

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurbinectedin (Zepzelca[®])

Pharma Mar S.A.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	6
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	7
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	8
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Lurbinectedin + Atezolizumab vs. Atezolizumab: Zusammenfassung der Ergebnisse basierend auf der Studie IMforte, primäre und explorative Analyse.....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Dosisreduktion für Lurbinectedin bei Nebenwirkungen	26
Tabelle 1-14: Kriterien für Dosisanpassungen für Lurbinectedin bei Nebenwirkungen	27
Tabelle 1-15: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab behandelt wurden	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Duration of Response
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Bewertungskomitee
KI	Konfidenzintervall
ORR	Overall Response Rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreie Überleben
PRO	Patient-Reported Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual Analogue Scale
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pharma Mar S.A.
Anschrift:	Avda. De los Reyes, 1 28770 - Colmenar Viejo, Madrid, Spain

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pharma Mar S.A.
Anschrift:	Avda. De los Reyes, 1 28770 - Colmenar Viejo, Madrid, Spain

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lurbinectedin
Handelsname:	Zepzelca®
ATC-Code:	L01XX69
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42233
Pharmazentralnummer (PZN)	20592379 20592362 20592333 20592385
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	1 I116691 C34.9 70573 SCLC [Small cell lung cancer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lurbinectedin (Zepzelca®) wird in Kombination mit Atezolizumab angewendet in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	29.05.2026	A
^a Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	Nicht zutreffend da Orphan.
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

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

Bei Lurbinectedin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Für Orphan Drugs, deren Umsatz in den ersten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt und es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zVT.

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Lurbinectedin basiert auf Grundlage der pivotalen Studie IMforte, bei der Patienten mit ES-SCLC in Erhaltungstherapie, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid nicht fortgeschritten ist, mit Lurbinectin in Kombination mit Atezolizumab behandelt wurden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist

Der medizinische Zusatznutzen gilt aufgrund des Orphan-Drug-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bereits mit der Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab basiert daher auf Grundlage der Zulassungsstudie IMforte.

Bei der Studie IMforte handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab in Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium als Erhaltungstherapie nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid ohne Krankheitsprogression gegenüber Atezolizumab Monotherapie untersucht wurde. Die IMforte-Studie stellt somit die bestmögliche verfügbare Evidenz zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da sie die erste und bislang einzige randomisierte Phase-III-Studie ist, die eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens in der Erhaltungstherapie von Patienten mit ES-SCLC nachweist. Darüber hinaus erlaubt das Studiendesign eine gezielte Bewertung des zusätzlichen Effekts von Lurbinectedin in der Erhaltungstherapie. Für die Studie liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor. Die primäre Analyse basiert auf dem Datenschnitt vom 29. Juli 2024 und stellt die für die Nutzenbewertung maßgebliche Analyse dar. Zusätzlich liegt eine explorative Analyse auf Basis eines späteren Datenschnitts vom 12. Februar 2025 vor, die ergänzende Informationen zum weiteren Studienverlauf liefert.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Basierend auf den dargelegten Aspekten ergibt sich für die Aussagesicherheit der Ergebnisse der zugrunde liegenden Studie IMforte mindestens die Kategorie „Hinweis“. Die hier in Tabelle 1-7 und im JCA-Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie IMforte zeigen, dass für Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber einer Atezolizumab-Monotherapie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit ES-SCLC abgeleitet werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Lurbinectedin + Atezolizumab vs. Atezolizumab: Zusammenfassung der Ergebnisse basierend auf der Studie IMforte, primäre und explorative Analyse

