

1. TÍTULO

Tarlatamab(Imdelltra®) en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón extendido tras progresión a quimioerapia basada en platino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Tarlatamab (Imdelltra®) es un anticuerpo biespecífico tipo “*T-cell engager*” (BiTE) que se une simultáneamente a CD3 y a DLL3, promoviendo la redirección y citotoxicidad de células T CD3 positivas y frente a células tumorales con expresión de DLL3 en superficie. Actualmente está indicado en pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (CMP) estadio extendido con progresión durante o tras quimioterapia basada en platino, constituyendo una nueva estrategia terapéutica en segunda línea y sucesivas. El tratamiento se administra mediante escalada progresiva de dosis (“*step-up dosing*”), iniciándose con 1 mg intravenoso el día 1 del ciclo 1, seguido de 10 mg los días 8 y 15, y posteriormente cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable, asociado a profilaxis inicial con dexametasona e hidratación intravenosa para reducción del riesgo de síndrome de liberación de citoquinas (CRS).

Tarlatamab ha demostrado un beneficio clínicamente relevante y sin precedentes en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino, con mejoría significativa en supervivencia global (OS), respuestas tumorales, y calidad de vida frente a quimioterapia estándar en el estudio fase III DeLLphi-304. El fármaco dispone de aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para esta indicación. En Europa, ha recibido opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el 1 de junio de 2026 se publicó la aprobación de la Comisión Europea. La valoración formal publicada según la escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS), es de 4 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=537>. DLL3 constituye la diana terapéutica del fármaco y se expresa en la mayoría de los CMP; sin embargo, actualmente no existe un biomarcador predictivo validado ni un punto de corte estandarizado para la selección de pacientes candidatos al tratamiento.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Junio de 2026.

4. INTRODUCCIÓN

El Cáncer Microcítico de Pulmón (CMP) representa aproximadamente el 13-15% de todos los cánceres de pulmón y se caracteriza por un comportamiento clínico altamente agresivo, rápido crecimiento tumoral y elevada capacidad metastásica(1). Aunque la mayoría de los pacientes presentan respuestas iniciales relevantes a los esquemas basados en platino, las recaídas son frecuentes y habitualmente precoces, especialmente

en enfermedad extensa, donde la supervivencia global mediana continúa siendo limitada pese a la incorporación de inmunoterapia anti-PD-L1 en primera línea(1). Históricamente, las estrategias terapéuticas en segunda línea han venido determinadas fundamentalmente por la sensibilidad previa al platino(1). En pacientes con recaída sensible, definida clásicamente por un intervalo libre de progresión prolongado tras finalizar el tratamiento inicial (≥ 90 días), puede considerarse el retratamiento con quimioterapia basada en platino(1). Sin embargo, en pacientes con enfermedad resistente o refractaria, el pronóstico es especialmente desfavorable, con tasas de respuesta bajas y supervivencias cortas(1). En este contexto, las opciones terapéuticas disponibles en nuestro entorno han sido tradicionalmente limitadas, basadas fundamentalmente en topotecan u otros agentes citotóxicos como irinotecán, con beneficios clínicos modestos y toxicidad frecuentemente significativa(1). Si bien lurbinectedina ha demostrado actividad clínica relevante en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino y fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para esta indicación, no dispone de aprobación por parte de del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para este contexto clínico, y por tanto la disponibilidad de nuevas estrategias terapéuticas eficaces para este escenario en el entorno europeo ha continuado siendo limitada durante los últimos años(1). Todo ello refleja una importante necesidad médica no cubierta, particularmente en pacientes con progresión precoz tras platino e inmunoterapia.

Tarlatamab (Imdelltra®) es una anticuerpo biespecífico tipo “*T-cell engager*” (BiTE) que redirige los propios linfocitos T del paciente contra células tumorales que expresan DLL3 (delta-like ligand 3) (CD3xDLL3 BiTE)(2). DLL3 es una proteína inhibidora de la vía NOTCH, implicada en el desarrollo embrionario y en la diferenciación de células neuroendocrinas. Esta proteína se expresa de forma predominante en la superficie tumoral del CMP, mientras que su expresión en tejidos sanos normales es escasa o confinada al citoplasma, lo que la convierte en una diana terapéutica especialmente atractiva(3). Tarlatamab se une simultáneamente a DLL3 en la célula tumoral y a CD3 en los linfocitos T, favoreciendo la sinapsis inmunológica y la consecuente citotoxicidad de las células tumorales(2).

El desarrollo clínico de tarlatamab ha mostrado una actividad antitumoral relevante con un sólido impacto en la supervivencia global de pacientes con CMP recurrente previamente tratado. En marzo de 2026, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una opinión positiva recomendando la autorización de comercialización de tarlatamab para pacientes adultos con CMP estadio extendido en recaída durante o tras quimioterapia basada en platino, con independencia del intervalo libre de platino, destacando la elevada necesidad médica existente en esta población y la ausencia histórica de opciones terapéuticas eficaces.

DLL3 se expresa en aproximadamente el 80-90% de los SCLC y se asocia al fenotipo neuroendocrino tumoral(3). Sin embargo, aunque constituye una diana biológica fundamental para el desarrollo de tarlatamab, actualmente no existe un biomarcador predictivo validado ni un punto de corte estandarizado para seleccionar pacientes candidatos al tratamiento.

El presente informe revisa la evidencia clínica disponible sobre tarlatamab en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino, incluyendo eficacia, seguridad, relevancia clínica, y potencial posicionamiento terapéutico en el contexto actual del tratamiento de esta enfermedad.

5. EFICACIA

La actividad clínica y seguridad de Tarlatamab en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino fue inicialmente demostrada en un primer estudio fase I en humanos publicado por Paz-Ares et al. en 2023(Estudio DeLLphi-300)(2). En este ensayo multicohorte, abierto y de escalada de dosis, se incluyeron un total de 107 pacientes previamente tratados a los cuales se les administró Tarlatamab con dosis comprendidas entre 0,003 y 100 mg administradas cada 2 semanas. La tasa de respuesta objetiva (ORR) global fue del 23,4%, observándose respuestas más prolongadas y profundas en los niveles de dosis superiores, particularmente con dosis de 10 mg y 100 mg(2). El perfil de toxicidad estuvo caracterizado fundamentalmente por síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y menos frecuente pero también característico síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), ambos predominantemente de bajo grado (Grados 1 y 2)(2), estableciéndose a partir de este estudio las estrategias de escalada progresiva de dosis y monitorización inicial utilizadas posteriormente en el desarrollo clínico del fármaco.

