

POVZETEK SKUPNE KLINIČNE OCENE (JCA)

LURBINEKTEDIN (ZEPZELCA)

Opis indikacije: vzdrževalno zdravljenje razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka (ES-SCLC) v kombinaciji z atezolizumabom

Vir: Member State Coordination Group on Health Technology Assessment, Joint Clinical Assessment Report of Lurbinektedin, Verzija 1.0, Evropska unija, 2026
Slovenski kratek povzetek, različica 1.0, 7. 10. 2026

Opozorilo: Ta dokument je neuraden slovenski povzetek poročila o skupni klinični oceni (JCA¹ report), ki ga je pripravila Javna agencija Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu (JAKZ²) na podlagi javno dostopnega poročila JCA in njegovega povzetka (Verzija 1.0, v angleškem jeziku) ter obsega različic PICO³, ki ga je potrdila Slovenija. Dokument je zgolj informativne narave, ne predstavlja uradnega stališča JAKZ ali drugega telesa in ne nadomešča izvirnega JCA poročila. Razdelek 4 povzema slovenski kontekst iz virov, ki niso del poročila JCA. V primeru kakršnegakoli neskladja med tem povzetkom in izvirnim poročilom JCA v angleščini, velja izvirno angleško besedilo, ki ostaja edini uradno veljavni vir.

1. Namen in obseg

Povzetek zajema vsebino evropskega poročila JCA za **lurbinektedin**, ki je relevantna za Slovenijo: splošne podatke o bolezni in zdravlilu ter rezultate za različico PICO, ki jo je Slovenija potrdila v predlogu obsega. Za lurbinektedin je bila opredeljena ena sama različica PICO, ki jo je Slovenija potrdila v celoti, brez dodatnih različic in brez sprememb, zato v tem dokumentu ni izpuščen noben del obsega ocene.

Zdravilo in indikacija

Lurbinektedin (ZEPZELCA) je citostatik, ki zavira onkogeni transkripcijski proces. V kombinaciji z atezolizumabom je indiciran za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC⁴), pri katerih bolezen ni napredovala po indukcijskem zdravljenju prve linije z atezolizumabom, karboplatinom in etopozidom. Odmerja se 3,2 mg/m² vsakih 21 dni v obliki enourne intravenske infuzije, v kombinaciji z atezolizumabom. Če se atezolizumab prekine zaradi hudega imunskega pogojenega neželenega učinka, se lahko zdravljenje nadaljuje z lurbinektedinom samostojno. Ima oznako zdravila sirote (EU/3/19/2143)⁵, dovoljenje za promet ni pogojno, imetnik dovoljenja za promet pa je Pharma Mar S.A. To je prva odobrena indikacija tega zdravila v EU. Oznaka ATC⁶ je L01XX69. Drobnocelični rak pljuč predstavlja okoli 15 % diagnoz raka pljuč in ima slabo prognozo, s petletnim preživetjem pod 10 %.

2. Obseg ocene, potrjen s strani Slovenije

	PICO 1
Populacija	Populacija 1: odrasli bolniki z ES-SCLC, pri katerih bolezen ni napredovala po indukcijskem zdravljenju prve linije z atezolizumabom, karboplatinom in etopozidom
Intervencija	Lurbinektedin z atezolizumabom (vzdrževalno zdravljenje)
Primerjava	Atezolizumab v monoterapiji (vzdrževalno zdravljenje); edini scenarij primerjave

Zahtevani izidi: varnost, celokupno preživetje (OS⁷), simptomi bolezni, splošna in bolezensko specifična kakovost življenja (EORTC QLQ-C30/LC13⁸), zdravstveno stanje (EQ-5D⁹). Zahtevane podskupine: predhodno profilaktično

¹ JCA - skupna klinična ocena (joint clinical assessment)

² JAKZ - Javna agencija Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu

³ PICO - populacija oziroma problem, intervencija, primerjalne tehnologije in izidi zdravljenja (population/problem, intervention, comparator, health outcomes)

⁴ ES-SCLC - razsejani drobnocelični pljučni rak (extensive-stage small cell lung cancer)

⁵ EU - Evropska unija (European Union)

⁶ ATC - anatomsko-terapevtsko-kemijska klasifikacija (anatomical therapeutic chemical)

⁷ OS - celokupno preživetje (overall survival)

⁸ EORTC QLQ-C30/LC13 - vprašalnika Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka o kakovosti življenja, osnovni (C30) in za pljučnega raka (LC13) (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Core 30 and Lung Cancer 13)

⁹ EQ-5D - vprašalnik EuroQol o zdravstvenem stanju s petimi razsežnostmi (EuroQol 5-dimension questionnaire)

obsevanje glave (PCI¹⁰), možganski zasevki, merljiva bolezen. PFS2¹¹ in splošna kakovost življenja v študiji nista bila zajeta. Analiza po možganskih zasevkih ni mogoča, ker so bili ti bolniki izključeni.

