

Tarlatamabas gydant išplitusį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po gydymo platinos preparatais: DeLLphi-304 tyrimo rezultatai ir klinikinė reikšmė

TARLATAMAB FOR EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY: RESULTS OF THE DeLLphi-304 TRIAL AND CLINICAL IMPLICATIONS

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) išlieka viena agresyviausių solidinių onkologinių ligų. Nors pirmosios eilės gydymas platinos preparatais kartu su etopozidu ir imunoterapija leidžia pasiekti didelį objektyvaus atsako dažnį, daugumai pacientų liga progresuoja per pirmuosius metus, o antrosios eilės gydymo galimybės ilgą laiką buvo ribotos. Delta tipo ligandas 3 (DLL3) yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl didelės raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Tarlatamabas – pirmasis Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) registruotas į DLL3 nukreiptas dvigubai specifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas (angl. *bispecific T-cell engager*, BiTE), skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV, gydyti ligai progresavus pirmos eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba jam pasibaigus. Vaistas aktyvina citotoksinius T limfocitus, sujungdamas CD3 receptorių ir DLL3 ekspresuojančią navikinę ląstelę.

Reikšminiai žodžiai: smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, delta tipo ligandas 3, bispecifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas, tarlatamabas, DeLLphi-304 klinikinis tyrimas.

Summary. Extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) remains one of the most aggressive malignancies despite high initial sensitivity to platinum-based chemotherapy. Most patients experience disease progression within the first year, and effective second-line treatment options have been limited. Delta-like ligand 3 (DLL3) is highly expressed on SCLC cells while showing minimal expression in normal tissues, making it an attractive therapeutic target. Tarlatamab is the first DLL3-directed bispecific T-cell engager (BiTE) approved by the European Medicines Agency for adults with ES-SCLC requiring systemic treatment after progression on or after platinum-based chemotherapy. By simultaneously binding CD3-positive T lymphocytes and DLL3-positive tumour cells, tarlatamab redirects the patient's immune system against malignant cells.

Keywords: small-cell lung cancer, DLL3, tarlatamab, bispecific T-cell engager, DeLLphi-304 clinical trial.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1974>

IVADAS

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) sudaro apie 15 proc. visų plaučių vėžio atvejų ir pasižymi viena agresyviausių klinikinių eigų tarp solidinių navikų. Išplitusiu SLPV sergančių pacientų penkerių metų išgyvenamumas nesiekia net 5 proc. [1]. Jam būdingas itin greitas augimas, ankstyvas metastazavimas ir didelis jautrumas pradinei chemoterapijai, tačiau beveik visiems pacientams anksčiau arba vėliau pasireiškia atsparumas gydymui, o bendrojo išgyvenamumo mediana tesiekia apie 12 mėn. [2]. Prognozė ypač nepalanki pacientams, kurių liga yra atspari platinos preparatams (atsparumas apibrėžiamas kaip ligos progresavimas, kai laikotarpis be chemoterapijos po paskutinės pirmos

eilės chemoterapijos platinos preparatais dozės buvo trumpesnis nei 90 d.), taip pat 40–70 proc. pacientų, kuriems ligos laikotarpiu išsivysto metastazės galvos smegenyse [3].

Per pastaruosius 30 metų SLPV antros eilės gydymo pažanga buvo ribota, daugelyje šalių vieninteliu standartiniu gydymo būdu išliko topotekanas. Kai kuriose šalyse gydymui buvo patvirtinti lurbinektedinas ir amrubicinas, tačiau, III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, gydymas šiais preparatais, palyginti su topotekanu, reikšmingai nepailgino bendrojo išgyvenamumo [4, 5]. Abiejų šių chemoterapinių vaistų klinikinė nauda buvo ribota: bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 7,5–9,3 mėn., o gydymas buvo susijęs su

reikšmingu hematologiniu toksiškumu [5, 6]. Nepalankios gydymo baigtys ir sudėtingas nepageidaujamų reakcijų profilis pabrėžia veiksmingesnių ir geriau toleruojamų antros eilės gydymo galimybių poreikį.

Vienas svarbiausių pastarųjų metų molekulinės onkologijos pasiekimų – delta tipo ligando 3 (DLL3) kaip specifinio SLPV biologinio žymens identifikavimas. DLL3 yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl didelės raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Šis selektyvumas sudarė prielaidas kurti naujos kartos imunoterapinius preparatus, nukreiptus būtent į DLL3 ekspresuojančias navikines ląsteles. Normaliuose audiniuose DLL3 daugiausia lokalizuojasi intraceliuliariai ir praktiškai neaptinkamas ląstelės paviršiuje, o SLPV ląstelėse jis gausiai ekspresuojamas membranoje, todėl tampa lengvai prieinamu imunoterapijos taikiniu [8]. DLL3 raiška išlieka stabili tiek pirminiame navike, tiek metastazėse, nepriklausomai nuo ankstesnio sisteminio gydymo [9]. Tai leidžia tikėtis išliekančio gydymo veiksmingumo net po chemoimunoterapijos.

