



(21595) ZEPZELCA, PharmaMar AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2023

1 Zulassung Swissmedic

ZEPZELCA wurde von Swissmedic per 07. März 2023 mit folgender Indikation befristet für 2 Jahre zugelassen:

„ZEPZELCA ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) indiziert, bei denen nach vorheriger platinhaltiger Therapie und einem anschließenden chemotherapiefreien Intervall (CTFI) von ≥ 30 Tagen eine Progression eingetreten ist und bei denen keine Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) vorliegen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Abkürzungen / Begriffe

1L, 2L...	Erstlinien-, Zweilinietherapie...	NICER	National Institute for Cancer Epidemiology and Registration
CAV	Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin (Deutsch: ACO)	NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
CHT	Chemotherapie	OS	Overall Survival
CR	Complete Response	PCI	Prophylactic cranial irradiation
CTFI	Chemotherapy free interval	PPP	Platinum-pretreated patients
CT-RT	Concurrent chemotherapy and radiotherapy	PD	Progressive Disease
DCR	Disease Control Rate	ORR	Overall Response Rate
DNA	Desoxyribo Nucleic Acid	PFS	Progression free Survival
DOR	Duration of Response	MRI	Magnetic Resonance Imaging
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	RCT	Randomized Controlled Trial
ED	Extensive Disease	RR	Partial Response
ESMO	European Society for Medical Oncology	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	RWD	Real-World-Daten
HR	Hazard Ratio	SD	Stable Disease
IA	Investigator Assessment	TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer	SoC	Standard of Care
ICI	Immun-Checkpoint Inhibitoren	SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
IO	Immunonkologisch	TNM	Tumor-Nodus-Metastasen-System
IRC	Independent Review Committee	UE	Unerwünschtes Ereignis
KOF	Körperoberfläche	VLD	Very Limited Disease
LD	Limited Disease	UICC	Union for International Cancer Control
mAB	monoklonale Antikörper	ULN	Upper Limit of Normal
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale	VALG	Veterans Administration Lung Study Group
mSCLC	Metastasierendes kleinzelliges Lungenkarzinom	ZNS	Zentrales Nervensystem

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Lungenkarzinome sind aus den epithelialen Zellen des Respirationstrakts entstehende Malignome. Basierend auf der Zellliniendifferenzierung wird zwischen klein- und nichtkleinzelligen Karzinomen unterschieden (SCLC und NSCLC). SCLC machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz, was sie

sensibel für Chemo- und Strahlentherapie macht, jedoch auch zu einer hohen Rezidivrate führt. Die klinischen Bilder zwischen SCLC und NSCLC sind ähnlich. Im Gegensatz zu NSCLC treten beim SCLC jedoch häufiger paraneoplastische Syndrome auf.¹

Die Stadieneinteilung des SCLC wurde historisch bedingt nach der Veterans Administration Lung Study Group (VALG) in Limited Disease (LD) und Extensive Disease (ED) vorgenommen, wobei LD eine Tumorausdehnung definiert, welche strahlentherapeutisch erfasst werden kann. Später wurde diese Einteilung durch eine Gruppe Very Limited Disease (VLD) ohne mediastinaler Lymphknotenbeteiligung ergänzt. Die aktuell gültige Stadieneinteilung wird nach IASCL/UICC² auf Basis des Tumor-Nodus-Metastasen-Systems (TNM-System) vorgenommen. Eine neuere Klassifikation basiert auf der differentiellen Genexpressionen von Transkriptionsfaktoren und ist Gegenstand aktueller Forschung.¹

Eine Übersetzung der VALG Klassifikation in die TNM-Einteilung wurde durch Onkopedia wie folgt publiziert:

Tabelle 1: SCLC Klassifikation der VALG übersetzt in die TNM-Einteilung (Onkopedia, 2023)

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM-Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

In den Stadien I bis III (VLD, LD) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in den Stadien I-IIA bei 50-70% und sinken in den Stadien IIB-III auf 30-35%. Spätere Stadien werden palliativ behandelt und zeigen eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 15-20% mit einer medianen Überlebenszeit von 12 Monaten. Etwa $\frac{2}{3}$ der Patient(innen) befinden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im IV. Stadium der Erkrankung (Fernmetastasen).¹

Wirkmechanismus (gem. Fachinformation)

Lurbinectedin (ZEPZELCA) ist ein Alkylans, das an Guaninreste in der kleinen Furche der DNA bindet. Die Adduktbildung führt zu einer Biegung der DNA-Helix in Richtung der grossen Furche und kann die Bindung/Aktivität von Transkriptionsfaktoren hemmen. Diese Prozesse führen zur Unterbrechung des Zellzyklus und zur Apoptose der Zelle.

Lurbinectedin hemmt die Makrophagen-Infiltration bei in Mäusen implantierten menschlichen Tumoren.

Standard of Care

Patienten im LD-Stadium werden in frühen Stadien operativ oder ab Stadium IIB-III mit simultaner Radiochemotherapie (CT-RT) meist gefolgt von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI) behandelt.