Endpunkt (Population)	Lurbinectedin + Atezolizumab Median time-to- event (Monate) [95%-KI] n (%)	Atezolizumab Median time-to- event (Monate) [95%-KI] n (%)	Lurbinectedin + Atezolizumab vs, Atezolizumab <i>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</i>
Mortalität			
Primäre Analyse (29.07.2024)			
Gesamtüberleben	13,240 [11,893;16,361] 113 (46,7)	10,645 [9,495;12,156] 136 (56,4)	HR: 0,733 [0,567; 0,948] 0,0174
OS ergänzende Analyse (10%) ^a	12,747 [11,236; 15,869] 113 (46,7)	10,119 [9,133; 11,795] 136 (56,4)	HR: 0,711 [0,550; 0,920] 0,0091
OS ergänzende Analyse (20%) ^a	12,255 [10,743; 15,047] 113 (46,7)	9,889 [8,674; 11,170] 136 (56,4)	HR: 0,716 [0,553; 0,924] 0,0104
OS ergänzende Analyse (30%) ^a	12,255 [10,546; 14,653] 113 (46,7)	9,232 [8,345; 10,973] 136 (56,4)	HR: 0,724 [0,553; 0,924] 0,0101
Explorative Analyse (12.02.2025)			
Gesamtüberleben	13,897 [12,255; 16,131] 159 (65,7)	11,138 [10,119; 13,010] 169 (70,1)	HR: 0,809 [0,647; 1,010] 0,0605 0,0137 ^b 0,0265 ^c
OS ergänzende Analyse (10%) ^a	13,766 [11,828; 15,441] 159 (65,7)	10,710 [9,462; 12,222] 169 (70,1)	HR: 0,790 [0,633; 0,987] 0,0377
OS ergänzende Analyse (20%) ^a	13,043 [11,203; 15,047] 159 (65,7)	10,086 [9,133; 11,598] 169 (70,1)	HR: 0,780 [0,624; 0,975] 0,0290
OS ergänzende Analyse (30%) ^a	13,043 [11,105; 14,324] 159 (65,7)	9,659 [8,641; 11,138] 169 (70,1)	HR: 0,764 [0,611; 0,955] 0,0179
Morbidität			
Primärer Analyse (29.07.2024)			
PFS (IRF-bewertet)	5,355 [4,238; 5,749] 174 (71,9)	2,136 [1,643; 2,727] 202 (83,8)	HR: 0,538 [0,435; 0,666] <0,0001
PFS (IRF-bewertet) Ergänzende Analyse ^d	5,355 [4,238; 5,749] 160 (66,1)	2,136 [1,643; 2,727] 196 (81,3)	HR: 0,524 [0,421; 0,654] <0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS (IRF-bewertet) Sensitivitätsanalyse ^e	4,731 [4,238; 5,684] 158 (65,3)	2,136 [1,643; 2,727] 194 (80,5)	HR: 0,501 [0,401; 0,626] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet)	5,355 [4,304; 6,571] 178 (73,6)	2,727 [2,530; 2,825] 206 (85,5)	HR: 0,553 [0,447; 0,683] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet) Ergänzende Analyse ^d	5,388 [4,303; 6,702] 171 (70,7)	2,727 [2,530; 2,825] 202 (83,8)	HR: 0,552 [0,445; 0,684] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet) Sensitivitätsanalyse ^e	5,355 [4,304; 6,571] 171 (70,7)	2,727 [2,530; 2,793] 200 (83,0)	HR: 0,549 [0,442; 0,681] <0,0001
ORR (IRF- bewertet) ^f	34 (19,4)	19 (10,4)	RR: 1,827 [1,087; 3,070] 0,0198
ORR (Prüfarzt- bewertet)	35 (17,1)	27 (13,2)	RR: 1,258 [0,793; 1,993] 0,3318
DOR (IRF-bewertet und Prüfarzt bewertet)	Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der IRF- und der prüfarztbewerteten DOR sowie der Analyse in einer kleinen, nicht randomisierten Subpopulation ist die Aussagekraft dieses Endpunkts insgesamt eingeschränkt.		
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 ^g	Zusammenfassend zeigen die PRO-Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die beobachteten Effekte gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.		
Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13 ^g			
EQ-5D-VAS ^g	Die Ergebnisse des EQ-5D-VAS zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und sprechen dafür, dass der allgemeine Gesundheitszustand unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab über den Studienverlauf stabil blieb und keine Hinweise auf eine Verschlechterung bestanden.		
Explorativer Analyse (12.02.2025) ^f			
PFS (Prüfarzt- bewertet)	5,552 [4,501; 6,768] 204 (84,3)	2,727 [2,530; 2,825] 217 (90,0)	HR: 0,562 [0,459; 0,688] <0,0001
ORR (Prüfarzt- bewertet)	41 (20,0)	28 (13,7)	RR: 1,417 [0,912; 2,202] 0,1197
DOR (Prüfarzt- bewertet)	6,407 [4,370; 13,175] 27 (65,9)	11,926 [8,378; NE] 15 (53,6)	HR: 1,338 [0,665; 2,694] 0,4135
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30	Zusammenfassend zeigen die PRO-Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die beobachteten Effekte gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.		
Sicherheit	Lurbinectedin + Atezolizumab Median time-to-	Atezolizumab Median time-to- event (Tage)	Lurbinectedin + Atezolizumab vs, Atezolizumab Effektschätzer [95-%-KI], p-Wert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	event (Tage) [95%-KI] n (%)	[95%-KI] n (%)	
Primäre Analyse (29.07.2024)			
EORTC IL46	Trotz methodischer Limitationen, unausgewogener Zensierung, fehlender Follow-up-Daten und unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen zeigen die Ergebnisse des EORTC IL46 insgesamt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab. Die Daten zeigen, dass die Behandlung wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten gut toleriert.		
NCI PRO- CTCAE	Die Ergebnisse zu Zyklus 6, Tag 1 zeigen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomlast unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Die berichteten symptomatischen Nebenwirkungen waren zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar. Vorübergehende Zunahmen einzelner symptomatischer Nebenwirkungen gemäß PRO-CTCAE bildeten sich im weiteren Verlauf in der Regel wieder bis auf das Ausgangsniveau zurück.		
UE Gesamt	10 [9; 11] 235 (97,1)	35 [24; 43] 194 (80,8)	HR: 2,183 [1,789; 2,660] <,0001
Schwere UE	343 [254; 393] 104 (43,0)	NE [NE; NE] 59 (24,6)	HR: 1,748 [1,267; 2,410] 0,0006
SUE	NE [399; NE] 75 (31,0)	NE [NE; NE] 41 (17,1)	HR: 1,712 [1,167; 2,506] 0,0054
Therapieabbruch durch UE	NE [NE; NE] 15 (6,2)	NE [NE; NE] 8 (3,3)	HR: 1,623 [0,685; 3,846] 0,2667
Todesfälle aufgrund von UE	NE [NE; NE] 12 (5,0)	NE [NE; NE] 6 (2,5)	HR: 1,639 [0,611; 4,405] 0,3218
Explorative Analyse (12.02.2025) ^h			
EORTC IL46	Die Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund methodischer Limitationen, unausgewogener Zensierung, fehlender Follow-up-Daten und unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Armen, eingeschränkt. Die beobachteten Effekte sind insgesamt nicht robust, sodass kein belastbarer klinischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen abgeleitet werden kann.		
UE Gesamt	10 [9; 11] 235 (97,1)	35 [23; 42] 196 (81,7)	HR: 2,148 [1,763; 2,616] <,0001
Schwere UE	336 [254; 403] 112 (46,3)	NE [326; NE] 65 (27,1)	HR: 1,689 [1,241; 2,298] 0,0007
SUE	512 [378; NE] 83 (34,3)	NE [NE; NE] 43 (17,9)	HR: 1,765 [1,218; 2,556] 0,0023
Therapieabbruch aufgrund von UE	336 [265; 450] 100 (41,3)	NE [NE; NE] 38 (15,8)	HR: 2,778 [1,909; 4,041] <,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Todesfälle aufgrund von UE	NE [NE; NE] 12 (5,0)	NE [NE; NE] 6 (2,5)	HR:1,673 [0,623; 4,494] 0,3019
a: Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens unter Annahme eines möglichen Effekts nachfolgender nicht-protokollgemäßer Tumortherapien (NPT), wobei die Überlebenszeit nach NPT-Beginn um 10 %, 20 % bzw. 30 % reduziert gewichtet wurde. b: p-Wert basierend auf dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test c: p-Wert basierend auf dem Tarone-Ware-Test d: Sensitivitätsanalyse des PFS, bei der Patienten mit Beginn einer nachfolgenden NPT vor einem PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor NPT-Beginn zensiert wurden. e: Sensitivitätsanalyse des PFS, bei der Patienten mit ≥ 2 unmittelbar vor Progression oder Tod versäumten Tumoruntersuchungen zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor den fehlenden Visiten zensiert wurden. f: Die objektive Ansprechrates während der Erhaltungstherapie wurde ausschließlich bei Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung bewertet und bezog sich auf die Tumorbeurteilung zu Beginn der Erhaltungstherapie nach Abschluss der Induktionstherapie (Baseline der Erhaltungsphase). Dadurch erscheinen die absoluten Ansprechrates in der Erhaltungsphase niedriger als bei einer Bewertung ab Studienbeginn. g: Ergebnisse vom 2. Datenschnitt vergleichbar zum ersten Datenschnitt h: Die Bewertung des Tumoransprechens durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRF) endete mit der finalen IRF-PFS-Analyse (Datenschnitt: 29. 07. 2024). Daher liegt keine aktualisierte Analyse des IRF-bewerteten progressionsfreien Überlebens (IRF-PFS) vor.			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	ja
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ableitung des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab Monotherapie