Tarlatamabas yra bispecifinis T ląstelių aktyvinantis imunoterapinis preparatas, kuris vienu metu jungiasi prie DLL3 vėžinių ląstelių paviršiuje ir prie CD3 receptorių T limfocitų paviršiuje. Tokiu būdu dirbtinai suartinamos abi ląstelės ir suformuojama imunologinė sinapsė [10]. Aktyvuoti T limfocitai pradeda išskirti perforiną ir granzimus, kurie inicijuoja navikinių ląstelių apoptozę, kartu aktyvinama citokinų sekrecija, kuri yra svarbi priešnavikinio atsako dalis. Toks veikimo mechanizmas skatina navikinių ląstelių lizę nepriklausomai nuo jų atpažinimo per I klasės pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex class I*, MHC I) molekules [11]. Tarlatamabas pats nukreipia T ląstelę į DLL3 ekspresuojančią navikinę ląstelę. Tai ypač aktualu SLPV, kuriam dažnai būdinga sumažėjusi MHC I raiška.

Tarlatamabo klinikinė plėtra vyko nuosekliai – nuo ankstyvosios fazės tyrimų, skirtų dozavimo režimui ir preliminariam saugumui bei veiksmingumui įvertinti, iki III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo. Pirmosios fazės DeLLphi-300 tyrime vertintas tarlatamabo saugumas, toleravimas ir dozavimo režimai, atliekant dozės didinimo analizę. Atliekant tyrimą pirmą kartą įrodyta, kad į DLL3 nukreipta T limfocitų aktyvacija gali sukelti objektyvią naviko regresiją SLPV pacientams, kuriems liga progresavo po kelių ankstesnių gydymo eilių. Taip pat nustatyta, kad dažniausia specifinė nepageidaujama reakcija yra citokinų išsiskyrimo sindromas (angl. *cytokine release syndrome*, CRS), kuris daugiausia pasireiškė ankstyvuoju gydymo laikotarpiu [12]. Remiantis šiais rezultatais, atliktas II fazės DeLLphi-301 tyrimas. Jame pasirinkta 10 mg dozė pasižymėjo geriausiu veiksmingumu ir saugumu santykiu. Tyrime nustatytas kliniškai reikšmingas ob-

jektyvus atsako dažnis bei ilga atsako trukmė pacientams, kuriems iki tol gydymo galimybės buvo labai ribotos [13]. Remiantis šiais duomenimis, 2024 m. gegužę Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) suteikė tarlatamabui pagreintą registraciją išplitusiu SLPV sergantiems pacientams gydyti, kai liga progresavo gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo [14].

DeLLphi-301 tyrimo rezultatai tapo pagrindu III fazės atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimui DeLLphi-304, kuriame pirmą kartą tiesiogiai palygintas tarlatamabas ir standartinė antrosios eilės chemoterapija. DeLLphi-304 tapo pirmuoju III fazės klinikinio tyrimu, kuriame įrodyta, kad į DLL3 nukreipta imunoterapija statistiškai reikšmingai pagerina bendrąjį išgyvenamumą, palyginti su standartine chemoterapija. Remiantis DeLLphi-304 klinikinio tyrimo rezultatais, 2026 m. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino tarlatamabą suaugusiems pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV, gydyti ligai progresavus pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo [15, 16].

TARLATAMABO VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS: DeLLphi-304 KLINIKINIS TYRIMAS

Tyrimo dizainas

DeLLphi-304 yra III fazės atsitiktinių imčių daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame vertintas tarlatamabo veiksmingumas pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV po ligos progresavimo gydant platinos preparatais. Į tyrimą įtraukti 18 metų arba vyresni pacientai, sergantys SLPV, kurie progresavo pirmos eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo. Tyrime dalyvavo 509 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į tarlatamabo ir chemoterapijos (topotekano, lurbinektedino arba amrubicino) grupes. Chemoterapijos grupėje buvo skiriamas topotekanas visose tyrime dalyvavusiose šalyse, išskyrus Japoniją; lurbinektedinas buvo skiriamas Australijoje, Kanadoje, Singapūre, Pietų Korėjoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, o amrubicinas – Japonijoje. Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal ankstesnį gydymą programuotos ląstelių žūties ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) arba programuotos ląstelių žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) inhibitoriais (taip arba ne), laikotarpio be chemoterapijos trukmę (iki 90 d., 90–180 d. arba nuo 180 d.), metastazių galvos smegenyse buvimą arba nebuvimą ir numatytą chemoterapijos režimą (topotekanas arba amrubicinas, palyginti su lurbinektedinu). Į tyrimą taip pat buvo leidžiama įtraukti pacientus, kuriems nustatytos metastazės galvos smegenyse, nepriklausomai nuo to, ar dėl šių metastazių anks-

čiau taikytas gydymas, su sąlyga, kad jos nesukėlė simptomų, o paciento klinikinė būklė – stabili. DLL3 raiška nebuvo būtina įtraukimo į tyrimą sąlyga [1]. Tyrimo dizainas pateikiamas 1 pav.

Tarlatamabas buvo skiriamas 60 min. trukmės intravenine infuzija. Pirmojo 28 d. gydymo ciklo pirmąją dieną skirta pradinė, palaipsniui didinamo dozavimo schemai skirta 1 mg dozė, po kurios aštuntąją ir 15-ąją pirmojo ciklo dienomis buvo skiriama po 10 mg. Vėliau tarlatamabas buvo skiriamas po 10 mg kas 2 sav. Iš pradžių po pirmųjų dviejų infuzijų pacientai 48 val. buvo stebimi stacionare, vėliau, pakeitus tyrimo protokolą, stebėsenos trukmė buvo sutrumpinta iki 6–8 val. ambulatorinėmis sąlygomis. Tyrimo gydymas tęstas tol, kol radiologiškai patvirtintas ligos progresavimas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atšaukė sutikimą dalyvauti tyrime arba mirė. Perėjimas iš vienos tyrimo gydymo grupės į kitą (angl. *crossover*) nebuvo leidžiamas.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos progresavimo, pacientų pranešamos baigtys (dusulio, kosulio ir krūtinės skausmo simptomų įverčių, fizinio funkcionavimo bei bendrosios sveikatos būklės įverčių pokytį 19-ąją savaitę). Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsakas į gydymą, ligos kontrolė ir atsako trukmė. Antrinės saugumo vertinamosios baigtys apėmė nepageidaujamas reakcijas ir sunkias nepageidaujamas reakcijas.