Die Standard-Erstlinientherapie für die ED (ECOG PS 0-1) ist eine Kombination von Chemo- und Immuntherapie bei Ansprechen gefolgt von einer Immun-Erhaltungstherapie bis zum Progress. Aktuell empfohlen werden Cis- oder Carboplatin / Etoposid und die Anti-PD-L1 Antikörper Durvalumab oder Atezolizumab. Taxane kommen bei schlechterem Allgemeinzustand / älteren Patienten zum Einsatz.¹

Die Indikation und Auswahl einer Zweitlinientherapie richtet sich nach Stadium, Allgemeinzustand und Komorbidität, der Vortherapie und dem Zeitpunkt des erneuten Progresses bzw. der Chemotherapie-freien Zeit (CTFI). Gemäss der deutschen S3-Leitlinie wird zwischen einem refraktären Rezidiv (CTFI <90 Tage) und einem sensitiven Rezidiv unterschieden (CTFI ≥90 Tage).³ Relativ viele Patienten erleiden innerhalb von 6 Monaten nach beendeter Therapie ein Rezidiv.⁴

¹ Onkopedia, Stand Jan. 2023

² IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer, UICC: Union for International Cancer Control

³ Leitlinienprogramm Onkologie zum Lungenkarzinom, Dez. 2022

⁴ ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of SCLC

Bei disseminierter Progression, bzw. Rezidiv besteht bei Patienten mit ECOG PS 0-2 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Hier werden Chemotherapien wie Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel, Ifosfamid, Anthrazykline (einschl. Amrubicin), Lurbinectedin und Protokolle wie CAV (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin) eingesetzt. Topotecan ist derzeit neben Lurbinectedin der einzige speziell für die 2LTherapie zugelassene Wirkstoff.¹

Studienlage

Als pivotale Studie wurde eine einarmige Phase II basket-Studie (B-005, NCT02454972) eingereicht, welche Lurbinectedin u.A. bei Patienten mit SCLC nach Versagen einer Platinhaltigen Chemotherapie untersuchte. Eine offene, randomisierte Phase III-Studie (ATLANTIS, C-003, NCT02566993) mit Lurbinectedin in Kombination mit Doxorubicin gegen CAV (Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin) oder Topotecan bei der gleichen Population erreichte den primären Endpunkt (Overall Survival, OS) nicht.

Seit Juli 2022 wurde eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie (LAGOON, C-008, NCT05153239) mit Lurbinectedin (Arm A), Lurbinectedin in Kombination mit Irinotecan (Arm B) und Topotecan oder Irinotecan als Monotherapie (Arm C) gestartet. Das OS ist als primärer Endpunkt geplant. Das Studienende ist im Q1 2026 geplant.

Im Weiteren wurde Lurbinectedin in der Phase III-Studie CORAIL (C-004, NCT02421588) bei platinresistentem Ovarialkarzinom untersucht.

Manzo et al.⁵ publizierten kürzlich folgende Übersicht für die Lurbinectedin Studien bei SCLC:

Tabelle 2: Klinische Studien mit Lurbinectedin in soliden Tumoren und SCLC

Study	Author	Setting	Pts	Treatment	Response rate (%)	Disease control rate (%)	Progression-free survival (months)	Overall survival (months)	Toxicity
Phase I	Elez ME, 2014	Advanced solid tumors	31	Lurbinectedin	3.6	32.6	-	-	Myelosuppression, nausea, vomiting, fatigue
Phase I	Calvo E, 2017	SCLC, pretreated	27	Lurbinectedin + doxorubicin	57.7	69.2	4.1	-	Febrile neutropenia, fatigue, mucositis, pneumonia
Phase I	Ponce S, 2019	SCLC, pretreated	7 12	Lurbinectedin + paclitaxel Lurbinectedin + irinotecan	71 25	71 67	4.8 5.6	- -	Grade 4 neutropenia, febrile neutropenia, Grade 4 neutropenia, fatigue, nausea
Phase II	Trigo J, 2020	SCLC second-line	105	Lurbinectedin	35	68	3.5	9.3	Myelosuppression, febrile neutropenia
Phase III	Paz-Ares L, 2021	SCLC first line vs second line	613	Lurbinectedin + doxorubicin vs Topotecan or CAV	31 vs 29		4.0 vs 4.0, HR: 0.831, p=0.043	8.6 vs 7.6, HR: 0.967, p=0.703	Myelosuppression, liver toxicity

CAV: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine.

Studie 1 – Trigo et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (5): 645-654

Design

Offene, multizentrische, einarmige Phase II Basket-Studie mit verschiedenen Krebsstyp-Kohorten

Die hier diskutierten Resultate stammen vom Datenschnitt per November 2020 mit einem medianen follow-up von 42.9 Monaten (95% CI: 26.1-48.6).

Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Pathologisch bestätigte SCLC mit dokumentierter Progression vor Studieneintritt
- min. 1 vorherige Chemotherapie-haltige Behandlung
- ECOG ≤ 2
- Adäquate Organfunktionen
- Auswasch-Phase vor Therapiebeginn mit Lurbinectedin (Tag 1, Zyklus 1)

⁵ Manzo et al., 2022; Lurbinectedin in small cell lung cancer

- Min. 3 Wochen seit der letzten Chemotherapie
- Min. 4 Wochen seit der letzten monoklonalen Antikörper (mAB)- oder Radiotherapie
- Min. 2. Wochen seit der letzten biologischen/neuartigen Therapie (ausser mAB) oder palliativen Radiotherapie
- Toxizität aufgrund vorheriger Therapien ≤ 1 (nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Grad 2 war für Alopezie oder peripherer sensorischer Neuropathie erlaubt.