Da die Ableitung auf einer RCT mit hoher Ergebnissicherheit basiert, kann gemäß den methodischen Vorgaben des G-BA und IQWiG ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, abgebildet durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz bei ES-SCLC, für das weiterhin keine kurative Therapieoption zur Verfügung steht. Die Mortalität wird in der Studie IMforte direkt über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst und stellt daher einen zentralen Parameter zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Therapie dar.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 29.07.2024) wurden im Interventionsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab weniger Todesfälle dokumentiert (46,7 %) als im Atezolizumab-Arm (56,4 %). Die stratifizierte Hazard Ratio betrug 0,73 (95%-KI: 0,57–0,95; $p = 0,0174$) und belegt damit eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 27 % zugunsten der Kombinationstherapie in der Erhaltungstherapie. Entsprechend verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben unter Lurbinectedin + Atezolizumab um 2,59 Monate von 10,65 Monaten im Kontrollarm auf 13,24 Monate im Interventionsarm.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse bestätigen die Befunde des primären Datenschnitts und zeigen weiterhin einen klinisch relevanten Vorteil im OS zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab allein. Das stratifizierte HR betrug 0,81 (95%-KI: 0,65–1,01; $p_{\text{Log-Rank}} = 0,0605$, $p_{\text{Gehan-Breslow-Wilcoxon}} = 0,0137$, $p_{\text{Tarone-Ware}} = 0,0265$). Das mediane Gesamtüberleben war unter Lurbinectedin + Atezolizumab um 2,8 Monate länger als unter der Monotherapie (13,9 vs. 11,1 Monate). Neben dem Log-Rank-Test wurden der Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test und der Tarone-Ware-Test als gewichtete Varianten des Log-Rank-Tests durchgeführt, da zu späteren Zeitpunkten nur noch wenige Patienten im Risiko waren und sich die Überlebenskurven spät im Studienverlauf (nach ca. 20 Monaten) kreuzten; beide Tests gewichten frühe Ereignisse im Studienverlauf stärker und eignen sich daher besonders zur Detektion früh einsetzender Behandlungseffekte. Beide Tests zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie und bestätigen damit die Robustheit des Überlebensvorteils durch Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum OS, dass die zusätzliche Verabreichung von Lurbinectedin zu Atezolizumab für Patienten mit ES-SCLC einen klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens bietet. Durch die Hinzunahme von Lurbinectedin zur Erhaltungstherapie mit Atezolizumab wird das zentrale therapeutische Ziel einer Verlängerung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Überlebens bei Patienten mit ES-SCLC adressiert. Der Überlebensvorteil lässt sich gegenüber der aktiven Vergleichstherapie mit Atezolizumab statistisch belegen und wird durch mehrere Analysen gestützt. Die Evidenz basiert dabei auf einem direkten Vergleich mit einer aktiven Erhaltungstherapie und liefert damit robuste Hinweise auf den klinischen Zusatznutzen der Kombinationstherapie. Insgesamt kann der beobachtete Effekt daher als **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bewertet werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten mit ES-SCLC in der Erhaltungstherapie besteht keine kurative Behandlungsoption mehr. Ziel der Therapie ist daher in erster Linie, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst lange hinauszuzögern und den bestehenden Gesundheitszustand so lange wie möglich zu stabilisieren. Eine möglichst lange Krankheitskontrolle ist insbesondere deshalb von hoher klinischer Relevanz, da nur etwa 40–50 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf überhaupt noch eine nachfolgende Therapielinie erhalten können. Durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und die Stabilisierung des Gesundheitszustands kann die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass Patienten für weitere antitumorale Behandlungen in Frage kommen. Zudem ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression unmittelbar patientenrelevant, da sie mit einer längeren Symptomkontrolle und einer verzögerten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Idealerweise tritt ein Krankheitsprogress möglichst spät auf, sodass Patienten eine potenzielle Zweitlinientherapie in einem möglichst stabilen Allgemeinzustand erreichen können. Darüber hinaus ist das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum OS weniger durch nachfolgende Therapien beeinflusst und ermöglicht somit eine direktere Beurteilung der Wirksamkeit der untersuchten Therapie. Das PFS stellt daher einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des therapeutischen Nutzens dar, da die Verzögerung des häufig raschen Krankheitsprogresses beim ES-SCLC von entscheidender klinischer Bedeutung ist. Insbesondere nach einem Rezidiv ist die Prognose der Patienten sehr ungünstig, und ein erheblicher Anteil der Patienten kann keine weitere antitumorale Therapie mehr erhalten.

Bei der primären Analyse zeigten 71,9 % der Patienten im Kombinationsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab eine Krankheitsprogression oder waren verstorben, verglichen mit 83,8 % im Atezolizumab-Arm. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie um 46 % reduziert (HR = 0,54; 95%-KI: 0,43–0,67; $p < 0,0001$). Entsprechend zeigte sich auch beim medianen PFS ein deutlicher Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Unter Lurbinectedin + Atezolizumab betrug das mediane PFS 5,36 Monate gegenüber 2,14 Monaten im Atezolizumab-Arm und war damit mehr als doppelt so lang. Dieser Unterschied ist sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum PFS, dass die Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie eine deutliche und statistisch signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression erreicht. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs bei Patienten mit ES-SCLC stellt dieser Effekt einen wichtigen

therapeutischen Fortschritt dar. Der beobachtete Vorteil im PFS kann daher als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** bewertet werden.

Tumoransprechen

Das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie stellt in der Onkologie einen wichtigen Indikator für den klinischen Nutzen einer Behandlung dar. Insbesondere ein objektives Tumoransprechen sowie eine möglichst lange Dauer des Ansprechens können für Patienten mit einer spürbaren Entlastung einhergehen. Eine Verkleinerung oder Stabilisierung der Tumorlast kann tumorbedingte Beschwerden reduzieren oder deren Verschlechterung verzögern. Gleichzeitig kann ein länger anhaltendes Ansprechen dazu beitragen, die Krankheitskontrolle in der Erhaltungssituation zu verlängern und den Krankheitsprogress hinauszuzögern. Darüber hinaus wird eine sichtbare Tumorreduktion häufig auch subjektiv von Patienten als positiver Therapieeffekt wahrgenommen.

Die objektive Ansprechrates, bewertet durch ein IRF gemäß RECIST v1.1, war bei Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungstherapie im Kombinationsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab höher als im Atezolizumab-Arm (19,4 % vs. 10,4 %). Damit war die Wahrscheinlichkeit für ein objektives Ansprechen unter der Kombinationstherapie um den Faktor 1,83 erhöht (RR = 1,83; 95%-KI: 1,09–3,07; p = 0,0198). Auch die vom Prüfarzt bewertete ORR lag im Kombinationsarm über den Werten im Kontrollarm (17,1 % vs. 13,2 %). Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (RR 1,26; 95%-KI: 0,79–1,99; p = 0,3318). Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Vorliegen einer messbaren Erkrankung kein Einschlusskriterium für die Randomisierung war und die Analyse daher nur für eine Teilpopulation der Studienpatienten aussagekräftig ist.