Estudio DeLLphi-301

El estudio DeLLphi-301 fue un ensayo fase II, multicéntrico, abierto, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de tarlatamab en pacientes con SCLC avanzado previamente tratados con ≥ 2 líneas terapéuticas(4). El estudio incluyó tres partes: una fase inicial de comparación de dosis (10 mg vs 100 mg) (parte 1), una cohorte de expansión con la dosis seleccionada de 10 mg (parte 2), y una cohorte posterior con reducción del tiempo de monitorización hospitalaria (parte 3). En las tres partes del estudio, los pacientes recibieron una dosis inicial de escalada ("step-up dosing") consistente en 1 mg intravenoso de tarlatamab el día 1, seguido de dosis de 10 mg o 100 mg los días 8 y 15, y posteriormente cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Como medidas profilácticas para reducir el riesgo de CRS, se administró dexametasona intravenosa 8 mg antes de las dosis de los días 1 y 8, así como hidratación intravenosa profiláctica con 1 litro de suero salino tras cada administración durante el primer ciclo(4). Las características basales más relevantes de la población incluida se resumen en la **Tabla 1**.

Characteristic	Parts 1 + 2 Tarlatab 10 mg (n = 100)	Part 1 Tarlatab 100 mg (n = 88)	Part 3 Tarlatab 10 mg (n = 34)
Median age, years (range)	64.0 (35–82)	62.0 (34–80)	65.5 (49–80)
Sex, n (%)			
Male	72 (72)	62 (70)	24 (71)
Female	28 (28)	26 (30)	10 (29)
Race, n (%)			
Asian	41 (41)	36 (41)	2 (6)
Black or African American	0	0	1 (3)
White	58 (58)	51 (58)	31 (91)
Other	1 (1)	1 (1)	0
Smoking history, n (%)			
Never	8 (8)	5 (6)	1 (3)
Current	19 (19)	10 (11)	5 (15)
Former	73 (73)	73 (83)	28 (82)
ECOG PS, n (%)			
0	26 (26)	24 (27)	10 (29)
1	74 (74)	64 (73)	24 (71)
Metastatic disease, n (%)			
Yes	98 (98)	82 (93)	32 (94)
No	2 (2)	6 (7)	2 (6)
Brain metastasis, n (%)			
Yes	23 (23)	32 (36)	4 (12)
No	77 (77)	56 (64)	30 (88)
Liver metastasis, n (%)			
Yes	39 (39)	30 (34)	12 (35)
No	61 (61)	58 (66)	22 (65)
Prior lines of therapy, median (range)	2 (1–6)	2 (1–8)	2 (2–6)
Prior lines of therapy, n (%)			
1	2 (2)	2 (2)	0
2	65 (65)	48 (55)	22 (65)
3	19 (19)	22 (25)	6 (18)
> 3	14 (14)	16 (18)	6 (18)
Prior PD-L1 inhibitor, n (%)			
Yes	73 (73)	62 (70)	28 (82)
No	27 (27)	26 (30)	6 (18)

Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio DeLLphi-301(4)

El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva evaluada mediante revisión central independiente ciega (BICR) según RECIST 1.1. Los objetivos secundarios incluyeron duración de respuesta (DOR), control de enfermedad, supervivencia libre de progresión (PFS), supervivencia global (OS) y seguridad.

El conjunto de análisis de eficacia incluyó todos los pacientes (n = 188) aleatorizados en la parte 1 e incluidos en la parte 2 del estudio. En el análisis primario, tarlatamab 10 mg alcanzó una ORR del 40% (IC97,5%: 29-52), incluyendo un 1% de respuestas completas y un 39% de respuestas parciales. La tasa de control de enfermedad fue del 70% (IC95%: 60-79). La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada en el análisis inicial y el 55% de los respondedores mantenían respuesta en el momento del corte de datos. La mediana de PFS fue de 4,9 meses (IC95%: 2,9-6,7) y la mediana de OS de 14,3 meses (IC95%: 10,8-no estimable)(4). Los resultados de eficacia del análisis inicial del estudio, evaluados mediante revisión central independiente ciega (fecha de corte de datos: 27 de junio de 2023), se resumen en la **Tabla 2**.

Response	Tarlatamab 10 mg (n = 100)	Tarlatamab 100 mg (n = 88)
ORR, % (97.5% CI)	40 (29–52)	32 (21–44)
DCR* (CR+PR+SD), % (95% CI)	70 (60–79)	63 (52–73)
Best overall response, n (%)		
CR	1 (1)	7 (8)
PR	39 (39)	21 (24)
SD [†]	30 (30)	27 (31)
PD	20 (20)	13 (15)
Not evaluable	2 (2)	4 (5)
Death before post-baseline scan	6 (6)	13 (15)
No post-baseline scan	2 (2)	3 (3)
Median duration of disease control, months (95% CI)	6.9 (5.4–9.7)	6.7 (4.2–NE)
Median DOR, months (95% CI)	NE (5.9–NE)	NE (6.6–NE)
Median TTR, months (range)	1.4 (1.1–2.8)	1.4 (1.2–9.6)
Ongoing response at data cutoff [‡] , n/N (%)	22/40 (55)	16/28 (57)
Median PFS [§] , months (95% CI)	4.9 (2.9–6.7)	3.9 (2.6–4.4)
Median OS [§] , months (95% CI)	14.3 (10.8–NE)	NE (12.4–NE)

*DCR was defined as the proportion of patients with a best overall response of CR or PR or SD per RECIST 1.1. [†]This study does not have a comparator arm and was not designed to show that SD was attributable to the drug and may reflect the natural history of the disease. [‡]Data cutoff date was June 27, 2023. [§]PFS and OS are difficult to interpret in the absence of a comparator arm because it is not possible to determine if the observed effect is attributable to the drug alone or the natural history of the disease. However, these endpoints may provide additional context and support the rationale for further investigation. CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS, overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression free- survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; TTR = time to response.