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Frühere Therapie mit Lurbinectedin oder Trabectedin
- Weitere vorherige oder andauernde maligne Erkrankungen, ausser bei Komplettremission seit mehr als 5 Jahren.
- Bekannte ZNS-Beteiligung gemäss CT- oder MRT-Scans zu Studienbeginn
- Relevante Erkrankungen oder klinische Zustände
 - un stabile Angina, Herzinfarkt, kongestives Herzversagen, klinisch relevante Herzklappen-Erkrankung, symptomatische Arrhythmie oder asymptomatische, behandlungsbedürftige ventrikuläre Arrhythmie im letzten Jahr.
 - Grad ≥ 3 Dyspnoe oder täglicher intermittierender Sauerstoffbedarf innerhalb 2 Wochen vor Beginn mit der Studienmedikation
 - Aktive Infektionen, Unverheilte Wunden oder externe Drainage, chronische Hepatitis oder Leberzirrhose
 - Immunsupprimierte Patienten einschliesslich Patienten mit einer HIV-Infektion
- Schwangere oder stillende Frauen
- Patienten mit akutem Bedarf für eine Radiotherapie

Charakterisierung der untersuchten Population

Untersucht wurden 105 SCLC-Patienten ohne ZNS-Beteiligung mit einem medianen Alter von 60 Jahren und einem ECOG-PS von 0 oder 1. Die demografischen und klinischen Ausgangsdaten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Zwei der 105 behandelten Patienten (2%) hatten sich zuvor einem chirurgischen Eingriff unterzogen (kurative Resektion bei einem Patienten). 76 Patienten (72%) hatten zuvor eine Strahlentherapie erhalten. Die Patienten hatten vorher im Median eine (1) Chemotherapie-linie wegen fortgeschrittener Erkrankung erhalten.

All treated patients (n=105)		Median number of previous therapy lines	
Sex		1 line	1 (1-1)
Male	63 (60%)	1 line	98 (93%)
Female	42 (40%)	2 lines	7 (7%)§
Median age, years	60 (54-68)	Previous therapies	
ECOG performance status		Platinum compounds	105 (100%)
0	38 (36%)	Etoposide	104 (99%)¶
1	59 (56%)	Immunotherapy	8 (8%)
2	8 (8%)	Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor	2 (2%)
Abnormal LDH (> upper limit of normal)	47 (45%)*	Best response to previous platinum therapy	
Smoking status		Complete response	9 (9%)
Former or current	97 (92%)	Partial response	70 (67%)
Never	8 (8%)	Stable disease	19 (18%)
Disease stage at diagnosis		Disease progression	4 (4%)
Limited	32 (30%)	Unknown	3 (3%)
Extensive	73 (70%)	Median chemotherapy-free interval, months	3.5 (1.9-5.1)
Median number of tumour sites at baseline	3 (1-6)	<90 days	45 (43%)
≥3 sites	79 (75%)	≥90 days	60 (57%)
Most common cancer sites other than lung			
Lymph nodes	86 (82%)		
Liver	43 (41%)		
Adrenal gland	27 (26%)		
Bulky disease (one lesion >50 mm)	34 (32%)		
CNS involvement	4 (4%)†		
Paraneoplastic syndrome	9 (9%)‡		
Prophylactic cranial irradiation	61 (58%)		

Data are n (%) or median (range). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. LDH=lactate dehydrogenase. *Data are for 104 patients (one patient had no LDH data at baseline). †Three patients had history of CNS involvement; one patient had CNS metastases at baseline (protocol deviation). ‡Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (n=6), Cushing's syndrome (n=2), and paraneoplastic syndrome not specified (n=1). §Seven patients were treated with two previous lines: five with nivolumab, one with carboplatin-etoposide (rechallenge plus atezolizumab; protocol deviation), and one with an investigational drug. ¶An 81-year-old man received platinum plus gemcitabine as first-line therapy. ||Veliparib in combination with carboplatin-etoposide as first-line therapy.

Table 1: Baseline characteristics

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der behandelten Patienten

Intervention

3.2 mg/m² Lurbinectedin als 60-minütige i.v.-Infusion, welche alle 21 Tage wiederholt wurde.

Die Behandlung wurde bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse fortgeführt:

- Tumorprogression; inakzeptable Toxizität
- Behandlungsaufschub von >21 Tagen ab dem vorgesehenen Behandlungstermin (ausgenommen im Fall eines klaren klinischen Nutzens, mit Genehmigung des Sponsors)
- Notwendigkeit von >2 Dosisverringerungen
- interkurrente Erkrankung, deren Tragweite eine sichere Fortsetzung der Studienteilnahme ausschliesst
- erheblicher Prüfplanverstoss, welcher das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den teilnehmenden Patienten beeinträchtigen könnte
- Entscheidung des Prüfarztes, Nichteinhalten der Studienbestimmungen oder Widerspruch des Patienten.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die durch den Prüfarzt (IA) nach RECIST v1.1 beurteilte Gesamtansprechrate (ORR). 36.2% [95% CI: 27.0; 46.1] der gesamten Studienpopulation (n=105) erreichten ein Gesamtansprechen. Es wurde bei keinem Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) beobachtet.

Sekundäre Endpunkte nach Subgruppen

Sekundäre Endpunkte umfassten die ORR beurteilt durch eine unabhängige Prüfkommision (IRC), die mediane Dauer des Ansprechens (mDoR), die Krankheitskontrollrate (DCR = CR+PR+ stabile Erkrankung SD), das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) sowie das mediane Gesamtüberleben (mOS) und OS nach 12 Monaten. Damit die Zulassungspopulation (CTFI ≥ 30 Tage) abgebildet wird, werden in Tabelle 6 die Resultate nach den CTFI-Subgruppen getrennt.