DeLLphi-304 tyrimo rezultatai

DeLLphi-304 tyrimo populiacija atspindėjo kasdienę klinikinę praktiką. Vidutinis pacientų amžius buvo 65 metai, beveik 70 proc. sudarė vyrai. Daugiau kaip 90 proc. pacientų sirgo metastazavusia liga, beveik pusei rasta metastazių galvos smegenyse, o daugiau kaip trečdaliui – metastazių kepenyse. Dauguma pacientų jau buvo gydyti PD-L1 arba PD-1 inhibitoriais pagal pirmąją gydymo eilę (1 lentelė). Tai viena sunkiausiai gydomų pacientų grupių, kuriai istoriškai būdavo labai ribotos antrosios eilės gydymo galimybės.

2025 m. sausio 29 d., nustatytą duomenų analizės datą, gydymo trukmės mediana tarlatamabo grupėje siekė 4,2 mėn. (intervalas – 0,0–17,2 mėn.), palyginti su

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

	Tarlatamabas (n = 254)	Chemoterapija (n = 255)
Amžiaus mediana, metai (intervalas)	64 (20–86)	66 (26–84)
Vyrai / moterys, proc.	72 / 28	66 / 34
Rasė Azijiečiai / juodaodžiai / baltaodžiai, proc.	38 / 1 / 60	42 / 1 / 55
Rūkymo anamnezė Esami arba buvę rūkaliai / niekada nerūkę, proc.	91 / 9	88 / 12
ECOG funkcinė būklė, 0 / 1*, proc.	33 / 67	31 / 68
Ankstesnis gydymas PD-L1 ar PD-1 inhibitoriais, proc.	71	71
Laikotarpis be chemoterapijos, proc. < 90 d. ≥ 90–180 d. ≥ 180 d.	43 33 24	45 31 25
Metastazės galvos smegenyse [†] / kepenyse, proc.	44 / 33	45 / 37
DLL3 ekspresija, proc. (n/N [‡])	95 (207/217)	93 (198/214)

* Po atrankos ECOG funkcinės būklės įvertinimas sumažėjo iki dviejų balų dviem pacientams kiekvienoje grupėje prieš pradėdant gydymą.

[†] Įtraukti pacientai, kuriems dėl metastazių galvos smegenyse taikyta spindulinė terapija.

[‡] n – pacientų, kuriems nustatyta DLL3 ekspresija, skaičius; N – pacientų, kurių navikinio audinio mėginys buvo tinkamas DLL3 ekspresijai įvertinti, skaičius. DLL3 ekspresija nebuvo būtina įtraukimo į tyrimą sąlyga.

ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė; DLL3 – į delta panašus ligandas 3; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PD-1 – programuotos ląstelių žūties baltymas 1.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

- Histologiškai arba citologiškai patvirtintas SLPV
- Ligos progresavimas po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu ± PD-L1 arba PD-1 inhibitoriaus*
- ECOG funkcinė būklė 0–1
- Simptomų nesukeliantis, gydytos ar negydytos metastazės galvos smegenyse

Stratifikacijos veiksniai:

- Ankstesnis gydymas PD-L1/PD-1 inhibitoriais (skirtas arba ne)
- Laikotarpis be chemoterapijos (< 90 d. arba ≥ 90 – < 180 d. arba ≥ 180 d.)
- Metastazės galvos smegenyse (nustatyta arba ne)
- Numatyta chemoterapija (topotekanas arba amrubicinas arba lurbinektedinas)

Tarlatamabas
(n = 254)

R
1:1
(N = 509)

Chemoterapija**
(n = 255)

Topotekanas (n = 185);
lurbinektedinas (n = 47);
amrubicinas (n = 23)

1 pav. DeLLphi-304 klinikinio tyrimo dizainas

* Jei PD-L1 arba PD-1 inhibitorius buvo pirmosios eilės gydymo dalis, jo gydymas turėjo būti nesėkmingas arba pacientas turėjo būti netinkamas tokiame gydymui.

** Topotekanas skirtas visose šalyse, išskyrus Japoniją; lurbinektedinas – Australijoje, Kanadoje, Korėjos Respublikoje, Singapūre ir JAV; amrubicinas – Japonijoje.

SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PD-1 – programuotos ląstelių žūties baltymas 1.