Die Dauer des Ansprechens wurde bei Patienten untersucht, die nach der Induktionstherapie ein bestätigtes objektives Ansprechen erreicht hatten; die Bewertung erfolgte dabei in der Erhaltungsphase ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. In dieser kleinen, nicht randomisierten Subpopulation zeigte sich in der IRF-Bewertung eine längere mediane Dauer des Ansprechens im Kombinationsarm im Vergleich zum Atezolizumab-Arm (9,00 Monate vs. 5,62 Monate). In der Bewertung durch die Prüfarzte ergab sich hingegen eine kürzere mediane DOR unter Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Atezolizumab (5,75 Monate vs. 11,93 Monate). Aufgrund der geringen Patientenzahlen sowie der fehlenden Randomisierung in dieser Analysepopulation sind die Ergebnisse zur DOR insgesamt mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren.

In der Gesamtschau lässt sich für den Endpunkt Tumoransprechen **keinen Zusatznutzen** herleiten, da die Daten keine klinische oder statistische Signifikanz zeigten bzw. eine zu geringe Patientenzahl aufwiesen, um es ohne Vorbehalte zu interpretieren.

Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D-VAS

Bei Patienten mit ES-SCLC können sowohl die Erkrankung selbst als auch die eingesetzte Therapie mit einer Vielzahl belastender Symptome einhergehen. Metastasen treten häufig in lebenswichtigen Organen wie Leber, Knochen, Gehirn, Lunge oder Nebennieren auf und können unterschiedliche Beschwerden verursachen. Durch die Tumorerkrankung als auch durch therapeutische Maßnahmen oder die allgemeine Krankheitsbelastung bedingt, können

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Vielzahl an Symptomen und Schmerzen auftreten. Die systematische Erfassung patientenberichteter Symptome stellt daher ein wichtiges Instrument dar, um Veränderungen der Symptomlast im Therapieverlauf sowie mögliche therapiebedingte Beeinträchtigungen abzubilden.

Die Symptomatik wurde in der Studie IMforte mit Hilfe der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Insgesamt zeigen die Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte deuten darauf hin, dass die Hinzunahme von Lurbinectedin zu Atezolizumab in der Erhaltungstherapie weder zu einer relevanten zusätzlichen Therapielast noch zu einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Symptomatik, der Funktionsfähigkeit oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte. Auch die Ergebnisse der EQ-5D VAS sprechen dafür, dass der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter der Behandlung mit Lurbinectedin + Atezolizumab über den Studienverlauf insgesamt erhalten blieb.

In der Gesamtschau der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand ergeben sich somit **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Atezolizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt insbesondere im palliativen onkologischen Setting ein zentrales Therapieziel dar. Veränderungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität, die direkt von Patienten berichtet werden, bilden patientenrelevante Effekte einer Therapie unmittelbar ab. Eine onkologische Therapie sollte optimalerweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität möglichst erhalten und nicht zusätzlich beeinträchtigen. In klinischen Studien wird sie daher mithilfe validierter, standardisierter Instrumente systematisch erfasst.

In der vorliegenden Studie IMforte wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des etablierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben [2]. Dieses Instrument ermöglicht eine differenzierte Erfassung sowohl allgemeiner Aspekte der Lebensqualität als auch krankheitsspezifischer Belastungen bei Patienten mit Lungenkarzinom. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab trotz einer deutlichen Verlängerung der Dauer der Erhaltungstherapie nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden war. Damit wird das zentrale Behandlungsziel erreicht, die Krankheitskontrolle möglichst lange aufrechtzuerhalten, ohne die patientenberichtete Lebensqualität zusätzlich nachteilig zu beeinflussen. Unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen sprechen die vorliegenden Daten insgesamt gegen einen nachteiligen Einfluss der Kombinationstherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich somit **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber der Monotherapie mit Atezolizumab.

Sicherheit

EORTC IL-46 und NCI PRO-CTCAE

Patientenberichtete Sicherheitsendpunkte liefern wichtige substanzielle Informationen zur Verträglichkeit einer Therapie aus Patientensicht. Insbesondere in der Onkologie können solche Instrumente therapiebedingte Symptome und deren subjektive Belastung differenziert erfassen und damit die Bewertung der Sicherheit einer Behandlung ergänzen. In der vorliegenden Studie IMforte wurde die patientenberichtete Nebenwirkungsbelastung anhand des EORTC-IL46 sowie der NCI PRO-CTCAE erhoben.

Für den EORTC-IL46 lag die Rücklaufquote der Fragebögen während der frühen Studienphase auf einem hohen Niveau in beiden Behandlungsarmen. Im weiteren Studienverlauf nahm die Zahl der auswertbaren Fragebögen deutlich ab, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten eingeschränkt ist.

Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg berichtete der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen, „überhaupt nicht“ oder „nur wenig“ durch Nebenwirkungen beeinträchtigt zu sein. Zu Baseline bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im weiteren Studienverlauf zeigten sich teilweise Unterschiede zulasten der Kombinationstherapie, die jedoch vor dem Hintergrund methodischer Limitationen, insbesondere der im Studienverlauf abnehmenden Patientenzahlen und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Armen, zu interpretieren sind. Insgesamt zeigten sich über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigten sich über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg keine Hinweise auf eine klinisch relevante zusätzliche Belastung unter der Kombinationstherapie. Die Behandlung mit Lurbinectedin + Atezolizumab wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten gemäß EORTC IL46 insgesamt gut toleriert.

Auch die Analysen der NCI PRO-CTCAE zeigten keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomlast unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die berichteten symptomatischen Nebenwirkungen aus Patientensicht zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar; vorübergehende Zunahmen einzelner Symptome bildeten sich im weiteren Verlauf in der Regel wieder bis auf das Ausgangsniveau zurück.

In der Gesamtschau lässt sich daher kein belastbarer klinischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der patientenberichteten Verträglichkeit ableiten, sodass **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie festgestellt werden kann.

Unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung der Sicherheit einer Therapie stellt einen zentralen Bestandteil der Nutzenbewertung dar. Unerwünschte Ereignisse ermöglichen dabei eine systematische Erfassung potenzieller therapiebedingter Risiken und erlauben eine Einschätzung der Verträglichkeit der jeweiligen Behandlungsoption. Insbesondere im palliativen Setting ist neben der Wirksamkeit auch die Belastung durch Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung für die Gesamtbewertung einer Therapie.