Tabla 2. Resultados iniciales de eficacia(4)

Datos actualizados tras un seguimiento más prolongado confirmaron la durabilidad del beneficio clínico. En la cohorte de 10 mg, la ORR se mantuvo en el 40% (IC95%: 30,3-50,3), con una mediana de duración de respuesta de 9,7 meses (IC95%: 6,9-no estimable). La mediana de OS alcanzó 15,2 meses (IC95%: 10,8-no estimable), con tasas de supervivencia a 12 y 18 meses del 57% y 46%, respectivamente(5).

Los análisis exploratorios sugirieron actividad relativamente consistente entre subgrupos clínicos, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales tratadas y enfermedad resistente a platino(4). Aunque DLL3 constituye la diana terapéutica fundamental de tarlatamab, no se identificó un punto de corte predictivo validado ni una correlación clara entre niveles de expresión y magnitud de beneficio clínico(2,4).

Respecto a calidad de vida, los análisis exploratorios mostraron una tendencia a la mejoría del estado global de salud y ausencia de deterioro clínicamente significativo en síntomas respiratorios en pacientes tratados durante más de dos meses(4). Más concretamente, en los análisis exploratorios de resultados comunicados por los pacientes (PROs), se observó una tendencia hacia la mejoría del estado global de salud tanto en el

grupo de 10 mg como en el de 100 mg desde el inicio del tratamiento hasta el ciclo 12. En los análisis de tiempo hasta deterioro, no se evidenció un empeoramiento clínico adicional del estado global de salud, dolor torácico, disnea ni tos en los pacientes tratados durante más de 2 meses(4).

Estudio DeLLphi-304

El estudio DeLLphi-304 constituyó el ensayo fase III confirmatorio de tarlatamab en segunda línea de CMP(6). Se trató de un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado que comparó tarlatamab frente a quimioterapia estándar en pacientes con progresión durante o tras una línea previa basada en platino. Los pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir tarlatamab 10 mg cada 2 semanas o quimioterapia, incluyendo topotecán, lurbinectedina o amrubicinaa criterio de investigador según región geográfica. El tratamiento con tarlatamab consistió en una estrategia de escalada progresiva de dosis (“step-up dosing”), administrándose 1 mg intravenoso el día 1 del ciclo 1, seguido de 10 mg los días 8 y 15 y posteriormente cada 2 semanas en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o fallecimiento. Como profilaxis frente al CRS, se administró dexametasona intravenosa antes de las dosis iniciales de tarlatamab, además de medidas de hidratación profiláctica durante el primer ciclo. La quimioterapia del brazo control se administró a dosis estándar. El objetivo primario fue OS y los objetivos secundarios clave incluyeron PFS y resultados reportados por pacientes (PROs)(6).

Se incluyeron 509 pacientes (254 en el brazo de tarlatamab y 255 en el brazo de quimioterapia). Las características basales estuvieron equilibradas entre ambos grupos. Aproximadamente el 71% habían recibido inmunoterapia previa y el 44-45% presentaban antecedentes de metástasis cerebrales(6). Las características basales más relevantes de la población incluida se resumen en la **Tabla 3**.

Characteristic	Tarlatamab (n = 254)	Chemotherapy (n = 255)
Median age, years (range)	64 (20–86)	66 (26–84)
Sex, n (%)		
Male	182 (72)	169 (66)
Female	72 (28)	86 (34)
Race, n (%)		
Asian	97 (38)	107 (42)
Black	2 (1)	3 (1)
White	152 (60)	139 (55)
Other*	2 (1)	4 (2)
Missing	1 (< 1)	2 (1)
Smoking history, n (%)		
Never	23 (9)	31 (12)
Current	54 (21)	51 (20)
Former	177 (70)	173 (68)
ECOG PS, n (%)		
0	83 (33)	80 (31)
1	169 (67)	173 (68)
2†	2 (1)	2 (1)
Previous PD-L1 or PD-1 inhibitor therapy, n (%)		
Yes	180 (71)	180 (71)
No	74 (29)	75 (29)
Chemotherapy-free interval, n (%)		
< 90 days	109 (43)	114 (45)
90 to < 180 days	85 (33)	78 (31)
≥ 180 days	60 (24)	63 (25)
Brain metastases‡, n (%)		
Yes	113 (44)	115 (45)
No	141 (56)	140 (55)
Liver metastases, n (%)		
Yes	84 (33)	95 (37)
No	170 (67)	160 (63)
DLL3 expression (> 0%), n/N evaluable (%)	207/217 (95)	198/214 (93)

Tabla 3. Características basales de los pacientes del estudio DeLLphi-304(6)

En el análisis primario de eficacia, tarlatamab demostró una mejora estadísticamente significativa en OS frente a quimioterapia, con una mediana de 13,6 meses frente a 8,3 meses (HR 0,60; IC95%: 0,47-0,77; $p < 0,001$). Asimismo, se observó beneficio en PFS, con medianas de 4,2 frente a 3,7 meses (HR 0,71; IC95%: 0,59-0,86)(6). Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a OS y PFS se presentan a continuación en las **Figuras 1 y 2**, respectivamente.