Tabelle 4: Endpunkte beurteilt durch den Prüfarzt (IA) und durch eine unabhängige Prüfkommision (IRC) für die Gesamtpopulation und nach CTFI getrennt (Grün = Zulassungspopulation)

	Gesamtpopulation n=105		CTFI < 30d n=21		CTFI ≥ 30d < 90d n=24		CTFI ≥ 90d n=60		CTFI ≥ 30d n=84	
	IA	IRC	IA	IRC	IA	IRC	IA	IRC	IA	IRC
ORR [%]	36.2	29.5	14.3	9.5	29.2	16.7	46.7	41.7	41.7	34.5
95% CI	27.0;46.1	21.0;39.2	3.0;36.3	1.2;30.4	12.6;51.1	4.7;37.4	33.7;60.0	29.1;55.1	31.0;52.9	24.5;45.7
mDoR [Monate]	5.3	5.3	8.5	NA	4.1	4.5	5.8	5.5	5.3	5.3
95% CI	4.1;6.2	4.9;5.9	5.1;9.1		2.6;5.3	2.4;5.3	3.5;6.4	4.9;6.9	3.5;6.2	4.8;5.9
DCR [%]	68.6	64.8	NA	NA	NA	NA	81.7	75.0	NA	NA
95% CI	58.8;77.3	54.8;73.8					69.6;90.5	62.1;85.3		
mPFS [Monate]	3.7	3.4	NA	NA	1.4	2.6	4.6	4.3	4.0	3.8
95% CI	2.6;4.3	2.6;4.1			1.3;4.0	1.3;3.9	3.0;6.2	2.8;6.1	2.6;5.2	2.6;4.6
mOS [Monate]	8.1		4.7		6.3		11.8		10.5	
95% CI	6.5;10.9		2.1;6.2		4.3;9.1		9.6;15.8		7.6;12.8	
OS 12 Mo [%]	34.8		NA		23.0		46.6		40.1	
95% CI	25.5;44.1				5.3;40.6		33.8;59.4		29.4;50.9	

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheitsdaten beruhen auf der Exposition von 554 Patienten, welche ZEPZELCA als Einzelsubstanz erhalten hatten. Die Sicherheit von ZEPZELCA wurde in einer offenen Phase-II Studie zu ausgewählten soliden Tumoren (Basket [n=335]) und in einer randomisierten Phase-III Studie zu platinresistenten Ovarialkarzinomen (CORAIL [n=219]) beurteilt.

Alle Patienten erhielten ZEPZELCA im empfohlenen Dosierungsschema von 3.2 mg/m² alle 21 Tage. Die mediane Behandlungsdauer 13.3 Wochen (Spanne: 1.1-162.3) mit einer medianen kumulativen Dosis von 12.6 mg/m² (Spanne: 3.1-167.1). Dies entspricht einem median von 4 Zyklen (Spanne 1-24, 45.7% erhielten ≥ 6 Zyklen. Eine behandlungsbedingte Verzögerung der Gabe fand bei ca. 25% und eine behandlungsbedingte Dosisreduktion bei ca. 25% der Patienten statt.

In der SCLC-Kohorte wurden behandlungsbedingt bei 86% UE jeglicher Art beobachtet. UE mit Graden ≥ 3 traten bei 38% der Patienten und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 10% der Patienten auf.

Hämatologische Unerwünschte Wirkungen (UE) der SCLC-Kohorte (Gesamtpopulation)

Die häufigsten UE aller Grade waren Anämie (94%), Lymphopenie (86%), Leukopenie (79%), Neutropenie (71%) und Thrombozytopenie (44%).

Die häufigsten Grad 3/4 UE waren Neutropenie (47%), Lymphopenie (44%), Leukopenie (29%), Anämie (10%), Thrombozytopenie (7%) und febrile Neutropenie (5%).

Nicht-Hämatologische UE der SCLC-Kohorte (Gesamtpopulation)

Die häufigsten nicht-hämatologischen UE aller Grade waren Ermüdung (59%), Übelkeit (33%), verminderter Appetit (22%), anomale Leberfunktionstests mit erhöhter ALT (72%), AST (45%) und alkalischer Phosphatase (33%) sowie anomale Nierenfunktionstests einschliesslich erhöhtem Kreatinin (83%) entsprechend dem Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und 25% entsprechend der oberen Normgrenze (ULN).

Die häufigste nicht-hämatologischen UE des Grads 3/4 war Ermüdung (8%).

Knochenmarksuppression

Knochenmarksuppression (vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Toxizität von ZEPZELCA.

Zu Therapiebeginn und vor jedem Zyklus von ZEPZELCA ist das Blutbild einschliesslich Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl zu kontrollieren. Möglicherweise sind Dosisanpassungen erforderlich. ZEPZELCA ist nicht an Patienten mit Ausgangswerten von weniger als 1.5×10^9 Neutrophilen/l und weniger als 100×10^9 Thrombozyten/l zu verabreichen.

Neutropenie

Im Falle einer febrilen Neutropenie oder eine Neutropenie mit schwerer Infektionskomplikation wird die Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) empfohlen.

Lebertoxizität

Die Anwendung von ZEPZELCA bei Patienten mit mässiger oder schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Patienten mit AST $>3 \times$ ULN und/oder Bilirubin $>1.5 \times$ ULN durften an den klinischen Studien zu ZEPZELCA nicht teilnehmen. Die Leberfunktionswerte einschliesslich ALT, AST und Bilirubin sind zu überwachen. Möglicherweise sind Dosisanpassungen erforderlich.

Zu Gewebenekrose führende Extravasation

Es kann zu einer Extravasation von ZEPZELCA kommen, die zu Haut- und Weichteilschädigung einschliesslich Nekrosen, welche ein Debridement erfordern, führen kann.

Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit ZEPZELCA behandelt wurden, ist über Rhabdomyolyse berichtet worden. Je nach Schweregrad ist die Gabe auszusetzen oder die Dosis zu verringern.

