wurde mit erhöhten Leberenzymen in Verbindung gebracht. Eine Erhöhung der Leberenzyme kann mit oder ohne gleichzeitiges CRS auftreten.

Leberenzyme und Bilirubin sollten vor der Behandlung mit Tarlatamab sowie nach klinischer Indikation überwacht werden. Potenzielle Toxizitäten sind entsprechend den Empfehlungen im Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu behandeln.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung der Behandlung mit Tarlatamab zu überprüfen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Tarlatamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).