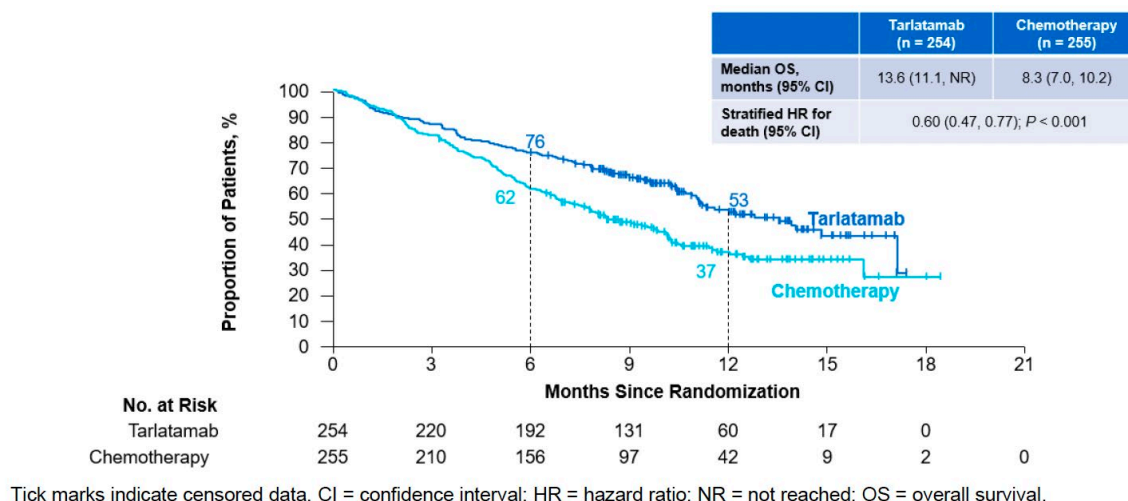


Figura 1. Supervivencia global (OS) del estudio DeLLphi-304(6)

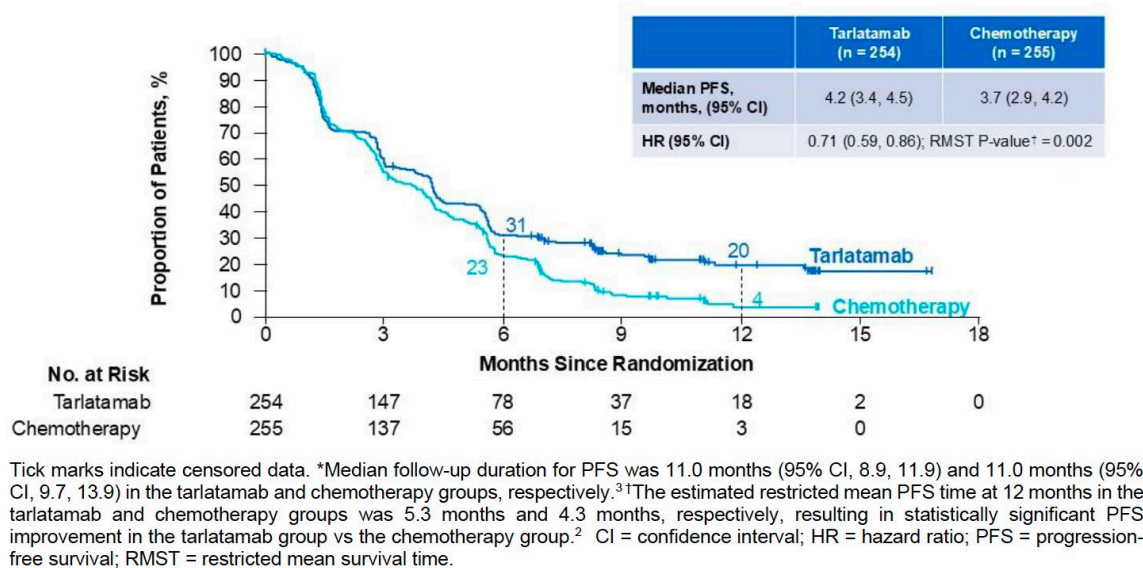


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (PFS) del estudio DeLLphi-304(6)

Asimismo, tarlatamab incrementó de manera significativa la tasa de ORR frente a quimioterapia (35% vs 20%; RR 1,73; IC95%: 1,29-2,33). La duración de respuesta también favoreció a tarlatamab, con una mediana de 6,9 meses frente a 5,5 meses y tasas de respuesta mantenida a 12 meses del 41% frente al 13%, respectivamente. Además, el 47% de los respondedores en el brazo experimental mantenían respuesta en el momento del análisis, frente al 15% en el brazo de quimioterapia(6).

Este beneficio en eficacia se observó en todos los subgrupos clínicos analizados, incluyendo subgrupos de relevancia clínica y típicamente asociados a mal pronóstico como pacientes con metástasis hepáticas o cerebrales al inicio del tratamiento del estudio(6). Asimismo, y de manera importante, el beneficio de tarlatamab frente a quimioterapia fue independiente del intervalo libre o respuesta previa a quimioterapia

basada en platino, con un beneficio incremental en términos relativos similar tanto en pacientes sensibles como resistentes o refractarios a platino (6).

El estudio incorporó análisis prospectivos de calidad de vida, observándose mejoría significativa con tarlatamab frente a quimioterapia en síntomas respiratorios, función física y estado global de salud. Más específicamente, tarlatamab se asoció con una mejor evolución de los síntomas respiratorios y de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con quimioterapia desde el inicio del tratamiento hasta la semana 19. En particular, se observó una mejoría significativa en la disnea, con una diferencia media ajustada de -9,1 puntos respecto al brazo control (IC95%: -12,6 a -5,6; $p < 0,001$), así como una mayor proporción de pacientes con mejoría de la tos (16,1% vs 9,0%; OR 2,0; IC95%: 1,2-3,6; $p = 0,012$). Asimismo, los pacientes tratados con tarlatamab presentaron un menor deterioro de la función física y del estado global de salud frente a quimioterapia(6).

Entre las limitaciones del estudio destacan su diseño abierto y la heterogeneidad del brazo control, condicionado por diferencias regulatorias internacionales en el acceso a lurbinectedina y amrubicina. No obstante, el beneficio consistente y robusto observado en supervivencia global, respuestas, y calidad de vida, respaldada relevancia clínica de tarlatamab como nueva estrategia terapéutica en SCLC recurrente.

6. SEGURIDAD

La seguridad de tarlatamab está caracterizada fundamentalmente por eventos inmunomediados propios de los BiTE y las estrategias de redirección de células T, especialmente CRS y, con menor frecuencia, ICANS. El estudio fase I DeLLphi-300 permitió caracterizar inicialmente este perfil de toxicidad y establecer posteriormente estrategias de mitigación, incluyendo escalada progresiva de dosis ("step-up dosing"), profilaxis con dexametasona, hidratación intravenosa y monitorización inicial(2).

Estudio DeLLphi-301

En DeLLphi-301, el análisis de seguridad incluyó 99 pacientes tratados con tarlatamab 10 mg en las partes 1 y 2 del estudio, 87 pacientes tratados con 100 mg y 34 pacientes adicionales tratados con 10 mg en la cohorte de monitorización reducida(4).

