

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurbinectedin (Zepzelca[®])

Pharma Mar S.A.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von Lurbinectedin auf das Tumormikromilieu.	9
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
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.
FDA	Food and Drug Administration
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
HR	Hazard Ratio
IRF	Unabhängiges Bewertungskomitee
LS-SCLC	Limited Stage Small Cell Lung Cancer
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TAM	Tumour-Associated Macrophage
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lurbinectedin
Handelsname:	Zepzelca®
ATC-Code:	L01XX69

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20592379	EU/1/26/2032/002	4 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 4 mg Lurbinectedin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
20592362 ¹	EU/1/26/2032/002	4 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 4 mg Lurbinectedin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
20592333	EU/1/26/2032/001	2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 2 mg Lurbinectedin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

20592385 ¹	EU/1/26/2032/001	2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche (enthält 2 mg Lurbinectedin als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung)
1: Klinikpackung			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Lurbinectedin (Zepzelca®) in Kombination mit Atezolizumab angewendet in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist, dargestellt [1].

Das Lungenkarzinom zählt weltweit zu den häufigsten Tumorerkrankungen und ist die führende Ursache krebserkrankter Todesfälle [2, 3]. Es wird zwischen zwei Hauptformen unterschieden: dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer, SCLC). Das SCLC macht etwa 17 % aller Lungenkrebserkrankungen aus [4]. Charakteristisch für das SCLC sind ein äußerst aggressiver Verlauf und rasches Tumorwachstum. Die Prognose ist entsprechend ungünstig: Unbehandelt liegt die mittlere Überlebenszeit bei unter 3 Monaten [2]. Patienten mit ES-SCLC sind generell älter (44 % > 70 Jahre) und weisen zudem häufig Komorbiditäten auf [5].

Die Veterans Administration Lung Study Group (VALG) unterteilt die Erkrankung in zwei Stadien: das begrenzte Stadium (Limited Stage, LS-SCLC) und das fortgeschrittene Stadium (Extensive Stage, ES-SCLC) [2]. Während sich LS-SCLC auf einen einzigen Bereich auf einer Seite des Brustkorbes beschränkt, zeichnet sich ES-SCLC durch schnelles Wachstum und frühe Metastasierung aus [5]. In diesem Stadium hat sich der Tumor bereits über die Lunge hinaus ausgebreitet und betrifft häufig andere Organe wie Leber, Knochen, Gehirn oder Nebennieren.

ES-SCLC ist durch eine rasche Tumorphilierung gekennzeichnet und zeigt initial eine hohe Therapiesensitivität, mit Ansprechraten von 50–70 % unter Induktionstherapie [6]. Dennoch ist die Dauer des Ansprechens in der Regel kurz, sodass es bei vielen Patienten bereits kurz nach Abschluss der Induktionstherapie zu einem frühen Rezidiv oder Krankheitsprogress kommt. Die Prognose nach Krankheitsprogress ist dabei ungünstig, mit einem medianen Überleben von nur wenigen Monaten [3]. Darüber hinaus ist das ES-SCLC durch eine hohe Attrition im Krankheitsverlauf gekennzeichnet, sodass mit jeder weiteren Therapielinie die Zahl therapiefähiger Patienten deutlich abnimmt [7]. Zudem ist eine Fortführung der Induktions-

therapie zur Aufrechterhaltung des Ansprechens aufgrund kumulativer Toxizitäten nicht langfristig möglich, und auch die Wirksamkeit bestehender Erhaltungsstrategien ist begrenzt [3, 5, 6, 8-10]. Frühere Strategien zur Verlängerung der Krankheitskontrolle, einschließlich Chemotherapie, zielgerichteter Therapien und Immuntherapien in der Erhaltungstherapie, zeigten insgesamt keinen konsistenten klinisch relevanten Überlebensvorteil und konnten die Prognose der Erkrankung nicht nachhaltig verbessern [11]. Vor diesem Hintergrund ist die Verzögerung des Krankheitsprogresses von zentraler klinischer Bedeutung. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an innovativen Behandlungsansätzen, die gezielt die verbleibende Krankheitslast nach Induktion adressieren [11].