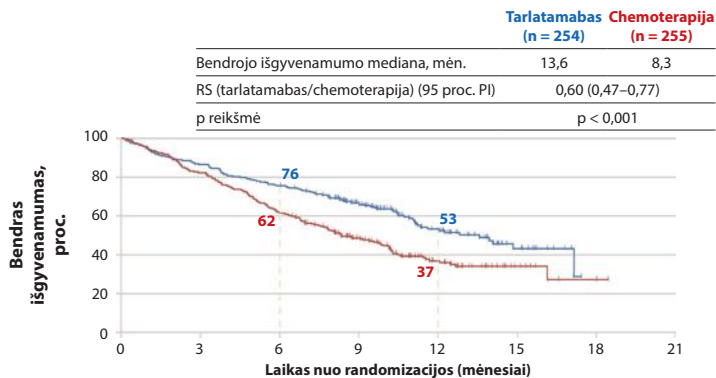
2,5 mėn. (intervalas – 0,0–14,7 mėn.) chemoterapijos grupėje. Tuo metu gydymą vis dar tęsė 69 pacientai (27 proc.) tarlatamabo grupėje ir 19 pacientų (7 proc.) chemoterapijos grupėje. Stebėsenos dėl bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana tarlatamabo grupėje buvo 11,2 mėn., o chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. Iki tarpinės analizės buvo užregistruoti 263 mirties atvejai: 111 tarlatamabo grupėje ir 152 chemoterapijos grupėje. Tarpinei analizei buvo iš anksto nustatyta

Farmakoterapija

dvipusė $p = 0,02$ veiksmingumo riba.

Gydymas tarlatamabu buvo susijęs su statistiškai reikšmingai ilgesniu bendroju išgyvenamumu, palyginti su chemoterapija. Bendrojo išgyvenamumo mediana tarlatamabo grupėje siekė 13,6 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,1–nepasiekta), o chemoterapijos grupėje – 8,3 mėn. (95 proc. PI – 7,0–10,2). Stratifikuotas mirties rizikų santykis buvo 0,60 (95 proc. PI – 0,47–0,77; $p < 0,001$). Tai atitiko 40 proc. mažesnę mirties riziką, palyginti su chemoterapija (2 pav.). Nustatytas skirtumas atitiko iš anksto apibrėžtą tarpinės veiksmingumo analizės statistinio reikšmingumo kriterijų ($p < 0,02$). Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotas 6 mėn. bendrojo išgyvenamumo rodiklis tarlatamabo grupėje buvo 76 proc., o po 12 mėn. – 53 proc., chemoterapijos grupėje šie rodikliai atitinkamai buvo 62 proc. ir 37 proc. (2 pav.). Siekiant įvertinti tarlatamabo poveikį skirtinguose klinikiniuose pogrupiuose buvo atlikta iš anksto numatytų pacientų pogrupių analizė.

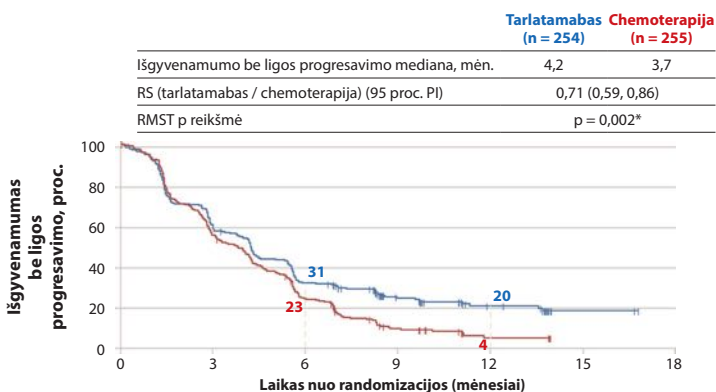
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana tarlatamabo grupėje buvo 4,2 mėn. (95 proc. PI – 3,4–4,5), o chemoterapijos grupėje – 3,7 mėn. (95 proc. PI – 2,9–4,2). Tai atitiko 29 proc. mažesnę progresavimo arba mirties riziką, rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, RS) – 0,71 ($p < 0,001$). Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotas 6 mėn. išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklis atitinkamai buvo 31 proc. ir 23 proc., o 12 mėn. – 20 proc. ir 4 proc. tarlatamabo ir chemoterapijos



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	254	220	192	131	60	17	0
Chemoterapija	255	210	156	97	42	9	2

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

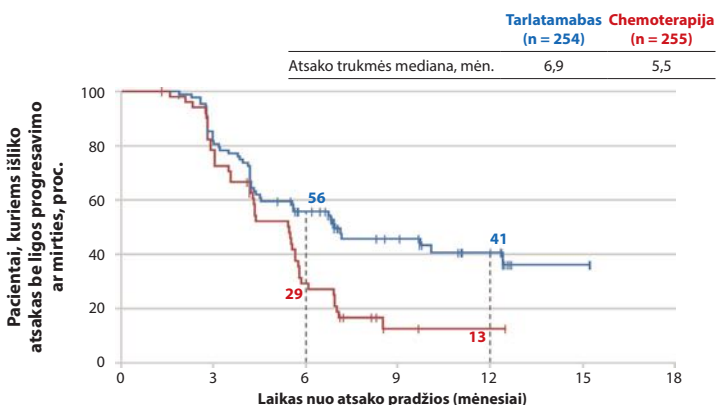
Stebėsenos trukmės mediana: tarlatamabo grupėje – 11,2 mėn., chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	254	147	78	37	18	2	0
Chemoterapija	255	137	56	15	3	0	-

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Stebėsenos trukmės mediana: tarlatamabo grupėje – 11,0 mėn., chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; RMST – riboto vidutinio išgyvenamumo laiko (angl. *restricted mean survival time*) metodas.