En las partes 1 y 2 del estudio, los acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento de cualquier grado se observaron en el 97% y 100% de los pacientes tratados con 10 mg y 100 mg, respectivamente, mientras que los eventos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 58% y 64%(4). Los acontecimientos adversos relacionados con tarlatamab de grado ≥ 3 se notificaron en el 29% y 33% de los pacientes tratados con 10 mg y 100 mg, respectivamente. La toxicidad condujo a interrupción y/o reducción de dosis en el 14% de los pacientes tratados con 10 mg y en el 29% de aquellos tratados con 100 mg, mientras que la discontinuación definitiva relacionada con toxicidad ocurrió en el 4% y 3%, respectivamente. No se notificaron acontecimientos adversos fatales en las cohortes principales de 10 mg y 100 mg(4). La **tabla 4** recoge los eventos adversos más comunes observados en la globalidad del estudio.

Adverse events*, n (%)	Part 1 + 2 Tarlatacab 10 mg (n = 99)	Part 1 Tarlatacab 100 mg (n = 87)	Part 3 Tarlatacab 10 mg (n = 34; Reduced Inpatient Monitoring)
Any grade	96 (97)	87 (100)	34 (100)
≥ Grade 3	57 (58)	56 (64)	22 (65)
Related to tarlatamab, any grade	89 (90)	81 (93)	29 (85)
≥ Grade 3	29 (29)	29 (33)	5 (15)
Fatal	0	0	1 (3)
Leading to dose interruption and or reduction	14 (14)	25 (29)	3 (9)
Leading to discontinuation	4 (4)	3 (3)	0
Most common TEAEs (≥ 20% of patients)			
CRS†	49 (49)	53 (61)	19 (56)
Grade 1–2	49 (49)	48 (55)	18 (53)
≥ Grade 3	0	5 (6)	1 (3)
Decreased appetite	25 (25)	38 (44)	13 (38)
Pyrexia	38 (38)	29 (33)	8 (24)
Constipation	28 (28)	22 (25)	8 (24)
Anemia	26 (26)	22 (25)	9 (27)
Asthenia	20 (20)	21 (24)	10 (29)
Dysgeusia	24 (24)	12 (14)	14 (41)
Fatigue	21 (21)	17 (20)	9 (27)

*Adverse events were graded using CTCAE v5.0, which incorporates certain elements of the MedDRA terminology. †CRS events were based on MedDRA narrow search and graded per ASTCT 2019 Consensus Grading. ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Tabla 4. Eventos adversos más comunes en el estudio DeLLphi-301(4)

El CRS fue el acontecimiento adverso más característico, observándose en el 49% de los pacientes tratados con 10 mg y en el 61% de aquellos tratados con 100 mg(4). En la cohorte de 10 mg todos los episodios de CRS fueron de grado 1-2, mientras que con 100 mg se observaron eventos grado ≥3 en el 6% de los pacientes. De forma característica, los eventos de CRS estuvieron mayoritariamente confinados a la primera o segunda administración de tarlatamab, mostrando un patrón temporal altamente predecible. La mediana de inicio del CRS tras la administración fue de 13,1 horas y la duración mediana de 4 días. La mayoría de los casos fueron manejados con paracetamol, hidratación intravenosa y/o glucocorticoides, con resolución del 98% de los eventos reportados(4).

Los resultados de DeLLphi-301 apoyaron claramente el papel crítico de las estrategias de mitigación de toxicidad, incluyendo profilaxis con dexametasona, hidratación intravenosa y escalada progresiva de dosis (“*step-up dosing*”), que permitieron reducir la incidencia y severidad del CRS respecto a la experiencia inicial del desarrollo clínico(4). Además, el patrón de toxicidad mostró una disminución progresiva de frecuencia y severidad en administraciones sucesivas, de modo que la aparición ocasional de eventos grado ≥3 en fases iniciales no contraindijó necesariamente la continuación posterior del tratamiento bajo medidas adecuadas de soporte y monitorización(4).

Otro acontecimiento característico de tarlatamab es el ICANS, si bien fue menos frecuente y presentó un patrón temporal más tardío que el CRS. La mayoría de los eventos ocurrieron durante el primer ciclo, con una mediana de aparición de 5 días(4). La incidencia fue superior con la dosis de 100 mg frente a 10 mg, tanto para ICANS (10% frente a 5%) como para debilidad muscular (7% frente a 3%). La mediana de resolución fue de 6,5 días(4). Estos resultados contribuyeron a la selección de 10 mg como dosis recomendada para el desarrollo posterior del fármaco(4). La **figura 3** recoge el patrón de

temporalidad predecible y fundamentalmente circunscrito a las 2 primeras administraciones del CRS y ICANS.