Medizinische Leitlinien

Onkopedia (Stand Januar 2023)

Nach Onkopedia besteht bei disseminierter Progression, bzw. Rezidiv bei Patienten mit ECOG PS 0-2 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie.

Gemäss der Leitlinie spricht die Datenlage primär für Topotecan in der 2L-Therapie. Es zeigte sich bisher keine Überlegenheit für das CAV-Protokoll oder Einzelsubstanzen wie Amrubicin, Lurbinectedin und liposomalem Irinotecan gegenüber einer Topotecan-Therapie.

Auch die Atlantis-Studie mit dem Vergleich Adriamycin plus Lurbinectedin vs. Topotecan oder ACO im Kontrollarm bei 600 Patienten zeigte keinen Vorteil für die Kombination. Das therapiefreie Intervall musste zumindest 30 Tage betragen. Das mediane Überleben betrug 8,6 Monate im Lurbinectedin-Arm und 7,6 Monate in der Kontrolle. Der Vergleich der Überlebenskurven war nahezu deckungsgleich.

Bei einem therapiefreien Intervall von 4-12 Monaten kann Kombination von Cisplatin/Irinotecan und Etoposid eingesetzt werden (siehe Studienergebnisse). Als alternative Kombinationen kommen Cis- oder Carboplatin mit Irinotecan oder Topotecan, aber auch Carboplatin mit Paclitaxel in Betracht. Auch eine nochmalige Therapie mit Carboplatin/Etoposid ist eine Option. Als platinfreie Kombinationen bieten sich ACO bzw. AIO (Adriamycin, Ifosfamid, Vincristin) oder ACE (Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid) an.

[...] Bei eingeschränktem Allgemeinzustand oder bewusstem Verzicht auf eine erneute Kombinations-therapie ist Topotecan als Monotherapie der zugelassene Standard (Cave Myelosuppression). Eine Alternative ist eine wöchentliche Paclitaxelbehandlung.

Sofern verfügbar, stellen auch Lurbinectedin und liposomales Irinotecan eine Alternative dar.

Zu Lurbinectedin schreibt Onkopedia:

Lurbinectedin ist strukturell dem Trabectedin ähnlich. Die Substanz inhibiert die Transkription von Tumorzellgenen. Phase-II-Studien konnten eine gute Wirksamkeit von Lurbinectedin in der Zweitlinie des SCLC nachweisen mit Remissionsraten von 35% und einem progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten zeigen. Daraufhin wurde die Substanz in den USA zur second-line-Therapie zugelassen. Die nachfolgende randomisierte Phase-III-Studie konnte allerdings gegenüber Topotecan keinen Vorteil zeigen. In der EU ist daher Lurbinectedin für die Therapie des SCLC nicht zugelassen.

NCCN Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023, 21. Dezember 2022)

SCLC SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY (PS 0–2) ^c Consider dose reduction or growth factor support for patients with PS 2.
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based doublet^{d,e,f,36,37,39-41} • Clinical trial <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotecan oral (PO) or intravenous (IV)¹⁴⁻¹⁶ • Lurbinectedin^{17,38} • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)¹⁴ • Docetaxel²⁰ • Oral etoposide^{24,25} • Gemcitabine^{28,29} • Irinotecan²¹ • Nivolumab^{b,d,30,31} • Paclitaxel^{18,19} • Pembrolizumab^{b,d,32-34} • Temozolomide^{22,23} • Vinorelbine^{26,27} • Bendamustine (category 2B)³⁵

For the 2023 update (Version 1), the NCCN Panel simplified the recommendations for subsequent therapy; the options are now recommended **regardless of the time since relapse**. Previously, the subsequent therapy options were recommended based on relapse of 1) 6 months or less; or 2) more than 6 months. In addition, the panel revised the preference stratification for lurbinectedin and topotecan; both of these agents are now “other recommended options,” whereas previously they were preferred options for patients who relapsed after 6 months or less. Platinum-based regimens remain the preferred subsequent therapy options, especially if there has been a disease-free interval of more than 6 months.

[...] Although ATLANTIS was a negative trial, it used a lower dose of lurbinectedin. Hence, the NCCN Panel decided to continue recommending lurbinectedin at the higher, approved dose.

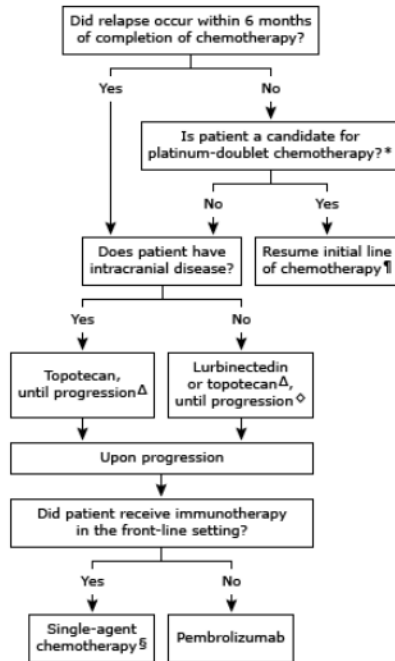
ONKOLOGIK (18.10.2022)

Die Französische Leitlinie Onkologik sieht Lurbinectedin als Möglichkeit bei CTFI < 3 Monate und, falls keine Platinhaltige Chemotherapie kombiniert mit Etoposid angebracht ist, bei CTFI > 3 Monaten.