3. Ključni rezultati za različico PICO 1

Dokazna podlaga je ena neposredna, randomizirana primerjava v odprti študiji IMforte (GO43104; 242 in 241 bolnikov v vzdrževalni fazi), z dvema presečnima datumoma zbiranja podatkov. IMforte je odprta randomizirana študija faze 3: od 660 bolnikov, vključenih v induksijsko fazo, jih je bilo 483 z odgovorom ali stabilno boleznijo po štirih ciklikih induksijskega zdravljenja randomiziranih v razmerju 1 : 1 v vzdrževalno fazo, stratificirano po stanju zmogljivosti ECOG¹², vrednosti LDH¹³, jetrnih zasevkih in predhodnem profilaktičnem obsevanju glave. Randomizacija torej nastopi šele po indukciji, zato se rezultati nanašajo na bolnike, ki so induksijsko zdravljenje prestali brez napredovanja bolezni.

Izid	Glavni presečni datum (12. 2. 2025)	Prvi presečni datum (29. 7. 2024)*	Zanesljivost dokazov
Celokupno preživetje	HR ¹⁴ 0,81 [0,65 do 1,01], p = 0,0605 (nominalna); ni značilno (13,90 proti 11,14 mes.)	HR 0,73 [0,57 do 0,95], p = 0,0174 (13,24 proti 10,65 mes.)	Neposredna primerjava (RCT ¹⁵); OS: nejasno tveganje pristranskosti
Preživetje brez napredovanja bolezni	Ocena raziskovalca: HR 0,56 [0,46 do 0,69], p < 0,0001 (nominalna) (5,55 proti 2,73 mes.)	Ocena IRF ¹⁶ : HR 0,54 [0,44 do 0,67] (5,36 proti 2,14 mes.); ocena raziskovalca: HR 0,55 [0,45 do 0,68]; obe p < 0,0001	Neposredna primerjava (RCT); PFS ¹⁷ po oceni IRF: nizko tveganje pristranskosti

* Ob prvem presečnem datumu je bilo opravljeno vnaprej opredeljeno preverjanje hipotez z nadzorom nad večkratnim testiranjem in dosežena formalna statistična značilnost. Podatki ob poznejšem presečnem datumu so bolj zreli in so glavni vir podatkov poročila JCA, a so vse njihove vrednosti p nominalne.

Delež objektivnih odgovorov (ORR¹⁸), delež popolnih odgovorov in trajanje odgovora niso bili predmet nadzora nad večkratnim testiranjem in ob glavnem presečnem datumu ne kažejo značilnih razlik: ORR 20,0 % proti 13,7 %, popoln odgovor 1,0 % proti 1,0 %, srednje trajanje odgovora 6,41 proti 11,93 meseca. Zajemajo le odgovore med vzdrževalno fazo pri bolnikih z merljivo boleznijo, analiza trajanja odgovora pa ni randomizirana.

Simptomi bolezni in kakovost življenja

Posebna lestvica simptomov v študiji ni bila uporabljena, zato so simptomi bolezni izpeljani iz lestvic vprašalnikov EORTC QLQ-C30 in QLQ-LC13. V analizah časa do potrjenega klinično pomembnega poslabšanja je bilo poslabšanje značilno pogostejše ob kombinaciji pri telesnem funkcioniranju (p = 0,0113), pri opravljanju vsakodnevnih aktivnosti (p = 0,0300) ter pri slabosti in bruhanju (p = 0,0124). Pri nobeni drugi lestvici EORTC, nobeni dimenziji EQ-5D-5L in ne pri lestvici VAS¹⁹ značilnih razlik ni bilo, prav tako ne v analizah spremembe glede na izhodišče do 6. ciklusa. Rezultate omejujeta odprta zasnova in daljše ter pogostejše opazovanje v intervencijski skupini.

Varnost

Neželeni dogodki so bili ob kombinaciji pogostejši: kateri koli 97,1 % proti 81,7 %, hud (CTCAE²⁰ stopnja ≥ 3) 46,3 % proti 27,1 %, resen 34,3 % proti 17,9 %, začasna prekinitev zdravljenja 41,3 % proti 15,8 % in smrt, povezana z neželenim dogodkom, 5,0 % proti 2,5 %. Analize časa do dogodka, ki upoštevajo različno trajanje opazovanja, potrjujejo značilno slabši izid pri katerem koli, hudem in resnem neželenem dogodku ter pri začasni prekinitvi zdravljenja, ne pa pri smrti, povezani z neželenim dogodkom, in pri ukinitvi zdravljenja. Presežek izhaja pretežno iz mielosupresije (anemija 33,9 % proti 7,1 %, trombocitopenija 12,8 % proti 1,7 %, nevtropenija 12,4 % proti 1,7 %) in toksičnosti prebavil (slabost 37,6 % proti 4,6 %, bruhanje 14,9 % proti 2,5 %). Profilaktična podporna zdravila, ki jih priporoča SmPC²¹ (antiemetiki, kortikosteroidi in G-CSF²²), niso bila dana vsem bolnikom v intervencijski skupini,