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	89	70	41	22	15	2	0
Chemoterapija	52	40	14	2	1	0	-

	Tarlatamabas (n = 254)	Chemoterapija (n = 255)
Geriausias bendrasis atsakas, n** (proc.)		
Visiškas atsakas	3 (1)	0 (0)
Dalinis atsakas	86 (34)	52 (20)
Stabili liga	84 (33)	112 (44)
Progresuojanti liga	56 (22)	50 (20)
Neįvertinta / neatliktas kontrolinis vaizdinis tyrimas	25 (10)	41 (16)
Objektyvaus atsako dažnis, proc. (95 proc. PI)	35 (29–41)	20 (16–26)
Atsako trukmės mediana, mėn. (95 proc. PI)	6,9 (4,5–12,4)	5,5 (4,2–5,7)
Laiko iki objektyvaus atsako mediana, mėn. (IQR)	1,5 (1,4–1,6)	1,4 (1,3–2,2)
Duomenų analizės metu išliekantis atsakas, n* (proc.)	42 (47)	8 (15)

4 pav. Objektyvaus atsako dažnis ir trukmė

* Atsakas į gydymą vertintas pagal RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 kriterijus. Visiškas arba dalinis atsakas turėjo būti patvirtintas praėjus ne mažiau kaip 4 sav. nuo pirminio visiško arba dalinio atsako nustatymo.

† Tyrėjo įvertintas atsakas ketintų gydyti (angl. *intention-to-treat*, ITT) pacientų analizės populiacijoje. * Bendras pacientų, kuriems nustatytas atsakas į gydymą, skaičius. PI – pasikliautinis intervalas; IQR – tarpkvartilinis intervalas.

grupėse (3 pav.). Išgyvenamumo be ligos progresavimo analizėje proporcingųjų rizikų prielaida nebuvo tenkinama, todėl gydymo grupių skirtumui įvertinti taikytas iš anksto numatytas riboto vidutinio išgyvenamumo laiko (angl. *restricted mean survival time*, RMST) metodas. Vertinant 12 mėn. laikotarpį, apskaičiuotas ribotas vidutinis išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas tarlatamabo grupėje buvo 5,3 mėn., o chemoterapijos grupėje – 4,3 mėn.; nustatytas skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,002$). Papildomai apskaičiuotas dalinis svertinis vidutinis ligos progresavimo arba mirties rizikų santykis, atsižvelgiant į iki atsitiktinės atrankos ir 3 mėn. po registruotų įvykių skaičių, buvo 0,71 (95 proc. PI – 0,59–0,86). Po ligos progresavimo tolesnis priešnavikinis gydymas buvo skirtas 47 proc. (237 iš 509) visų tyrimo pacientų: 44 proc. (112 iš 254) tarlatamabo grupėje ir 49 proc. (125 iš 255) chemoterapijos grupėje.

Patvirtinto objektyvaus atsako dažnis tarlatamabo grupėje buvo 35 proc. (95 proc. PI – 29–41), palyginti su 20 proc. (95 proc. PI – 16–26) chemoterapijos grupėje (RS – 1,73; 95 proc. PI – 1,29–2,33). Laiko iki atsako mediana abiejose gydymo grupėse buvo panaši – 1,5 mėn. tarlatamabo grupėje ir 1,4 mėn. chemoterapijos grupėje. Duomenų analizės laikotarpiu atsakas be ligos progresavimo arba mirties išliko 42 iš 89 (47 proc.) į gydymą reagavusių pacientų tarlatamabo grupėje, palyginti su aštuoniais iš 52 (15 proc.) pacientų chemoterapijos grupėje. Atsako trukmės mediana tarlatamabo grupėje buvo 6,9 mėn. (95 proc. PI – 4,5–12,4), o chemoterapijos grupėje – 5,5 mėn. (95 proc. PI – 4,2–5,7). Pagal Kaplano-Mejerio metodą apskaičiuota 12 mėn. išliekančio atsako tikimybė atitinkamai buvo 41 proc. ir 13 proc. (4 pav.).

Atliekant iš anksto numatytą pacientų pranešamų baigčių (angl. *patient-reported outcomes*) pokyčių 19-ąją savaitę analizę, į ją buvo įtraukti tik gydymo laikotarpiu surinkti pacientų duomenys. Pacientų pateiktų baigčių analizė parodė, kad gydymas tarlatamabu, palyginti su chemoterapija, buvo susijęs su reikšmingai didesniu dusulio (vidutinis skirtumas –9,14 balo; 95 proc. PI – –12,64–(–5,64); $p < 0,001$) ir kosulio simptomų sumažėjimu (šansų santykis – 2,04; 95 proc. PI – 1,17–3,55; $p = 0,01$). Krūtinės skausmo įverčio pokyčio nuo pradinio lygio skirtumas tarp gydymo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Tarlatamabo saugumas

Daugumai abiejų grupių pacientų po gydymo pradžios pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Nors su gydymu

susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis tarlatamabo ir chemoterapijos grupėse buvo panašus (atitinkamai – 93 proc. ir 91 proc.), kliniškai reikšmingų, 3 arba aukštesnio laipsnio, su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų tarlatamabo grupėje nustatyta rečiau nei chemoterapijos grupėje (27 proc. ir 62 proc.). Vertinant visas nepageidaujamas reakcijas, 3 ar aukštesnio laipsnio reiškiniai taip pat buvo retesni tarlatamabo grupėje (54 proc. ir 80 proc.). Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos užregistruotos 28 proc. tarlatamabo grupės ir 31 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų gydymą teko laikinai nutraukti ar sumažinti vaisto dozę 19 proc. tarlatamabo grupės ir 55 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dėl šių reakcijų gydymas buvo visiškai nutrauktas atitinkamai 3 proc. ir 6 proc. pacientų. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, lėmusios paciento mirtį, pasireiškė vienam pacientui (iki 1 proc.) tarlatamabo grupėje ir keturiems pacientams (2 proc.) chemoterapijos grupėje (2 lentelė). Dažniausios 3 arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, nuo gydymo pradžios pasireiškusios bent 5 proc. kurios nors grupės pacientų, daugiausia atspindėjo su chemoterapija susijusį hematologinį toksiškumą.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (angl. *cytokine release syndrome*, CIS) nustatytas 56 proc. (142 iš 252) tarlatamabu gydytų pacientų. Dauguma CIS atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo – 1 laipsnio (42 proc.) arba 2 laipsnio (13 proc.), tik trims pacientams (1 proc.) nustatytas 3 laipsnio CIS. DeLLphi-304 analizėje sunkesnių CIS atvejų neužregistruota. CIS

2 lentelė. Saugumo profilis

	Tarlatamabas (n = 252)*	Chemoterapija (n = 244)*
Gydymo trukmės mediana, mėn. (intervalas)	4,2 (0–17,2)	2,5 (0–14,7)
Visos nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	249 (99)	243 (100)
Visos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	235 (93)	223 (91)
3 ar aukštesnio laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	67 (27)	152 (62)
Sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	70 (28)	75 (31)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo laikinai nutrauktas ir (arba) sumažinta dozė, n (proc.)	48 (19)	134 (55)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, n (proc.)	7 (3)	15 (6)
Su gydymu susijusios 5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos [†] , n (proc.)	1 (0,4)	4 (2)

* Saugumo analizės populiacija: pacientai, gavę bent vieną paskirto tiriamojo gydymo dozę.

[†] Vienas su tarlatamabu susijęs 5 laipsnio reiškinys pasireiškė ICANS progresuojančio neurologinio blogėjimo kontekste, kartu esant persistuojančiam karščiavimui, hipoksemijai ir hipotenzijai.

ICANS – su imuninių efektorinių ląstelių aktyvacija susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

dažniausiai pasireiškė po vienos iš pirmųjų dviejų tarlatamabo dozių: po pirmosios dozės – 39 proc., o po antrosios dozės – 35 proc. Kliniškai reikšmingesnis, 2 arba 3 laipsnio CIS, dažniau pasireiškė po pirmosios nei po antrosios dozės: atitinkamai – 12 proc. ir 5 proc. pacientų. Dauguma CIS atvejų išnyko taikant vien palaikomąjį gydymą. Gliukokortikoidų CIS gydyti prireikė 16 proc. pacientų, tocilizumabo – 4 proc., papildomos deguonies terapijos – 8 proc., o vazopresorių – mažiau nei 1 proc. pacientų. Laiko iki CIS išnykimo mediana buvo 2 d. (intervalas – 2–4 d.). Pažymėtina, kad po pirmųjų dviejų tarlatamabo dozių CIS charakteristikos – dažnis, sunkumo laipsnis, baigtys, laikas iki intervencijos ir reiškinio išnykimo – buvo panašios pacientams, kurie po infuzijos buvo 6–8 val. stebimi ambulatoriškai (n = 43), ir pacientams, kurie 48 val. buvo stebimi stacionare (n = 209).

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 56 proc. tarlatamabo grupės ir 35 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dažniausia neurologinė nepageidaujama reakcija tarlatamabo grupėje buvo disgeuzija, pasireiškusi 24 proc. pacientų (18 proc. – 1 laipsnio ir 6 proc. – 2 laipsnio), palyginti su 2 proc. chemoterapijos grupėje (visi 1 laipsnio). 3 ar aukštesnio laipsnio neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 4 proc. tarlatamabo ir 6 proc. chemoterapijos grupės pacientų.

Su imuninių efektorinių ląstelių aktyvacija susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) pasireiškė 6 proc. (15 iš 252) tarlatamabu gydytų pacientų. Beveik visi ICANS atvejai buvo 1 arba 2 laipsnio. Užregistruotas vienas 5 laipsnio atvejis: paciento mirtis buvo susieta su ICANS, pasireiškusiu progresuojant neurologinei būklei kartu su išliekančiu karščiavimu, hipoksemija ir hipotenzija. Didžioji dauguma atvejų buvo grįžtami.

Be imuninių komplikacijų, gydant tarlatamabu stebėtos ir kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos. Neutropenija nustatyta 16,9 proc. pacientų, o 3 arba aukštesnio laipsnio – 8,2 proc. Infekcijos dažniausiai nustatytos pacientams, kuriems pasireiškė neutropenija arba kurie jau buvo intensyviai gydyti anksčiau. Padidėję kepenų fermentai dažniausiai buvo laikini ir dažnai pasireiškėdavo kartu su CIS.

DISKUSIJA

DeLLphi-304 – tarptautinis, daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame lyginamas tarlatamabo ir chemoterapijos (topotekano, lurbinektedino arba amrubicino) veiksmingumas bei saugumas pacientams, sergantiems SLPV, kurių liga progresavo pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo skirtas PD-L1 arba

PD-1 inhibitorius. DeLLphi-304 tapo pirmuoju III fazės klinikinio tyrimu, kuriame įrodyta, kad į DLL3 nukreipta imunoterapija statistiškai reikšmingai pagerina bendrąją išgyvenamumą, palyginti su standartine chemoterapija.