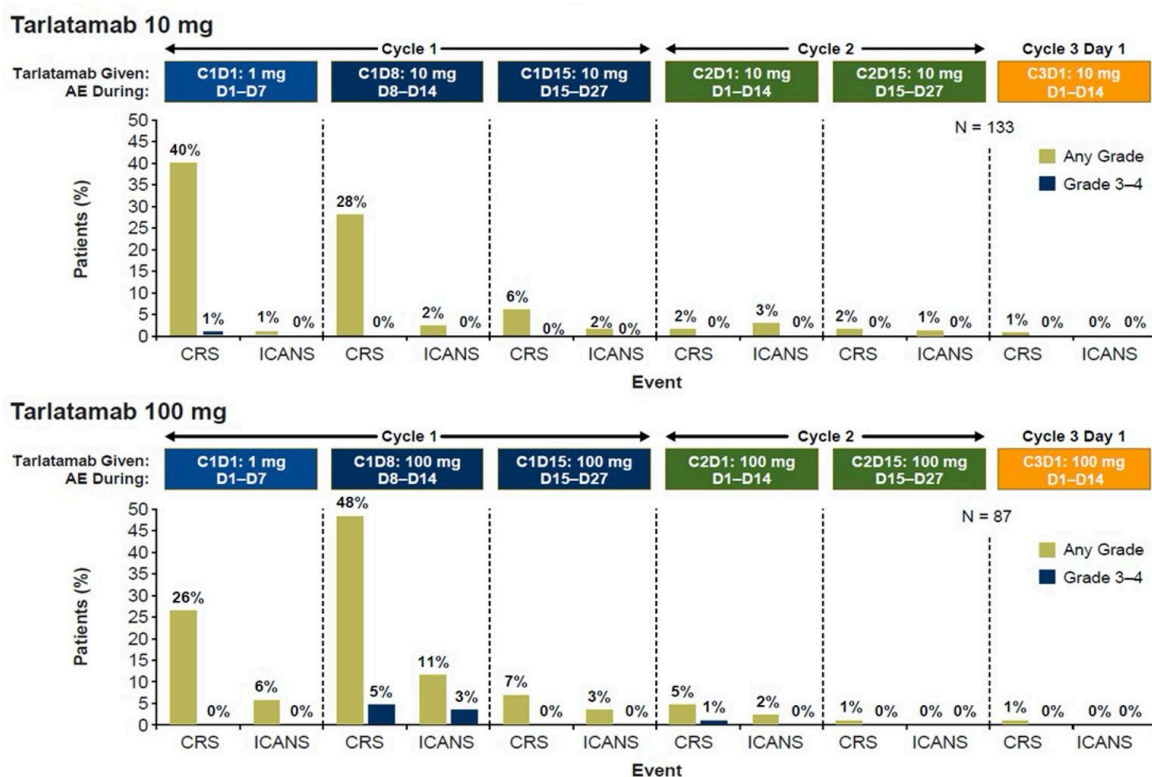


Figura 3. Patrón de presentación de CRS y ICANS en el estudio DeLLphi-301(4).

En la actualización de seguimiento prolongado de DeLLphi-301 no se identificaron nuevas señales de seguridad. El CRS continuó observándose principalmente tras las dos primeras dosis del primer ciclo y los eventos de ICANS fueron infrecuentes y predominantemente de grado 1-2. Las interrupciones y discontinuaciones por toxicidad relacionada con tarlatamab fueron del 16% y 4%, respectivamente(5).

Estudio DeLLphi-304

El análisis de seguridad de DeLLphi-304 incluyó 252 pacientes tratados con tarlatamab y 244 pacientes tratados con quimioterapia estándar. La duración media del tratamiento fue superior con tarlatamab (4,2 meses) respecto a quimioterapia (2,5 meses)(6).

A pesar de la mayor duración de exposición, tarlatamab mostró un perfil global de tolerabilidad más favorable que la quimioterapia. Los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 54% de los pacientes tratados con tarlatamab frente al 80% de aquellos tratados con quimioterapia, mientras que los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 se notificaron en el 27% y 62%, respectivamente(6). Los acontecimientos adversos graves ocurrieron en el 28% de los pacientes tratados con tarlatamab y en el 31% de aquellos tratados con quimioterapia. La toxicidad condujo a interrupción y/o reducción de dosis en el 19% frente al 55%, respectivamente, y a discontinuación definitiva en el 3% frente al 6%. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron infrecuentes en ambos brazos (<1% con tarlatamab frente a 2% con quimioterapia)(6). La **tabla 5** resume los principales eventos adversos observados en ambos brazos de tratamiento.

AEs*, n (%)	Tarlatamab (n = 252)	Chemotherapy (n = 244)
Any grade	249 (99)	243 (100)
Grade ≥ 3	136 (54)	195 (80)
TRAE, any grade	235 (93)	223 (91)
Grade ≥ 3	67 (27)	152 (62)
SAE	70 (28)	75 (31)
Fatal†	1 (< 1)	4 (2)
Leading to dose interruption, or reduction, or both	48 (19)	134 (55)
Leading to treatment discontinuation	7 (3)	15 (6)
Most common AEs of any grade (≥ 20% of patients in either group)		
CRS‡	142 (56)	3 (1)§
Dysgeusia	61 (24)	4 (2)
Pyrexia	69 (27)	27 (11)
Decreased appetite	89 (35)	54 (22)
Constipation	72 (29)	54 (22)
Fatigue	72 (29)	74 (30)
Nausea	61 (24)	78 (32)
Leukopenia	24 (10)	54 (22)
Thrombocytopenia	14 (6)	62 (25)
Neutropenia	27 (11)	76 (31)
Anemia	78 (31)	156 (64)
Grade ≥ 3 AEs reported in ≥ 10% of the patients in either group		
Neutrophil count decrease	10 (4)	28 (11)
Febrile neutropenia	5 (2)	28 (11)
Thrombocytopenia	2 (1)	28 (11)
Leukopenia	4 (2)	34 (14)
Neutropenia	15 (6)	57 (23)
Anemia	11 (4)	70 (29)

*AEs were graded using CTCAE v5.0. †The single grade 5 TRAE observed with tarlatamab was attributed to ICANS in the context of progressive neurologic decline concurrent with persistent fever, hypoxemia, and hypotension. Grade 5 TRAEs observed with chemotherapy were attributed to general physical health deterioration (n = 1), pneumonia (n = 1), respiratory tract infection (n = 1), and tumor lysis syndrome (n = 1).‡CRS events were graded per ASTCT 2019 Consensus Grading. §These patients had CRS after they received tarlatamab treatment as subsequent anti-cancer therapy following disease progression on chemotherapy. AE = adverse event; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; TRAE = treatment-related adverse event.

Tabla 5. Eventos adversos más comunes en el estudio DeLLphi-304(6)

Tal y como se observa en la **tabla 5**, el perfil de toxicidad fue cualitativamente diferente entre ambos tratamientos. Con tarlatamab predominaron CRS (56%), disminución del apetito (35%), anemia (31%), estreñimiento (29%), fatiga (29%), fiebre (27%) y disgeusia (24%), mientras que la quimioterapia se asoció con mayor toxicidad hematológica, incluyendo anemia (64%), neutropenia (31%), trombocitopenia (25%) y leucopenia (22%). Los eventos grado ≥3 más frecuentes con tarlatamab fueron neutropenia, linfopenia y disminución del recuento linfocitario, todos alrededor del 3-6%, mientras que con quimioterapia destacaron anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia y trombocitopenia(6).