Wirkmechanismus von Lurbinectedin

Lurbinectedin ist ein alkylierendes Arzneimittel, das als selektiver Inhibitor der onkogenen Transkription wirkt. Durch die Integration eines Tetrahydro- β -Carbolin-Anteils verfügt Lurbinectedin über eine höhere Affinität zur Desoxyribonukleinsäure (DNA) sowie über verstärkte antitumorale Eigenschaften. Lurbinectedin bindet kovalent an CG-reiche Sequenzen in den Promotorregionen aktiv transkribierter Gene. Dabei erfolgt eine Bindung an Guaninreste in der kleinen Furche der DNA, was zur Bildung von DNA-Addukten und einer Krümmung der DNA-Helix in Richtung der großen Furche führt. Die Bildung solcher Addukte blockiert die Transkription durch die RNA-Polymerase II (Transkriptionsstopp, auch Stalling genannt) und führt infolgedessen zu deren gezielter Degradation über das Ubiquitin-Proteasom-System [12-14]. Gleichzeitig wird die DNA-Reparatur gehemmt und onkogene Transkriptionsfaktoren werden von ihren Zielstellen verdrängt. Diese kombinierten Effekte resultieren in einem Zellzyklusarrest, der Akkumulation von DNA-Schäden und der Einleitung der Apoptose in Tumorzellen [15]. Lurbinectedin beeinflusst das Tumormikromilieu maßgeblich, indem es die Zellproliferation, den Matrixumbau, die Angiogenese sowie immunsuppressive Mechanismen hemmt [16, 17]. Darüber hinaus wirkt es direkt auf das Tumor-Milieu, indem es die immunregulatorische Funktion von tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) moduliert und deren Anzahl reduziert [16, 17]. Präklinische Studien zeigen, dass Lurbinectedin die Transkription inflammatorischer Zytokine wie CC-Chemokinligand 2 (CCL2), CXC-Motiv-Chemokin 8 (CXCL8) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) deutlich hemmt und die Infiltration von TAMs in Tumormodellen gleichzeitig verringert. Dieser Mechanismus trägt wesentlich zur beobachteten antitumoralen Wirkung bei [16, 17], die durch die Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-Protein-4 (Anti-CTLA-4) oder Anti-Programmed-Death-1 (Anti-PD-1) weiter verstärkt wird [18].