UpToDate (Stand Jan. 2023)

Systemic therapy is typically offered to patients with adequate PS to tolerate toxicities of treatment (eg, ECOG PS 0, 1, or 2). Those with worsened PS, at any point in treatment, are typically offered palliative treatments, which may include pain control, palliative radiation, and/or hospice care.

Systemic therapy for relapsed small cell lung cancer



PS: performance status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SCLC: small cell lung cancer.

* Patients with baseline neuropathy, heart failure, hearing loss, renal failure, or frailty (ECOG PS 2 or more) are unlikely to tolerate platinum-based doublet chemotherapy.

¶ Some UpToDate contributors also continue maintenance immunotherapy, along with chemotherapy.

Δ Alternatives include irinotecan or temozolomide.

◇ Although lurbinectedin has not been directly compared with the camptothecins, it has a milder toxicity profile, and is therefore preferred, if available.

§ Treatment options will depend on what the patient previously received. For example, if the patient has not yet received a camptothecin, this would be the preferred option. A number of other agents, including the taxanes, vinorelbine, gemcitabine, and temozolomide, have shown activity in patients with relapsed SCLC

ESMO Clinical Practice Guidelines SCLC (2021)

Lurbinectedin [III, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1] is a treatment option for patients progressing on or after first-line platinum-based ChT [III, C].

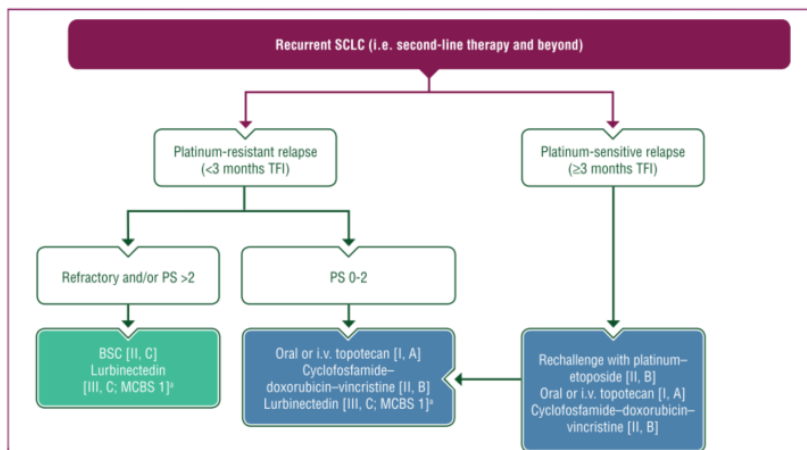


Figure 3. Treatment algorithm for SCLC in patients with recurrent SCLC (i.e. second-line therapy and beyond). Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management. BSC, best supportive care; i.v., intravenous; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; SCLC, small-cell lung cancer; TFI, treatment-free interval. * ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

S3-Leitlinie Lungenkarzinome (Juli 2023)

9.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Als systemische Zweitlinientherapie sollte die Gabe von Topotecan angeboten werden. Als mögliche andere Behandlungsansätze kann auch die Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Kombination sowie der Einsatz Paclitaxel- oder Irinotecan-haltiger Protokolle erwogen werden.	
Level of Evidence 1a 2b	1a: für Topotecan-Monotherapie 2b: für andere Behandlungsansätze	
	Starker Konsens	

9.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	1. Bei sensitiver Progression mit weniger als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie und PS 0-1 soll die Zweitlinientherapie angeboten werden. 2. Bei Progression mit mehr als 6-monatiger Zeit nach Chemotherapie soll eine Wiederholung der Erstlinienchemotherapie angeboten werden	
	Starker Konsens	

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Head-to-Head Daten mit Lurbinectedin als Monotherapie gegenüber anderen Therapien sind nach Kenntnisstand der BAG aktuell nicht verfügbar. Aktuell wird eine Studie mit Lurbinectedin (Arm A),

Lurbinectedin in Kombination mit Irinotecan (Arm B) und Topotecan oder Irinotecan als Monotherapie (Arm C) durchgeführt (NCT05153239). Das Studienende ist auf Q2 2025 angesetzt.

Vergleich Wirksamkeit

Die Zulassungsinhaberin hat für einen indirekten Vergleich je nach Patientenpopulation (CTFI \geq 30 Tage oder \geq 90 Tage) mit Topotecan (i.v. / p.o.), CAV oder Platin-Reexposition aufgestellt.

Für den Vergleich mit Topotecan und CAV wurde die Phase III Studie ATLANTIS hinzugezogen (Tabelle 5)^{6,8}. Die beiden Studien fanden praktisch Zeitgleich statt und untersuchten die gleiche Population. Für den indirekten Vergleich der Resultate wurde eine «matched population» aufgrund folgender Unterschiede gebildet:

- In der Phase II-Studie B-005 wurden Patienten mit bekannter ZNS-Beteiligung ausgeschlossen. In ATLANTIS wurden asymptomatische Patienten mit stabiler ZNS-Beteiligung eingeschlossen.
- In ATLANTIS wurden nur Patienten mit CTFI \geq 30 Tagen eingeschlossen. In der Phase II-Studie B-005 wurden auch Patienten mit CTFI $<$ 30 Tagen eingeschlossen.

Tabelle 5: Indirekter Vergleich von Lurbinectedin mit Topotecan und CAV unter Berücksichtigung der pivotalen Studie B-005 und der Phase III Studie ATLANTIS mit angepassten Populationen gemäss oben genannten Punkten (CTFI \geq 30 Tage).