De forma consistente con DeLLphi-301(4), el CRS en DeLLphi-304 ocurrió predominantemente tras las dos primeras administraciones de tarlatamab: 39% tras la primera dosis y 35% tras la segunda. La mediana de resolución fue de 2 días. El manejo incluyó corticosteroides en el 16% de los pacientes, tocilizumab en el 4%, oxígeno suplementario en el 8% y soporte vasopresor únicamente en el 0,4%(6). No se notificaron eventos de CRS o ICANS grado 4. Se registró un único evento fatal relacionado con tarlatamab atribuido a ICANS en el contexto de deterioro neurológico progresivo asociado a fiebre persistente, hipoxemia e hipotensión(6).

En conjunto, los estudios DeLLphi-301 y DeLLphi-304 muestran que la toxicidad de tarlatamab presenta un patrón característico, precoz y clínicamente manejable, especialmente para CRS, cuya aparición ocurre predominantemente tras las primeras administraciones y disminuye en frecuencia e intensidad con dosis sucesivas, con práctica desaparición tras el ciclo 2 en adelante. Asimismo, el estudio fase III confirmó que, pese a requerir medidas específicas de profilaxis y monitorización inicial, tarlatamab presenta globalmente un perfil de tolerabilidad más favorable que la quimioterapia estándar en pacientes con CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Tarlatamab representa un avance terapéutico de elevada relevancia clínica en CMP en progresión tras tratamiento basado en platino, un escenario históricamente caracterizado por opciones limitadas, beneficio modesto con quimioterapia y mal pronóstico(1). Desde un punto de vista clínico, la magnitud del beneficio observada en el estudio fase III DeLLphi-304 es altamente relevante, con una mejoría significativa en OS frente a quimioterapia estándar: mediana de 13,6 meses frente a 8,3 meses, con una reducción del riesgo de muerte del 40% (HR 0,60; IC95%: 0,47-0,77; $p < 0,001$)(6). Este beneficio se acompañó además de mayor tasa de respuesta objetiva, mayor duración de respuesta, mejoría en variables reportadas por los pacientes y un perfil global de tolerabilidad más favorable que la quimioterapia, pese a la necesidad de monitorización inicial específica por riesgo de CRS e ICANS(6).

La relevancia clínica del beneficio debe interpretarse en el contexto de una enfermedad con elevada agresividad biológica, alta probabilidad de recaída precoz y ausencia histórica de estrategias claramente transformadoras en segunda línea(1). En este sentido, tarlatamab no solo aporta una mejora cuantitativa en supervivencia, sino también un cambio cualitativo en el abordaje terapéutico del CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino, al introducir una estrategia de redirección de células T frente a DLL3 expresado en la superficie de las células tumorales. Aunque requiere circuitos asistenciales específicos para la detección y manejo precoz de toxicidades asociadas a esta terapia, el balance riesgo-beneficio es claramente favorable.

Desde el punto de vista regulatorio, tarlatamab dispone de aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes adultos con CMP en estadio extenso con progresión durante o tras quimioterapia basada en platino; inicialmente recibió aprobación acelerada en 2024 y posteriormente aprobación tradicional en noviembre de 2025 tras los resultados confirmatorios de DeLLphi-304. En Europa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió en marzo de 2026 una opinión positiva recomendando la autorización de comercialización de tarlatamab como monoterapia en adultos con CMP estadio extenso en recaída durante o tras tratamiento inicial con quimioterapia basada en platino. Y el 1 de junio de 2026 se publicó la aprobación de la Comisión Europea. Respecto a la escala ESMO-MCBS es de 4 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=537>.

En conjunto, tarlatamab debe considerarse una estrategia terapéutica de alto valor clínico para pacientes con CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino. La magnitud del beneficio en OS, su consistencia con variables secundarias clínicamente relevantes y el perfil de seguridad manejable sitúan a tarlatamab como una opción preferente en esta población, siempre que su administración se realice en centros con protocolos específicos para la monitorización y manejo de CRS e ICANS.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El desarrollo clínico de tarlatamab representa probablemente el avance terapéutico más relevante en CMP recurrente de las últimas décadas. En una enfermedad históricamente caracterizada por escasas innovaciones terapéuticas, elevada agresividad biológica y supervivencias muy limitadas tras progresión a platino(1), los resultados observados con tarlatamab muestran un beneficio clínico sin precedentes en términos de OS, tasas de respuesta, duración de respuesta y calidad de vida relacionada con la salud.

Los datos del estudio fase III DeLLphi-304 consolidan por primera vez el impacto clínico de una estrategia basada en redirección de células T frente a DLL3 en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino(6). La magnitud del beneficio observado supera claramente la observada con quimioterapia estándar y, de forma particularmente relevante, es independiente de la sensibilidad previa al platino(6). Este aspecto podría tener profundas implicaciones conceptuales en la enfermedad, cuestionando paradigmas históricamente establecidos en CMP recurrente, donde las decisiones terapéuticas en segunda línea han estado tradicionalmente condicionadas por el intervalo libre de platino y la clasificación entre enfermedad sensible o resistente. Los resultados observados con tarlatamab sugieren un beneficio clínico uniforme incluso en pacientes con recaída precoz a platino(6), apoyando potencialmente una transición hacia modelos de tratamiento menos dependientes de estos conceptos clásicos.

Asimismo, el beneficio observado con tarlatamab parece incluso superior al previamente alcanzado con el bloqueo PD-1/PD-L1 en esta enfermedad, cuya incorporación ya supuso un cambio relevante en la historia natural de la enfermedad en primera línea(1). En este sentido, tarlatamab representa un verdadero cambio de paradigma terapéutico en CMP recurrente, modificando de forma significativa la evolución clínica esperada de estos pacientes.

En la actualidad no se dispone de un biomarcador clínico que permita seleccionar pacientes candidatos a recibir tarlatamab en el escenario de CMP recurrente en progresión a quimioterapia basada en platino. DLL3 se expresa de forma prácticamente universal en tumores de CMP humano(3), y si bien constituye una diana biológica fundamental para el desarrollo de tarlatamab, actualmente no existe una prueba diagnóstica, método de medición, ni punto de corte estandarizado para la selección optimizada de pacientes candidatos a recibir este tratamiento(2,4).