In der Studie IMforte zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab insgesamt eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Dies betraf sowohl unerwünschte Ereignisse insgesamt als auch schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie tödliche unerwünschte Ereignisse traten insgesamt selten auf und zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist im Kontext der Kombination zweier Wirkstoffe sowie der längeren Behandlungsdauer (4,2 Monate vs. 2,1 Monate unter Atezolizumab-Monotherapie) im Kombinationsarm zu interpretieren. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe, ohne Hinweise auf neue oder unerwartete Toxizitäten. Die meisten unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei weniger als 5 % der Patienten auf.

Bei den beobachteten Nebenwirkungen handelte es sich überwiegend um hämatologische Veränderungen, wie Neutropenie oder Thrombozytopenie. Diese sind in der klinischen Praxis bekannt, werden routinemäßig überwacht und sind in der Regel gut behandelbar. Zudem führten sie nur selten zu einem Therapieabbruch. Insgesamt ergibt sich somit ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie.

In der Gesamtschau zeigen die Sicherheitsdaten somit ein erwartbares und klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie. Trotz einer höheren Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse ergeben sich unter Berücksichtigung der ärztlichen Beherrschbarkeit dieser Ereignisse sowie der vergleichbaren patientenberichteten Symptomlast keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich daher **kein Zusatznutzen**.

Fazit zum Zusatznutzen der Erstlinienbehandlung von ES-SCLC Patienten in der Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Kombinationstherapie Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber der alleinigen Therapie mit Atezolizumab aus folgenden Ergebnissen zusammen:

- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen im OS
- Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen in PFS
- Kein Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Kein Zusatznutzen in Sicherheit

Damit führen die signifikanten Vorteile im OS und PFS bei gleichzeitig vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie bestehenden Nachteilen in der Sicherheit zur Ableitung eines **Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen** von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab.

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

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

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

Das SCLC ist eine aggressive und rasch progrediente Form des Lungenkrebses, die etwa 17 % aller Lungenkarzinome ausmacht. Charakteristisch sind ein schnelles Tumorwachstum, eine frühe Metastasierung sowie eine ungünstige Prognose. Die Erkrankung wird überwiegend bei Rauchern diagnostiziert und ist häufig bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fortgeschritten. Entsprechend weisen rund 55–63 % der Patienten ein extensives Krankheitsstadium, das ES-SCLC auf, bei dem der Tumor über den Thorax hinaus metastasiert ist.

Für Patienten mit ES-SCLC stellt die Kombination aus platinbasierter Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) und Etoposid in Verbindung mit einem PD-L1-Inhibitor (Atezolizumab oder Durvalumab) den aktuellen Therapiestandard in der Erstlinie dar. Nach Abschluss der Induktionstherapie wird bei fehlender Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor empfohlen. Trotz dieser Weiterentwicklung bleiben das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben weiterhin begrenzt.

Die für das Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit ES-SCLC, deren Erkrankung nach abgeschlossener Erstlinien-Chemo-Immuntherapie nicht progredient ist und die für eine systemische Erhaltungstherapie geeignet sind. Aufgrund des häufig frühen Krankheitsprogresses trotz initialen Ansprechens auf die Induktionstherapie und der bislang begrenzten Wirksamkeit verfügbarer Erhaltungsstrategien besteht bei Patienten mit ES-SCLC weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Erhaltungstherapien.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz etablierter Standardtherapien bleibt die Prognose von Patienten mit ES-SCLC ungünstig. Ein Großteil der Patienten wird erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, und trotz initialer Therapieansprechen kommt es häufig frühzeitig zu Krankheitsprogressionen und Rezidiven. Die verfügbaren Erstlinientherapien, einschließlich der Kombination aus platinbasierter Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren, führen zwar zu moderaten Verbesserungen, ermöglichen jedoch weder eine dauerhafte Krankheitskontrolle noch ein langfristiges Überleben. Darüber hinaus ist die Krankheitslast hoch, und mit fortschreitender Erkrankung verschlechtert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich.

Vor diesem Hintergrund besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Erhaltungstherapien, die das Fortschreiten der Erkrankung verzögern und das Überleben verlängern, ohne die Lebensqualität zusätzlich zu beeinträchtigen.

Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab adressiert diesen Bedarf durch einen komplementären Wirkmechanismus, der sowohl direkte antitumorale Effekte als auch eine Modulation der Tumormikroumgebung umfasst. In der klinischen Studie IMforte konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im Vergleich zur bisherigen Standard-Erhaltungstherapie verbessert, bei insgesamt akzeptablem und klinisch gut handhabbarem Sicherheitsprofil.

Damit stellt Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab eine neue therapeutische Option dar, die den bestehenden ungedeckten Bedarf in der Erstlinien-Erhaltungstherapie von Patienten mit ES-SCLC adressiert und einen Fortschritt im Behandlungsstandard ermöglicht. Dementsprechend wird die Kombination aus Lurbinectedin und Atezolizumab in der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie empfohlen und auch in der Onkopedia-Leitlinie als neue therapeutische Option in der Erhaltungstherapie des ES-SCLC berücksichtigt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	2458–4424
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie mit Atezolizumab, Etoposid und Carboplatin.	Geringer Zusatznutzen	2458–4424
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	300.231,17 € ^b
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Preis setzt sich zusammen aus den Jahrestherapiekosten für Lurbinectedin (228.199,96 €) und Atezolizumab (68.366,51 €) zuzüglich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen. Sollten Patienten eine Körperoberfläche zwischen 1,25 m ² und 1,875 m ² aufweisen, würde der benötigte Verbrauch der Patienten mithilfe einer 2 mg Durchstechflasche Lurbinectedin und einer 4 mg Durchstechflasche Lurbinectedin abgebildet werden, was zu einer deutlichen Senkung der Kosten führt.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium angewendet, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	Nicht zutreffend ^b	-	-
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Lurbinectedin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen laut Fachinformation keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Anwendungsgebiet

Lurbinectedin wird in Kombination mit Atezolizumab angewendet in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensivem Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Lurbinectedin-Therapie sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Bei Verabreichung in Kombination mit Atezolizumab beträgt die empfohlene Lurbinectedin-Dosis $3,2 \text{ mg/m}^2$ alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Bei der Verabreichung von Lurbinectedin und Atezolizumab am selben Tag sollte Atezolizumab zuerst verabreicht werden. Die empfohlene intravenöse oder subkutane Dosis von Atezolizumab sowie Empfehlungen bezüglich einer Dosisanpassung aufgrund von Toxizität entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation.