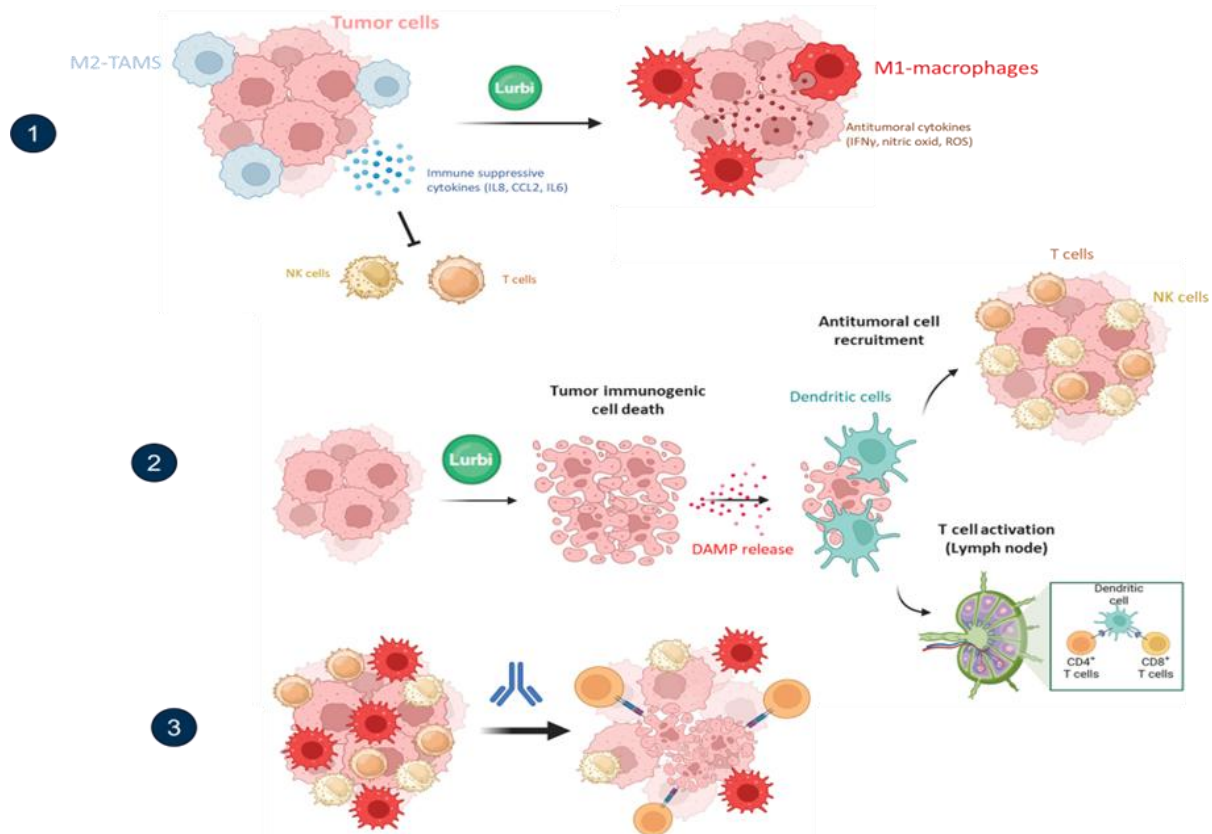


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von Lurbinectedin auf das Tumormikromilieu.

(1) Lurbinectedin reduziert das tumorfördernde Mikromilieu, indem es die Zytokinsekretion (u. a. IL-8, CCL2, IL-6) und die Anzahl tumorassoziierter Makrophagen (TAMs) verringert. (2) Lurbinectedin induziert einen immunogenen Zelltod, welches dendritische Zellen aktiviert und zur Steigerung der Immunogenität beiträgt. Die Aktivierung der dendritischen Zellen fördert die Rekrutierung und die Aktivierung von anti-tumoralen Zellen wie T-Zellen und NK-Zellen. (3) Veränderungen im Tumor-Mikromilieu führen zu einer Synergie mit anti-PD1/PD-L1-Antikörpern, die die Resistenzmechanismen von Tumorzellen überwinden können [16-18].

Bildquelle: Pharma Mar S.A., eigene Illustration.

Wirkmechanismus von Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist ein humanisierter, monoklonaler Immunglobulin-G1-Antikörper, der den Immun-Checkpoint Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) gezielt blockiert. Als Checkpoint-Inhibitor reaktiviert er die körpereigene Immunantwort gegen Tumorzellen, indem er die immunsuppressive Interaktion zwischen PD-L1 und seinen Rezeptoren hemmt. Der Wirkstoff blockiert hierbei zwei zentrale inhibitorische Immun-Checkpoints: Einerseits die Interaktion zwischen PD-L1 und dem Rezeptor PD-1 auf zytotoxischen T-Zellen und andererseits die Bindung von PD-L1 an den Rezeptor B7.1. Beide Signalachsen tragen wesentlich zur Suppression der T-Zell-vermittelten Immunantwort bei und ermöglichen es Tumorzellen, der körpereigenen Immunüberwachung zu entgehen [19]. Durch die Hemmung dieser Immun-Checkpoints kann Atezolizumab die Aktivität von zytotoxischen T-Zellen gegen als „fremd“ erkannte Tumorzellen wiederherstellen und verstärken.

Atezolizumab ist seit dem 03.09.2019 durch die European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung von Patienten mit ES-SCLC zugelassen [20]. Die Zulassung umfasst die Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Etoposid während der Induktionsphase sowie als Monotherapie in der anschließenden Erhaltungsphase. In der IMpower133-Studie konnte Atezolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erzielen [21].

Trotz dieses statistisch signifikanten Vorteils bleibt der klinische Effekt jedoch begrenzt [3, 8]. So betrug die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens in der IMpower133-Studie etwa 2 Monate (12,3 vs. 10,3 Monate) [21]. Trotz der Kombinationstherapie von Atezolizumab und Chemotherapie kommt es bei einem Großteil der Patienten weiterhin zu einem frühen Krankheitsprogress nach Abschluss der Induktionstherapie; die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten lag bei 30,9 %, nach 12 Monaten bei nur 12,6 % [21]. Auch langfristige Behandlungserfolge werden nur bei einem kleinen Anteil der Patienten erreicht, was sich in einer 3-Jahres-Überlebensrate von lediglich 15,9 % widerspiegelt [22]. Der Krankheitsprogress geht dabei typischerweise mit einer raschen Zunahme der Tumorlast und einer weiteren Verschlechterung der Prognose einher, was den klinischen Nutzen der bestehenden Erstlinientherapie zusätzlich einschränkt. Diese Limitationen unterstreichen, dass die Krankheitskontrolle unter bestehender Erstlinientherapie weiterhin unzureichend ist. Zusätzliche therapeutische Ansätze sind erforderlich, insbesondere zur Verbesserung der Krankheitskontrolle in der Erhaltungssituation [11].