Gydymas tarlatamabu, palyginti su chemoterapija, ne tik reikšmingai prailgino bendrąją išgyvenamumą, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas pranašumas vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo. Gydymas tarlatamabu buvo susijęs su palankesniais pacientų pateiktais rezultatais vertinant dusulį ir kosulį – dažnus SLPV simptomus, turinčius reikšmingos įtakos pacientų gyvenimo kokybei. Svarbu pažymėti, kad į tyrimą buvo įtraukti ir nepalankios prognozės pacientai, įskaitant sergančiuosius platinai atsparia liga bei turinčius metastazių galvos smegenyse, o dauguma pacientų anksčiau buvo gydyti PD-L1 arba PD-1 inhibitoriais.

Beveik 5 mėn. bendrojo išgyvenamumo skirtumas ir 40 proc. sumažėjusi mirties rizika atsinaujinusio SLPV populiacijoje laikomas itin reikšmingais, nes ankstesniuose antrosios eilės tyrimuose bendrasis išgyvenamumas dažniausiai neviršydavo 6–9 mėn. [1]. Vienas svarbiausių DeLLphi-304 privalumų buvo rezultatų nuoseklumas įvairių pacientų grupių atžvilgiu. Bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas buvo stebimas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, ankstesnio PD-L1 ar PD-1 inhibitoriaus skyrimo, jautrumo platinos preparatams, metastazių galvos smegenyse, Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG) funkcinės būklės. Šie duomenys rodo, kad tarlatamabo klinikinė nauda nėra apribota siaura pacientų populiacija.

Reikšmingas pranašumas nustatytas ir vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo. Nors absoliutus skirtumas nebuvo didelis, jis buvo tolygus su bendrojo išgyvenamumo rezultatais ir rodo geresnę ilgalaikę ligos kontrolę. Objektivus atsako dažnis buvo vienas ryškiausių tarlatamabo pranašumų. Naviko regresavimas nustatytas 35,0 proc. pacientų, gydytų tarlatamabu, ir 20,4 proc. gavusių standartinę chemoterapiją. Tai reiškia beveik dvigubai didesnę tikimybę pasiekti objektyvų atsaką skiriant gydymui tarlatamabą. Ankstesni DeLLphi-301 rezultatai taip pat parodė, kad daugeliui atsaką pasiekusių pacientų jis išlikdavo ilgą laiką, o tai leidžia manyti, kad daliai ligonių tarlatamabas gali užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę [9]. Šie rezultatai rodo, kad, palyginti su chemoterapija, gydymas tarlatamabu buvo susijęs su didesniu objektyvaus atsako dažniu ir didesne ilgalaikio atsako tikimybe, nors laikas iki atsako abiejose gydymo grupėse buvo panašus.

DeLLphi-304 tyrimo rezultatai parodė T limfocitus į navikines ląsteles nukreipiančios bispecifinės terapijos pranašumą prieš chemoterapiją pacientams,

sergantiems SLPV, kurių liga progresavo pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo. Bispecifiniai T limfocitus aktyvinantys antikūnai veikia iš esmės kitaip nei citotoksinė chemoterapija ar imuninės kontrolės taškų inhibitoriai. Tarlatamabas aktyviai sujungia CD3 teigiamus T limfocitus su DLL3 ekspresuojančiomis navikinėmis ląstelėmis, todėl gydymo pradžioje išsivysto intensyvi imuninė aktyvacija. Dėl šios priežasties dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra ne hematologinis toksinis poveikis, o specifinės imuninės komplikacijos.

CIS yra dažniausia specifinė tarlatamabo sukelta nepageidaujama reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei ar mirtina. Pagal apibendrintus saugumo duomenis CIS pasireiškė 56,7 proc. pacientų, o sunkūs CIS reiškiniai – 19,7 proc. pacientų; poregistraciniu laikotarpiu taip pat pranešta apie mirtinus CIS atvejus [17]. Iš pirmo žvilgsnio daugiau kaip pusė pacientų pasireiškęs CIS gali atrodyti reikšmingas gydymą ribojantis veiksnys, tačiau išsamesnė registracinių tyrimų analizė parodė, kad dauguma epizodų buvo trumpalaikiai ir apsiribojo pirmosiomis dviem infuzijomis bei retai lėmė būtinybę taikyti neatidėliotinas gydymo priemones arba visiškai nutraukti gydymą. Atsižvelgiant į būdingą ankstyvą CIS pasireiškimą, tarlatamabas skiriamas taikant laipsniško dozės didinimo (angl. *step-up dosing*) schemą, kuri yra viena iš CIS rizikos mažinimo priemonių. Prognozuojamas ir kliniškai valdomas CIS pobūdis tyrimo eigoje leido sutrumpinti po pirmųjų dviejų tarlatamabo infuzijų taikytą 48 val. stacionarinę stebėseną. Pagal dabartines rekomendacijas pacientus reikia stebėti 6–8 val. nuo infuzijos pradžios (1-ąją ir 8-ąją dienomis); taip pat 24 val. po kiekvienos infuzijos pacientai turi likti šalia sveikatos priežiūros įstaigos kartu su prižiūrinčiu asmeniu [17].