Die Behandlung mit Lurbinectedin darf nur eingeleitet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) mindestens $1,5 \times 10^9/\text{l}$ und die Thrombozytenzahl mindestens $100 \times 10^9/\text{l}$ beträgt.

Behandlungsfortsetzung und Behandlungsverzögerungen

Weitere Behandlungszyklen (d. h. Zyklus 2 oder nachfolgende) werden alle 21 Tage verabreicht, wenn der Patient alle oben aufgeführten Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung erfüllt (siehe auch Tabelle 1-14 hinsichtlich Kriterien für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Lurbinectedin).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn ein Patient die Anforderungen für die Fortsetzung der Behandlung an Tag 1 eines Zyklus nach Zyklus 1 nicht erfüllt, wird die Behandlung bis zu einer angemessenen Erholung für maximal 21 Tage nach dem geplanten Datum der Behandlung ausgesetzt. Wenn nach einer Verzögerung von 21 Tagen keine Erholung eingetreten ist, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Falls Atezolizumab aufgrund einer schweren immunologischen Nebenwirkung abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Lurbinectedin in der aktuellen Dosis als Monotherapie fortgesetzt werden. Wenn die Immuntoxizität trotz Absetzen von Atezolizumab erneut auftritt, sollte die Behandlung mit Lurbinectedin ebenfalls abgebrochen werden.

Arzneimittel vor der Infusion

Folgende Arzneimittel sollten vor der Infusion zur antiemetischen Prophylaxe verabreicht werden:

- Corticosteroide (intravenöses Dexamethason 8 mg oder Äquivalent)
- Serotonin-Antagonisten (intravenöses Ondansetron 8 mg oder Äquivalent)

Arzneimittel nach der Infusion

Eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, G-CSF) wird empfohlen, um das Risiko einer schweren Neutropenie/febrilen Neutropenie zu reduzieren.

Bei Bedarf kann die Medikation nach der Infusion die Verabreichung einer verlängerten antiemetischen Behandlung über 2 Tage umfassen:

- Corticosteroide (orales Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) oder
- Serotonin-Antagonisten (orales Ondansetron 8 mg oder Äquivalent) oder
- Metoclopramid (intravenös oder oral 10 mg oder Äquivalent alle 8 Stunden)

Tabelle 1-13: Dosisreduktion für Lurbinectedin bei Nebenwirkungen

Empfohlene Anfangsdosis	1. Dosisreduktion	2. Dosisreduktion	3. Dosisreduktion
3,2 mg/m ²	2,6 mg/m ²	2,0 mg/m ²	Absetzen
1,6 mg/m ^{2a}	1,3 mg/m ²	1,0 mg/m ²	Absetzen
^a Dosisreduktionsschema, das auf die um 50 % reduzierte Dosis (d. h. 1,6 mg/m ²) anwendbar ist, die in Fällen von mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren verwendet wird.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Kriterien für Dosisanpassungen für Lurbinectedin bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Neutropenie ^b	Grad 4 ODER febrile Neutropenie jeglichen Grades ODER assoziiert mit einer Infektion/Sepsis jeglichen Grades	☐ Lurbinectedin aussetzen, bis Grad ≤ 1 und assoziiertes Fieber/Infektion/Sepsis abgeklungen ist, UND ☐ Lurbinectedin mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen ^b
Thrombozytopenie	Grad 3 mit Blutung ODER Grad 4	☐ Lurbinectedin bis Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ aussetzen UND ☐ Lurbinectedin mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen
Hepatotoxizität und andere Nebenwirkungen	Grad 2	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen (für AST und ALT bis ≤ 3 ULN) UND ☐ Lurbinectedin mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen (für AST und ALT bis ≤ 3 ULN) UND ☐ Lurbinectedin mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen
Rhabdomyolyse	Grad 2	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen UND ☐ Lurbinectedin mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	☐ Lurbinectedin dauerhaft absetzen
Nicht-hämatologische Toxizität	Grad 2	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen UND ☐ Lurbinectedin mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		UND ☐ Lurbinectedin mit einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen
Tumorlysesyndrom	Grad 2	☐ Lurbinectedin bis Grad ≤ 1 aussetzen UND ☐ Lurbinectedin mit derselben Dosis wieder aufnehmen
	Grad ≥ 3	☐ Lurbinectedin dauerhaft absetzen
Jede Nebenwirkung, die häufige oder längere (> 2 Wochen) Dosisverzögerungen erfordert	-	☐ Dosis von Lurbinectedin reduzieren oder absetzen
^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 5.0. ^b Patienten mit isolierter Neutropenie Grad 4 (Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/mm ³) und ohne G-CSF als Primärprophylaxe können eine G-CSF-Prophylaxe erhalten, anstatt sich einer Lurbinectedin-Dosisreduktion zu unterziehen.		

Dosisanpassung für die gleichzeitige Anwendung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lurbinectedin mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Lurbinectedin-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig (siehe Tabelle 1-13).

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Bei Patienten im Alter ab ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (CrCL 60–89 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL 30–59 ml/min) Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Lurbinectedin wurde bei keiner ausreichenden Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL < 30 ml/min) oder terminaler Nierenerkrankung untersucht, um das Risiko abzuschätzen; daher sollte es bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten ($\text{AST oder ALT} > 3 \times \text{ULN}$) wird die Behandlung mit Lurbinectedin nicht empfohlen, da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ($\text{Gesamtbilirubin} \leq \text{ULN}$ und $\text{AST} > \text{ULN}$ oder $\text{Gesamtbilirubin} 1 \text{ bis } \leq 1,5 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ($\text{Gesamtbilirubin} > 1,5 \text{ bis } \leq 3 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) beträgt die empfohlene Dosis von Lurbinectedin $1,6 \text{ mg/m}^2$ als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig.

Die Anwendung von Lurbinectedin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ($\text{Gesamtbilirubin} > 3 \times \text{ULN}$) sollte vermieden werden. Wenn die Anwendung von Lurbinectedin nicht vermieden werden kann, beträgt die empfohlene Dosis $1,6 \text{ mg/m}^2$ als intravenöse Infusion über 60 Minuten alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten auf verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden. Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig.

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung des SCLC (*small cell lung cancer*, kleinzelliges Lungenkarzinom) keinen relevanten Nutzen von Lurbinectedin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lurbinectedin ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Lurbinectedin muss vor der Anwendung rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden. Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats und einer Thrombophlebitis zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Lurbinectedin kann eine schwere und lebensbedrohliche Myelosuppression einschließlich febriler Neutropenie und Sepsis verursachen.

Lurbinectedin sollte nicht bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als $1,5 \times 10^9/l$ und einer Thrombozytenzahl von weniger als $100 \times 10^9/l$ bei Therapiebeginn angewendet werden.