Pharmakologische und medizinische Rationale für die Kombinationsbehandlung von Lurbinectedin und Atezolizumab

Die Kombination aus Lurbinectedin und Atezolizumab zeigt ein ausgeprägtes synergistisches Potenzial zur Verstärkung der antitumoralen Immunantwort. Präklinische Daten belegen, dass die Antitumorwirkung von Lurbinectedin durch die Kombination mit einer Immuncheckpoint-Blockade, insbesondere bei zusätzlicher PD-1- und CTLA-4-Blockade, deutlich verstärkt wird [18].

Aufgrund der komplementären Wirkmechanismen von Lurbinectedin und Atezolizumab ergibt sich eine schlüssige therapeutische Begründung für die Kombination beider Wirkstoffe im Rahmen einer Erhaltungstherapie in der Erstlinie beim ES-SCLC. Während Atezolizumab die durch PD-L1 vermittelte Immunsuppression umgeht und die T-Zell-Antwort gegen Tumorzellen reaktiviert, wirkt Lurbinectedin nicht nur direkt zytotoxisch durch Transkriptionshemmung, sondern moduliert auch das Tumormikromilieu. Dies erfolgt unter anderem durch die Hemmung proinflammatorischer Zytokine und die Reduktion der TAMs [16, 23]. Durch diese doppelte Modulation der adaptiven Immunantwort und der tumorinduzierten Immunsuppression kann die Kombination beider Substanzen synergistische Effekte erzielen [18].

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie wurde durch klinische Daten aus der 2SMALL-Studie (NCT04253145) bestätigt [24]. In der offenen Phase-I/II-Studie 2SMALL wurden Patienten mit ES-SCLC, die unter oder nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie einen

Progress erlitten hatten, alle drei Wochen mit Lurbinectedin in Kombination mit einer fixen Dosis Atezolizumab behandelt. Die Kombination zeigte eine vielversprechende Antitumoraktivität und ein insgesamt gutes Verträglichkeitsprofil [24, 25].

In der pivotalen und für die Nutzenbewertung relevanten Phase-III-Studie IMforte (NCT05091567) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab im Vergleich zur alleinigen Erhaltungstherapie mit Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit ES-SCLC in der Erhaltungstherapie untersucht [6]. Atezolizumab wurde dabei als Vergleichstherapie gewählt, da es zum Zeitpunkt der Studienplanung den Therapiestandard in der Erhaltungstherapie darstellte. Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der Erhaltungstherapie, um den zusätzlichen Effekt von Lurbinectedin in dieser Behandlungsphase gezielt zu untersuchen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das von einem unabhängigen Bewertungskomitee (IRF) bestätigte progressionsfreie Überleben (PFS). Die Kombination aus Atezolizumab und Lurbinectedin verlängerte in der primären Analyse das Gesamtüberleben während der Erhaltungstherapie signifikant um 2,6 Monate auf 13,2 Monate im Vergleich zu 10,6 Monaten unter Atezolizumab. Unter Einbeziehung der vorangegangenen Induktionsphase (mediane Dauer 3,2 Monate) ergibt sich ein Gesamtüberleben ab Beginn der Induktion von 16,4 Monaten. Der Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie war dabei statistisch signifikant: Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (95%-KI)] = 0,73 [0,57; 0,95], $p = 0,0174$. Auch das IRF-PFS wurde durch die Kombination aus Lurbinectedin und Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab allein statistisch signifikant verbessert (HR [95%-KI] = 0,54 [0,44; 0,67], $p < 0,0001$). Das mediane IRF-PFS lag bei 5,4 Monaten in der Kombination von Lurbinectedin und Atezolizumab gegenüber 2,1 Monaten unter Atezolizumab allein, was einem Gewinn von rund 3,3 Monaten entspricht. Dieser deutliche Unterschied unterstreicht den klinisch relevanten Nutzen der Kombination, da Patienten dadurch länger ohne Krankheitsprogression leben können. Die IMforte-Studie ist damit die erste und bislang einzige randomisierte Phase-III-Studie, die eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und des PFS in der Erhaltungstherapie von Patienten mit ES-SCLC nachweist [5, 6, 10]. Neben der Wirksamkeit zeigte die Kombination aus Lurbinectedin und Atezolizumab zudem ein insgesamt akzeptables Sicherheitsprofil auf [6].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zepzelca 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 [26]	29.05.2026 [27]	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Lurbinectedin entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die allgemeinen Angaben zum Wirkmechanismus von Lurbinectedin und Atezolizumab und zu den Anwendungsgebieten basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [1, 28], der aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen [3] sowie Sekundärliteratur. Die Sekundärliteratur wurde mittels einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pharma Mar S.A. (2026): ZEPZELCA; Fachinformation. Stand: 05/2026 [Zugriff: 21.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2026): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Leitlinie Langversion 5.01 (Konsultationsfassung). [Zugriff: 21.04.26]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Lungenkarzinom_Langversion_5.01.pdf.
3. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, et al. (2023): Small-Cell Lung Cancer (SCLC). [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/small-cell-lung-cancer-sclc/>.
4. Blum T, van Tol KK (2020): 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. [Zugriff: 05.05.2026]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
5. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. (2021): Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 32(7):839–53.
6. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. (2025): Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet; 405(10495):2129–43.