Standartizuota profilaktikos schema leidžia reikšmingai sumažinti sunkių imuninių komplikacijų dažnį ir laikoma būtina saugaus gydymo dalimi. EMA rekomenduojama standartizuota profilaktikos schema: prieš pirmąsias dvi tarlatamabo dozes rekomenduojama 8 mg deksametazono į veną (arba ekvivalentinė kito gliukokortikoido dozė) ne daugiau kaip 1 val. prieš infuziją; kartu užtikrinant adekvatų skysčių suvartojimą – iškart po tarlatamabo infuzijos rekomenduojama suleisti 1 l 0,9 proc. natrio chlorido tirpalo. [17]. Įdiegus standartizuotą laipsniško dozavimo, premedikacijos ir stebėsenos strategiją, sunkių imuninių komplikacijų dažnis išliko nedidelis, o gydymo nutraukimas dėl toksinio poveikio buvo retas.

Kita šiai vaistų klasei būdinga nepageidaujama reakcija ICANS pasireiškė retai, dažniausiai buvo nedidelio sunkumo laipsnio ir paprastai buvo valdoma skiriant gliukokortikoidus. Apibendrintų registracinių tyrimų duomenimis ICANS pasireiškė 4,7 proc. pacientų [17].

Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 9 d., tačiau sindromas gali pasireikšti net po kelių savaičių. Dauguma reakcijų išnyko per 4 d. Dažniausi neurologiniai simptomai buvo: sumišimas, kalbos sutrikimai, encefalopatija, tremoras, traukuliai, koordinacijos sutrikimai. Dauguma atvejų buvo grįžtami [18].

DeLLphi-304 yra reikšmingas klinikinis tyrimas, žymintis svarbią pažangą gydant SLPV. Šio tyrimo rezultatai, gauti tiriant pacientus, kuriems liga atsinaujino arba progresavo po ankstesnio gydymo, pabrėžia būtinybę įvertinti tarlatamabo veiksmingumą ankstesnėse gydymo eilėse. Šiuo metu vykdomi III fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose vertinama galimybė tarlatamabą taikyti ankstesnėse gydymo eilėse – DeLLphi-305, DeLLphi-306 ir DeLLphi-312 [19, 20]. Jei šių tyrimų rezultatai bus palankūs, DLL3 nukreipta imunoterapija gali tapti ne tik atsinaujinusio, bet ir naujai diagnozuoto išplitusio SLPV gydymo dalimi.

Tarlatamabo suteikiama išgyvenamumo nauda, daugiausia nedidelio laipsnio toksinis poveikis ir palankūs pacientų pranešamų baigčių rezultatai pagrindžia tarlatamabo taikymą gydant SLPV, progresavusį pirmos eilės chemoterapijos platinos preparatais laikotarpiu arba po jos.

APIBENDRINIMAS

DLL3 yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl selektyvios raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Tarlatamabas – pirmasis Europos Sąjungoje registruotas į DLL3 nukreiptas bispecifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas – reikšmingai pagerina bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV po gydymo platinos preparatais. III fazės DeLLphi-304 tyrimas pirmą kartą įrodė imunoterapinio preparato pranašumą prieš standartinę antrosios eilės chemoterapiją. Be bendrojo išgyvenamumo pagerėjimo, nustatytas didesnis objektyvaus atsako dažnis ir ilgesnė ligos kontrolė. Gydymas tarlatamabu susijęs su specifinėmis imuninėmis komplikacijomis, ypač citokinių išsiskyrimo sindromu ir ICANS, tačiau dauguma jų pasireiškia ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir yra sėkmingai valdomos laikantis EMA rekomenduojamų algoritmų.

Šiuo metu turimi klinikiniai duomenys leidžia tarlatamabą laikyti reikšminga sisteminio gydymo galimybe pacientams, sergantiems atsinaujinusiu išplitusiu SLPV po gydymo platinos preparatais.

Straipsnio publikaciją remia biotechnologijų kompanija AMGEN

SC-LT-AMG 757-00012 2026 m. rugsėjis

LITERATŪRA

1. 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(4):349–61.

2. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39.
3. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663–71.
4. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Dingemans AMC, Laktionov K, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):74–86.
5. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):4012–9.
6. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):645–54.
7. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*. 2020;126(14):3192–201.
8. Rojo F, Corassa M, Mavroudis D, Öz AB, Biesma B, Brcic L, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;147:237–43.
9. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75.
10. Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, Smit MAD, Carbone DP, He K. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):61.
11. Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, Estrada J, Zhan J, Deegen P, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1526–37.
12. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2893–903.
13. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75.
14. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to tarlatamab-dlle for extensive-stage small-cell lung cancer [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 May 16 [cited 2026 Aug 19]. Available from: FDA – tarlatamab-dlle accelerated approval.
15. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): CHMP summary of positive opinion. EMA/CHMP/62536/2026 [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 Mar 26 [cited 2026 Aug 19].
16. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): EPAR [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 [cited 2026 Aug 19]. Available from: EMA – Imdylltra EPAR
17. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 [cited 2026 Aug 20]. Available from: EMA – Imdylltra EPAR ir preparato informacija
18. Sands JM, Champiat S, Hummel HD, Paulson KG, Borghaei H, Bustamante Alvarez J, et al. Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3-targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer. *Cancer*. 2025;131(3):e35738.
19. ClinicalTrials.gov. Study comparing tarlatamab and durvalumab versus durvalumab alone in first-line extensive-stage small-cell lung cancer following platinum, etoposide and durvalumab (DeLLphi-305). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06211036 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2026 Aug 20]. DeLLphi-305 – ClinicalTrials.gov
20. ClinicalTrials.gov. Study evaluating tarlatamab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-306). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06117774 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2026 Aug 20]. DeLLphi-306 – ClinicalTrials.gov