Endpunkte	Studie B-005		Studie C-003 (ATLANTIS)					
	Lurbinectedin n=83		Lurbinectedin / Doxorub. n=245 [§]		Topotecan n=98		CAV n=139	
	IA	IRC	IA	IRC	IA	IRC	IA	IRC
ORR [%] [95% CI]	41 [30.3; 52.3]	33.7 [23.7; 44.9]	33.1 [27.2; 39.3]	29.4 [23.8; 35.5]	25.5 [17.2; 35.3]	25.5 [17.2; 35.3]	23.7 [16.9; 31.7]	27.3 [20.1; 35.5]
mDoR [Monate] [95% CI]	5.3 [3.5; 5.9]	5.1 [4.8; 5.9]	5.6 [4.1; 7.1]	7.1 [5.7; 8.3]	3.9 [3.0; 5.7]	4.3 [3.0; 5.6]	4.8 [4.0; 6.3]	4.8 [3.8; 6.9]
mPFS [Monate] [95% CI]	4.0 [2.6; 4.7]	3.7 [2.6; 4.6]	4.2 [4.1; 4.5]	4.2 [4.0; 4.8]	4.2 [3.0; 4.8]	4.1 [2.9; 4.7]	4.3 [4.0; 5.0]	4.1 [3.6; 4.6]
mOS [Monate] [95% CI]	10.2 [7.6; 12.0]		9.2 [8.4; 10.3]		7.6 [6.1; 10.3]		7.7 [6.4; 8.3]	

Abkürzungen: CAV: Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin Protokoll; ORR: overall response rate; mDoR: mediane duration of response; mPFS: medianes progression free survival; mOS: medianes overall survival; IA: investigator assessment; IRC: independent review committee; CI: Konfidenzintervall

[§] Dosierung in der Studie ATLANTIS: Lurbinectedin 2.0mg/m² + Doxorubicin 40mg/m²

Für die gleiche Population (CTFI \geq 90 Tage) wurde von der Zulassungsinhaberin ein indirekter Vergleich der Studie B-005 mit zwei Studien⁷ zu Topotecan und Platin-Reexposition eingereicht⁸ (Tabelle 6). Die gezeigten Daten weisen numerisch für Lurbinectedin gegenüber Topotecan auf eine bessere ORR und ein leicht besseres mOS hin. Die ORR gegenüber einer Platinreexposition ist vergleichbar, jedoch mit einem längeren mOS unter Lurbinectedin.

Tabelle 6: Indirekter Vergleich von Lurbinectedin mit Topotecan und Platin-Re-Exposition unter Berücksichtigung der pivotalen Studie B-005 und der Phase III Studien von Baize et al. 2020 und Pawel et al. 2014 mit angepassten Populationen (CTFI \geq 90 Tage)

Endpunkte	Studie B-005		Pawel et al. 2014	Baize et al. 2020	
	Lurbinectedin n=60		Topotecan (i.v.) n=117 IA	Topotecan (p.o.) n=81 IRC	Carboplatin/Etoposid n=81 IRC
	IA	IRC			
ORR [%] [95% CI]	46.7 [33.7; 60.0]	41.7 [29.1; 55.1]	23.1* [15.0; 31.0]	25.0 [16.0; 35.0]	49.0 [41.0; 55.0]
mDoR [Monate] [95% CI]	5.8 [3.5; 6.4]	5.5 [4.9; 6.9]	NA	4.1 [1.8; 10.2]	5.4 [2.2; 9.3]
mOS [Monate] [95% CI]	11.8 [9.6; 15.8]		9.9 [8.5; 11.5]	7.4 [6.0; 8.7]	7.5 [5.4; 9.5]

Abkürzungen: CAV: Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin Protokoll; ORR: overall response rate; mDoR: mediane duration of response; mOS: medianes overall survival; IA: investigator assessment; IRC: independent review committee; NA: nicht angegeben; CI: Konfidenzintervall * Konfidenzintervall nach Horita et al. 2015

⁶ Responses to Swissmedic LoQ

⁷ Basierend auf den Studien Baize et al. 2020 und Pawel et al. 2014

⁸ KeyFacts-Formular zu ZEPZELCA NA, PharmaMar

Vergleichende Sicherheit

Direkter Vergleich mit Topotecan

In der Phase III randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) CORAIL wurde Lurbinectedin direkt mit Topotecan bei Patienten mit Platinresistentem Ovarialkarzinom verglichen.

Markante Unterschiede ($\geq 20\%$) wurden folgende beobachtet:

Topotecan wies ein vermehrtes Auftreten von Alopezie Grad ≥ 1 , Anämien Grad ≥ 3 , Leukopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien der Grade ≥ 1 und ≥ 3 auf.

Lurbinectedin führte häufiger zu Grad ≥ 1 Leberenzym erhöhungen (ALT, AST).

Gemäss ZulassungsinhaberIn wurde die Gabe von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) unter Lurbinectedin seltener benötigt (Primärprophylaxe 0.5 vs. 16.1%, Therapie 14.2 vs. 36.8%). Im Weiteren waren unter Lurbinectedin weniger Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen sowie Behandlungen mit Erythropoetin durchgeführt.

Im Lurbinectedin-Arm wurden weniger Dosisverzögerungen (25.1 vs. 52.9%), Dosisreduktionen (16.9 vs. 48.3%) und SUE Grad ≥ 3 (18.7 vs. 32.2%) beobachtet.

Indirekter Vergleich mit Topotecan und CAV und Platin-Reexposition

Der indirekte Vergleich durch Sicherheitsdaten der pivotalen Studie B-005, der Phase III-Studie ATLANTIS und der Studien von Pawel et al. 2014 und Baize et al. 2020 zeigt ein ähnliches Bild. Es wurden weniger UE mit Grad ≥ 3 , SUE, Dosisreduktionen und -verzögerungen sowie hämatologische UE beobachtet unter Lurbinectedin-Behandlung.