Das große Blutbildes, einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, sollte bei Therapiebeginn und vor jedem Zyklus überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Bei Neutrophilenzahlen von weniger als $500/mm^3$ oder einem Wert unter der unteren Normgrenze, der mit einer Infektion/Sepsis assoziiert ist, wird die Anwendung von G-CSF empfohlen.

Hepatotoxizität

ALT- und AST-Anstiege wurden unter Lurbinectedin berichtet.

Leberwerte, einschließlich ALT, AST und Bilirubin, sollten vor Beginn der Behandlung mit Lurbinectedin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden. Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Extravasat, das zu Gewebsnekrose führt

Es kann ein Extravasat von Lurbinectedin auftreten, das zu Haut- und Weichteilverletzungen führt, einschließlich Nekrosen, die ein Débridement erfordern.

Die Verwendung eines zentralen Venenkatheters sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Extravasats zu reduzieren, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenzugang. Die Patienten müssen während der Lurbinectedin-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines Extravasats überwacht werden.

Wenn eine Extravasat auftritt, muss die Infusion sofort abgebrochen, der Infusionskatheter entfernt und der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Gewebsnekrose überwacht werden. Die Zeit bis zum Auftreten einer Nekrose nach einem Extravasat kann variieren. Es sollten unterstützende Maßnahmen durchgeführt und bei Bedarf ein geeigneter Facharzt für die Behandlung von Anzeichen und Symptomen eines Extravasats konsultiert werden. Nachfolgende Infusionen sollten an einer Stelle verabreicht werden, die nicht von einem Extravasat betroffen war.

Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit Lurbinectedin behandelt wurden, wurde über Rhabdomyolyse berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Kreatinphosphokinase (*Creatine phosphokinase*, CPK) sollte vor Beginn der Behandlung mit Lurbinectedin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, wie klinisch indiziert, überwacht werden.

Wenn eine Rhabdomyolyse auftritt, sollten umgehend unterstützende Maßnahmen wie parenterale Hydratation, Harnalkalisierung und Dialyse wie indiziert eingeleitet werden. Die Behandlung mit Lurbinectedin sollte je nach Schweregrad ausgesetzt oder die Dosis reduziert werden.

Wenn Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Rhabdomyolyse assoziiert sind (z. B. Statine), gleichzeitig mit Lurbinectedin angewendet werden, ist Vorsicht geboten, da das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht sein kann.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tumorlysesyndrom (TLS), das einen tödlichen Verlauf nehmen kann, wurde für die Behandlung mit Lurbinectedin berichtet. Medizinisches Fachpersonal wird angewiesen, Patienten engmaschig auf TLS zu überwachen, insbesondere solche mit einer hohen Tumorlast. Zu den wichtigsten Vorsichtsmaßnahmen gehören die Vermeidung von Dehydratation und die Behandlung eines Elektrolytungleichgewichts. Ein auftretendes TLS ist umgehend zu behandeln und die potenzielle Notwendigkeit einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Behandlung ist zu erwägen.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden

Embryofetale Toxizität

Lurbinectedin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Eine Patientin im gebärfähigen Alter muss während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen – SCLC

Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von ≥ 2 , Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder einer Verabreichung systemischer Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie wurden von der pivotalen SCLC-Studie ausgeschlossen. Da keine Daten vorliegen, sollte Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bei diesen Populationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf Einzelfallbasis angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung starker oder moderater CYP3A-Inhibitoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkung ($n = 8$) mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa das 2,7-Fache ($AUC_{0-\infty}$) erhöht und die Gesamt-Plasma-Clearance um 63 % reduziert, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Itraconazol (tägliche Gesamtdosis von 200 mg für 12 Tage, 4 Tage vor und bis zu 8 Tage nach der Verabreichung von Lurbinectedin) verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurbinectedin und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Atazanavir, Indinavir, Boceprevir, Telaprevir) oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Erythromycin, Cyclosporin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil) nicht vermieden werden kann, sollte die Lurbinectedin-Dosis auf 50 % der zugelassenen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle von Nebenwirkungen unter der reduzierten Anfangsdosis sind bis zu zwei nachfolgende Dosisreduktionen um jeweils 20 % zulässig.

Wirkung starker CYP3A-Induktoren auf Lurbinectedin

In einer speziellen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen ($n = 8$) mit Bosentan, einem moderaten CYP3A4-Induktor, war die systemische Exposition von Lurbinectedin insgesamt um etwa 20 % ($AUC_{0-\infty}$) verringert und die Gesamt-Plasma-Clearance um 25 % erhöht, wenn Lurbinectedin gleichzeitig mit Bosentan (125 mg zweimal täglich über 5 Tage) verabreicht wurde. Die Größenordnung dieser Veränderungen schließt daher eine klinisch relevante Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Pexidartinib, Phenobarbital, Primidon, Sotorasib) auf die Lurbinectedin-Exposition aus und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) und Lurbinectedin sollte vermieden werden. Alternative Wirkstoffe mit geringerer CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit Lurbinectedin ein Schwangerschaftstest empfohlen. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Dosis ein Kondom verwenden. Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen für denselben Zeitraum eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lurbinectedin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine schwere embryofetale Entwicklungstoxizität gezeigt. Lurbinectedin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lurbinectedin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger sind, müssen über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Wenn Lurbinectedin während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit Lurbinectedin schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lurbinectedin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Lurbinectedin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Obwohl keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Fertilität mit Lurbinectedin durchgeführt wurden und in Toxizitätsstudien keine eindeutigen Anzeichen einer Toxizität für die Fortpflanzungsorgane beobachtet wurden, ist es aufgrund der Art der Verbindung (zytotoxisch und mutagen) wahrscheinlich, dass es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst.

Vor der Behandlung sollte aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Lurbinectedin eine Beratung zur Konservierung von Eizellen oder Spermien eingeholt werden. Bei Patienten, die nach der Behandlung Kinder haben möchten, wird auch eine genetische Beratung empfohlen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lurbinectedin hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen Ermüdung/Fatigue, Schwindelgefühl, Vertigo und Übelkeit auftreten, sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (37,6 %), Ermüdung/Fatigue (34,3 %), Anämie (33,9 %), Thrombozytopenie (27,7 %) und Neutropenie (25,2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Neutropenie (12,4 %), Thrombozytopenie (11,2 %), Anämie (9,5 %) und Ermüdung/Fatigue (5,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 34,3 % der Patienten auf, die Lurbinectedin mit Atezolizumab erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (2,9 %), Pneumonie (3,7 %), Atemwegsinfektion (2,5 %) und Dyspnoe (2,1 %). Bei 5 % der Patienten, die Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten, traten tödliche Nebenwirkungen auf, in den meisten Fällen aufgrund von Pneumonie und anderen Lungeninfektionen.