¹⁰ PCI - profilaktično obsevanje glave (prophylactic cranial irradiation)

¹¹ PFS2 - čas do drugega napredovanja bolezni ali do smrti (progression-free survival 2)

¹² ECOG - lestvica stanja zmogljivosti po merilih Eastern Cooperative Oncology Group

¹³ LDH - laktat dehidrogenaza (lactate dehydrogenase)

¹⁴ HR - razmerje ogroženosti (hazard ratio)

¹⁵ RCT - randomizirana kontrolirana študija (randomised controlled trial)

¹⁶ IRF - neodvisna ocenjevalna komisija (independent review facility)

¹⁷ PFS - preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival)

¹⁸ ORR - delež objektivnih odgovorov (objective response rate)

¹⁹ VAS - vizualna analogna lestvica (visual analogue scale)

²⁰ CTCAE - splošna terminološka merila za neželene dogodke (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

²¹ SmPC - povzetek glavnih značilnosti zdravila (summary of product characteristics)

²² G-CSF - granulocitne kolonije spodbujajoči dejavnik (granulocyte colony-stimulating factor)

zato so ti deleži lahko višji od pričakovanih ob dosledni profilaksi. Imunsko pogojeni neželeni dogodki in PRO-CTCAE²³ so bili iz poročila JCA izključeni zaradi metodoloških pomanjkljivosti analiz.

4. Slovenska klinična praksa

Slovenska klinična priporočila (Vrankar M. idr., Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, Onkologija, junij 2023, Algoritem 8) za bolnike v stanju zmogljivosti 0 ali 1 (PS²⁴) brez kontraindikacij za imunoterapijo navajajo shemo »karboplatin-etopozid-atezolizumab (4 cikli) + vzdrževalno atezolizumab«, kar je natanko primerjava iz različice PICO 1. Različica PICO 1 je torej za Slovenijo relevantna, potrjeni obseg pa skladen s slovensko prakso. Opredeliti je treba dve odstopanji. Ista priporočila navajajo, da ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne kemoterapije pri drobnoceličnem pljučnem raku, pri čemer ta ocena temelji na dokazih do leta 2023 in je torej starejša od študije IMforte. Lurbinektedin je v njih naveden le kot možnost druge linije po napredovanju po kemoterapiji na osnovi platine, zato vzdrževalna indikacija še ni obravnavana.

Na seznamu zdravil ZZS²⁵ (1. 10. 2026) zdravilo Zepzelca ni razvrščeno. Atezolizumab je na seznamu B*²⁶ v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom v prvi liniji razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka in se financira Kliniki Golnik, Onkološkemu inštitutu Ljubljana in Oddelku za onkologijo UKC Maribor.

5. Sklep

Za edino različico PICO, relevantno za Slovenijo, dokazi izkazujejo statistično značilno korist lurbinektedina z atezolizumabom pri preživetju brez napredovanja bolezni, skladno ob obeh presečnih datumih zbiranja podatkov ter po oceni IRF in raziskovalca. To je najbolj zanesljiv del dokazov, saj temelji na neposredni randomizirani primerjavi z nizkim tveganjem pristranskosti.

Statistično značilna korist pri celokupnem preživetju je bila izkazana le ob prvem presečnem datumu zbiranja podatkov v okviru formalnega preverjanja hipotez. Ob glavnem presečnem datumu, ko so bili podatki bolj zreli, je številčno primerljiva, a ni več značilna in ni prilagojena za večkratno testiranje. Ker je prav pozna sprememba metode porazdelitve napake alfa opredeljena kot dejavnik nejasnega tveganja pristranskosti, je to oceno treba brati previdno. Pri odgovoru na zdravljenje in trajanju odgovora značilnih razlik ni, kombinacija pa je povezana z občutno večjim bremenom neželenih dogodkov, pretežno mielosupresijo in toksičnostjo prebavil, ter z zmernim poslabšanjem telesnega funkcioniranja, vsakodnevnih aktivnosti ter slabosti in bruhanja.

²³ **PRO-CTCAE** - splošna terminološka merila za neželene učinke in dogodke, o katerih poročajo bolniki (Patient-Reported Outcomes version of the CTCAE)

²⁴ **PS** - stanje zmogljivosti (performance status)

²⁵ **ZZS** - Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

²⁶ **B*** - zdravilo s seznamom B ZZS (draga bolnišnična zdravila) z omejitvijo predpisovanja ali izdajanja