7. Armstrong SA, Liu SV (2019): Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer: A Partially Realized Potential. *Adv Ther*; 36(8):1826–32.
8. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM (2017): Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*; 14(9):549–61.
9. Baize N, Monnet I, Greillier L, Quere G, Kerjouan M, Janicot H, et al. (2017): Second-line treatments of small-cell lung cancers. *Expert Rev Anticancer Ther*; 17(11):1033–43.
10. Khurshid H, Ismaila N, Bian J, Dabney R, Das M, Ellis P, et al. (2023): Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. *J Clin Oncol*; 41(35):5448–72.
11. Paz-Ares L, Gupta B, Baena J, Liu SV (2025): Unmet Needs in Maintenance Therapy for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*; 26(3):168–78.
12. Santamaria Nunez G, Robles CM, Giraudon C, Martinez-Leal JF, Compe E, Coin F, et al. (2016): Lurbinectedin Specifically Triggers the Degradation of Phosphorylated RNA Polymerase II and the Formation of DNA Breaks in Cancer Cells. *Mol Cancer Ther*; 15(10):2399–412.
13. Jazz Pharmaceuticals Inc. (2020): Full Prescribing Information Zepzelca. [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf.
14. Swissmedic. Swiss Public Assessment Report - Zepzelca. 2023.
15. Manzo A, Sforza V, Carillio G, Palumbo G, Montanino A, Sandomenico C, et al. (2022): Lurbinectedin in small cell lung cancer. *Front Oncol*; 12:932105.
16. Cespedes MV, Guillen MJ, Lopez-Casas PP, Sarno F, Gallardo A, Alamo P, et al. (2016): Lurbinectedin induces depletion of tumor-associated macrophages, an essential component of its in vivo synergism with gemcitabine, in pancreatic adenocarcinoma mouse models. *Dis Model Mech*; 9(12):1461–71.
17. Belgiovine C, Bello E, Liguori M, Craparotta I, Mannarino L, Paracchini L, et al. (2017): Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models. *Br J Cancer*; 117(5):628–38.
18. Xie W, Forveille S, Iribarren K, Sauvat A, Senovilla L, Wang Y, et al. (2019): Lurbinectedin synergizes with immune checkpoint blockade to generate anticancer immunity. *Oncoimmunology*; 8(11):e1656502.
19. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L (1999): B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*; 5(12):1365–9.
20. European Medicines Agency (EMA) (2019): Assessment report: Tecentriq. [Zugriff: 05.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. (2018): First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 379(23):2220–9.
22. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. (2024): Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. *Lung Cancer*; 196:107924.
23. Allavena P, Signorelli M, Chieppa M, Erba E, Bianchi G, Marchesi F, et al. (2005): Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res*; 65(7):2964–71.

24. Ponce Aix S, Navarro A, Olmedo Garcia ME, Mezquita L, Majem M, Vicente D, et al. (2025): Safety and efficacy of lurbinectedin plus atezolizumab as second-line treatment for advanced small-cell lung cancer: Results of the 2SMALL phase 1/2 study (NCT04253145). *Journal of Clinical Oncology*; 43(16_suppl):8013.
25. Russo-Cabrera JS, Ponce Aix S, Cozar P, Luengo A, Navarro Mendivil AF, Bernabe Caro R, et al. (2023): 1050P Sensitization to immunotherapy through manipulation of tumor transcription by lurbinectedin. *Annals of Oncology*; 34:S636.
26. European Medicines Agency (EMA) (2019): Public summary of opinion on orphan designation - Lurbinectedin for the treatment of small cell lung cancer. [Zugriff: 24.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3192143-public-summary-opinion-orphan-designation-lurbinectedin-treatment-small-cell-lung-cancer_en.pdf.
27. European Medicines Agency (EMA) (2026): European Public Assessment Report (EPAR) of Zepzelca Procedure No. EMEA/H/C/006673/0000. [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepzelca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
28. Roche Registration GmbH (2017): Tecentriq® 840mg/1200mg; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.