Die Behandlung mit Lurbinectedin wurde bei 5,8 % der Patienten, die Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab erhielten, aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen. Die häufigste Nebenwirkung, die ein dauerhaftes Absetzen von Lurbinectedin erforderte, war Neutropenie (1,7 %). Bei 28,9 % der Patienten, die Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten, traten Nebenwirkungen auf, die zu einer Unterbrechung der Lurbinectedin-Behandlung führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung führten, waren Neutropenie (5,4 %), Anämie (5,0 %), Ermüdung/Fatigue (4,6 %) und Thrombozytopenie (3,3 %). Bei 16,1 % der Patienten, die Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten, erfolgten Dosisreduktionen von Lurbinectedin aufgrund einer Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion bei Patienten, die Lurbinectedin und Atezolizumab erhielten, erforderlich machten, umfassten Thrombozytopenie (4,1 %), Ermüdung/Fatigue (3,3 %), Übelkeit (2,1 %) und Erbrechen (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie IMforte berichteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1-15 aufgeführt.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache, die bei 242 Patienten identifiziert wurden, die in der klinischen Studie IMforte Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab während einer medianen Behandlungsdauer von 4,4 Monaten erhielten. Nach der Markteinführung wurden weitere Nebenwirkungen berichtet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$);

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

Tabelle 1-15: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab behandelt wurden

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Häufig	Pneumonie	5,4	3,3
	Harnwegsinfektion ^a	5,4	0,4
	Infektion	3,3	1,2
	Hautinfektion ^b	2,1	0,4
Gelegentlich	Sepsis	0,4	0,4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Sehr häufig	Anämie	33,9	9,5
	Thrombozytopenie	27,7	11,2
	Neutropenie	25,2	12,4
	Leukopenie	12,4	2,9
Häufig	Lymphopenie	5,4	2,1
	Febrile Neutropenie	1,7	1,7
Gelegentlich	Panzytopenie	0,4	0,4
Endokrine Erkrankungen			
Häufig	Hypothyreose	7,9	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Appetit vermindert	18,2	0,8
Häufig	Hypomagnesiämie	5,4	0,4
	Hypokalzämie	4,5	0,8
Sehr selten	Tumorlysesyndrom ^c	Häufigkeit nicht bekannt	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Periphere Neuropathie ^d	8,3	0,8
	Kopfschmerzen	6,6	0
	Dysgeusie	2,9	0
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Phlebitis	7,0	0
	Thrombophlebitis	4,5	0,4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sehr häufig	Dyspnoe	10,7	2,5
Häufig	Husten	9,9	0
	Pneumonitis	4,5	0,8
	Husten mit Auswurf	4,1	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Übelkeit	37,6	2,9
	Diarrhö	15,7	0,4
	Erbrechen	14,9	0,8
	Obstipation	12,8	0
Häufig	Abdominalschmerz ^e	9,9	0,4
	Dyspepsie	4,5	0
	Stomatitis	2,5	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Häufigkeitskategorie (beliebiger Grad)	Nebenwirkungen nach Systemorganklasse	Beliebiger Grad (%)	Grad ≥ 3 (%)
Häufig	Pruritus	7,9	0,4
	Ausschlag	5,8	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^f	15,7	0,8
Häufig	Arthralgie	8,3	1,2
Selten	Rhabdomyolose ^c	Häufigkeit nicht bekannt	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ^g	34,3	5,0
Häufig	Ödem ^h	6,2	0,4
	Fieber	5,4	0
	Periphere Schwellung	4,5	0,4
	Extravasat ⁱ	3,3	0
	Schleimhautentzündung	2,5	0
Untersuchungen			
Häufig	Transaminasen erhöht ^j	9,1	2,9
	Kreatinin im Blut erhöht	5,4	0
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3,3	0,8
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2,1	0,4
	Gewicht erniedrigt	3,3	0
^a Einschließlich Harnwegsinfektion, Zystitis ^b Einschließlich Hautinfektion, Zellulitis ^c Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), nach der Markteinführung berichtet (zum Grad liegen keine Angaben vor) ^d Einschließlich Hypästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie ^e Einschließlich abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch ^f Einschließlich Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität ^g Einschließlich Asthenie, Ermüdung/Fatigue ^h Einschließlich Ödem, Ödem peripher ⁱ In wenigen Fällen wurde eine Gewebsnekrose berichtet ^j Einschließlich Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkung**Neutropenie**

In der IMforte-Studie traten bei 25,2 % der Patienten Neutropenie (alle Grade), bei 12,4 % Neutropenie Grad 3/4, bei 1,7 % febrile Neutropenie und bei 0,4 % Sepsis auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie (alle Grade) betrug 10 Tage (Bereich: 7 – 29). Die mediane Dauer war 11 Tage (Bereich: 1 – 196). Neutropenie führte bei 1,7 % bzw. 5,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion oder -unterbrechung. Bei 1,7 % der Patienten wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen.

Hepatotoxizität

In der IMforte-Studie wurde bei 6,6 % der Patienten eine ALT-Erhöhung (2,5 % $\geq$ Grad 3) berichtet, während bei 7,0 % der Patienten eine AST-Erhöhung (1,2 % $\geq$ Grad 3) berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ALT-Erhöhung (alle Grade) betrug 7 Tage (Bereich: 3 – 22). Die mediane Dauer war 17 Tage (Bereich: 7 – 21). Eine ALT-Erhöhung führte bei jeweils 0,4 % der Patienten zu einer Dosisreduktion bzw. -unterbrechung. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer AST-Erhöhung (alle Grade) betrug 4 Tage (Bereich: 3 – 8). Die mediane Dauer war 9 Tage (Bereich: 6 – 21). Eine AST-Erhöhung führte bei 0,8 % der Patienten zu einer Dosisreduktion.

Rhabdomyolyse

Nach der Markteinführung von Lurbinectedin wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet.

Extravasat

Bei der Anwendung von Lurbinectedin nach der Markteinführung wurden gelegentlich Fälle eines Extravasats mit lokaler Reizung berichtet. In wenigen Fällen wurde über Gewebnekrosen berichtet, die ein Débridement erforderten.

Tumorlysesyndrom

Nach der Markteinführung von Lurbinectedin wurden Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte anzuzeigen.

Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung den Patienten engmaschig auf Myelosuppression und Leberenzyme überwachen und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen ergreifen. Es ist kein Antidot für eine Überdosis Lurbinectedin bekannt.

Es wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Elimination von Lurbinectedin verstärkt, da Lurbinectedin stark an Plasmaproteine gebunden ist (99 %) und die renale Ausscheidung vernachlässigbar ist.