La administración de tarlatamab requiere conocimiento y experiencia específicos en el manejo de toxicidades inmunomediadas, particularmente CRS y ICANS(4,6). A diferencia de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1, caracterizada por toxicidades inmunomediadas relativamente infrecuentes y a menudo poco predecibles, tarlatamab presenta un perfil de toxicidad muy característico y altamente predecible. El CRS constituye el principal evento adverso asociado al tratamiento, con incidencias cercanas al 50%; sin embargo, la mayoría de los episodios son de grado 1-2, aparecen predominantemente tras las dos primeras administraciones y disminuyen posteriormente tanto en frecuencia como en severidad(4,6). Además, los datos disponibles muestran una necesidad limitada de medidas intensivas de soporte, con bajo uso de tocilizumab, oxígeno suplementario o soporte vasopresor, lo que refuerza el carácter predominantemente manejable de estos eventos en centros con experiencia y protocolos establecidos(4,6).

El ICANS, aunque menos frecuente, representa igualmente una toxicidad relevante que debe ser conocida y reconocida precozmente por los equipos clínicos implicados(4,6). Tanto el CRS como el ICANS muestran un patrón temporal relativamente reproducible: el CRS aparece típicamente de forma precoz, con una mediana de inicio aproximada de 13 horas tras la administración, mientras que el ICANS suele presentarse más tardíamente,

generalmente durante los primeros días del ciclo inicial(4,6). Este patrón temporal facilita el establecimiento de estrategias organizativas específicas orientadas a minimizar riesgos y optimizar el manejo clínico.

En este contexto, la implementación de tarlatamab en la práctica clínica requerirá el desarrollo de circuitos asistenciales estructurados y equipos multidisciplinares entrenados. Entre los aspectos organizativos clave destacan la administración preferente del tratamiento en primeras horas del día —con el objetivo de evitar la aparición de CRS durante la madrugada y favorecer la disponibilidad de personal entrenado—, la formación específica tanto de médicos como de enfermería en el reconocimiento y manejo precoz de CRS e ICANS, y la implicación activa de servicios de urgencias y otras especialidades médicas para optimizar el triaje y la actuación rápida ante síntomas potencialmente relacionados con el tratamiento.

Asimismo, el carácter altamente predecible y predominantemente leve de estas toxicidades podría permitir en el futuro estrategias progresivas de desintensificación de la monitorización e incluso modelos de administración ambulatoria en pacientes seleccionados, particularmente tras las primeras administraciones y en centros con experiencia. Factores como disponibilidad de apoyo familiar, proximidad al hospital y existencia de circuitos de atención rápida probablemente serán elementos clave para desarrollar estos modelos asistenciales de forma segura.

En conjunto, tarlatamab debe considerarse una estrategia terapéutica transformadora en CMP recurrente tras progresión a quimioterapia basada en platino. La magnitud y consistencia del beneficio clínico observado, junto con un perfil de toxicidad característico pero predecible y manejable, sitúan a este fármaco como un nuevo estándar terapéutico en pacientes con progresión tras platino con o sin inmunoterapia basada en Anticuerpos inhibidores de puntos de control inmunitario antiPD1/PD-L1. Su incorporación a la práctica clínica probablemente supondrá no solo una mejora significativa en los resultados oncológicos, sino también la necesidad de una evolución organizativa en los Servicios de Oncología Médica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zugazagoitia J, Paz-Ares L. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):671-680. doi: 10.1200/JCO.21.01881. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985925.
2. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, Hummel HD, Borghaei H, Johnson ML, Steeghs N, Blackhall F, Dowlati A, Reguart N, Yoshida T, He K, Gadgeel SM, Felip E, Zhang Y, Pati A, Minocha M, Mukherjee S, Goldrick A, Nagorsen D, Hashemi Sadraei N, Owonikoko TK. 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 Jun 1;41(16):2893-2903. doi: 10.1200/JCO.22.02823. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36689692; PMCID: PMC10414718.
3. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, Desai R, Escarpe PA, Hampl J, Laysang A, Liu D, Lopez-Molina J, Milton M, Park A, Pysz MA, Shao H, Slingerland B, Torgov M, Williams SA, Foord O, Howard P, Jassem J, Badzio A, Czapiewski P, Harpole DH, Dowlati A, Massion PP, Travis WD, Pietanza MC, Poirier JT, Rudin CM, Stull RA, Dylla SJ. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med*. 2015 Aug 26;7(302):302ra136. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9459. PMID: 26311731; PMCID: PMC4934375.
4. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, Juan-Vidal O, Handzhiev S, Izumi H, Lee JS, Dziadziuszko R, Wolf J, Blackhall F, Reck M, Bustamante Alvarez J,

Hummel HD, Dingemans AC, Sands J, Akamatsu H, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Borghaei H, Johnson ML, Huang S, Mukherjee S, Minocha M, Jiang T, Martinez P, Anderson ES, Paz-Ares L; DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2063-2075. doi: 10.1056/NEJMoa2307980. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37861218.

5. Sands J, Cho BC, Ahn MJ, et al. Tarlatamab sustained clinical benefit and safety in previously treated SCLC: DeLLphi-301 phase 2 extended follow-up. Slides presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2024; September 7-10, 2024; San Diego, CA.

6. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M, Lugini A, Zhu B, Yu Y, Korantzis I, Han JY, Ciuleanu TE, Ahn MJ, Rocha P, Mazières J, Lau SCM, Schuler M, Blackhall F, Yoshida T, Owonikoko TK, Paz-Ares L, Jiang T, Hamidi A, Gauto D, Recondo G, Rudin CM; DeLLphi-304 Investigators. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2025 Jul 24;393(4):349-361. doi: 10.1056/NEJMoa2502099. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40454646.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

He recibido honorarios por conferencias, participación en comités asesores, y ayudas para viajes a congresos de PharmaMar, Amgen, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Takeda, Sanofi, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, MSD, Roche, Pfizer, Novartis y NanoString. Asimismo, he recibido financiación institucional como investigador principal para llevar a cabo proyectos de investigación de Johnson & Johnson, Pfizer y AstraZeneca.