Gegenüber einer Platin-Reexposition traten bei Patienten mit CTFI ≥ 90 Tagen Anämien, Thrombozyto- und febrile Neutropenien von Graden ≥ 3 häufiger unter Carboplatin/Etoposid auf. Grad ≥ 3 Neutropenien wurden hingegen unter Lurbinectedin häufiger beobachtet. Bei den Patienten mit Platin-Reexposition war eine Behandlung mit G-CSF als Primärprophylaxe empfohlen, unter Lurbinectedin jedoch nicht erlaubt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die pivotale Phase II Basket-Studie zeigt bei SCLC-Patienten ein Gesamtansprechen auf Lurbinectedin-Behandlung von etwas ca. 30-40% und einer Krankheitskontrollrate von ca. 70%. Eine Analyse der Subgruppen lässt auf ein besseres Ansprechen bei Patienten mit einem CTFI von mehr als 30 Tagen schliessen. Dies entspricht auch der für die Zulassung diskutierten Patientenpopulation.

Die Phase III ATLANTIS-Studie zeigte für Lurbinectedin in Kombination mit Doxorubicin gegenüber einer Topotecan- oder CAV-Therapie bezüglich der Gesamtansprechrate kein signifikanter Unterschied, wenn auch alle Endpunkte im Vergleich numerisch besser abschnitten. Eine weitere Phase III Studie mit Lurbinectedin als Monotherapie gegenüber Lurbinectedin/Irinotecan oder Topotecan oder Irinotecan als Monotherapie ist derzeit am Laufen.

Indirekte Vergleiche gegenüber den aktuell in zweiter Linie eingesetzten Therapien (Topotecan, CAV, Platin-Reexposition) sprechen für eine ähnliche Wirksamkeit von Lurbinectedin.

Ein direkter Vergleich mit Topotecan zeigte für Lurbinectedin ein günstigeres Verträglichkeitsprofil, wofür auch indirekte Vergleiche mit Topotecan, CAV und einer Platin-Reexposition sprechen.

Insgesamt ist die klinische Datenlage jedoch unvollständig und es sind viele Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit von Lurbinectedin vorhanden.

Für eine abschliessende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lurbinectedin sind, sobald diese Verfügbar sind, weitere Daten einzureichen (siehe Auflagen). Ebenfalls wird die Wirksamkeit aufgrund der unvollständigen Datenlage nur in Verbindung mit einem Vorleistungsmodell (siehe Ziffer **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**) als befristet erfüllt erachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Folgende Packung wird angeboten:

1 Durchstechflasche mit 4mg Lurbinectedin als Trockensubstrat zur Herstellung einer i.v. Infusionslösung und muss bei 2-8°C gelagert werden.

Gemäss Fachinformation ist folgende Dosierung empfohlen:

3.2mg Lurbinectedin / m² an Tag 1 eines 21-Tägigen Zyklus. Dies entspricht bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche (KOF) von 1.79m² einer Dosis von 5.73mg Lurbinectedin pro Applikation.

Die Patientinnen und Patienten erhalten vor Infusionsbeginn als antiemetische Prophylaxe Kortikosteroide und Serotonin-Antagonisten.

Eine Anwendung für einen Erwachsenen benötigt 2 Packungen ZEPZELCA. Mit einer Standard-KOF von 1.79m² gerechnet entsteht pro Anwendung ein Verwurf von 1.13mg (28.25%).

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (Verfügung Gutheissung 07. März 2023)

Unter Aspekten Clinical Assessment sieht Swissmedic aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch für eine befristete Zulassung von 2 Jahren.

Als Auflagen für die Umwandlung in eine reguläre Zulassung wurden unter anderem das Einreichen des Interim- und finalen Studienberichtes der aktuell laufenden Phase III Studie LAGOON gestellt.

FDA (Multi-Discipline Review 16.08.2020)

FDA considers response rate as an approval endpoint for SCLC because in the absence of therapy, tumors grow or remain stable rather than shrink. The observed response rates were clinically meaningful, and were seen across subgroups of patients with SCLC who had "sensitive" or "resistant" disease. Forty-three percent of the patients with SCLC in this study had resistant disease, defined as disease that is refractory to or progresses less than 90 days after completion of platinum-based chemotherapy. The remaining 57% of patients in this study had sensitive disease, defined as disease that progresses 90 days or later after completion of platinum-based chemotherapy. Patients with resistant disease had an investigator-assessed ORR of 22% (95% CI: 11, 37), and patients with sensitive disease had an investigator-assessed ORR of 45% (95% CI: 32, 58).

Furthermore, lurbinectedin has an acceptable safety profile when assessed in the context of a life-threatening disease and current available therapy. The most frequent grade 3-4 reactions (≥5%) for patients with SCLC treated with lurbinectedin were myelosuppression, fatigue, pneumonia, decreased sodium, elevated liver enzymes, and elevated glucose.

Based on these results, and a favorable benefit-risk profile, and limited available therapy in this patient population constituting an unmet medical need, the FDA review teams recommend accelerated approval of lurbinectedin for the following indication: treatment of adult patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

EMA

Eine Beurteilung von Lurbinectedin durch die EMA liegt aktuell nicht vor. Entsprechend ist Lurbinectedin in der EU noch nicht zugelassen. Gemäss Aussage der Zulassungsinhaberin ist ein Antrag für eine EU-Zulassung in Abhängigkeit der Phase III Studie LAGOON per 2026 geplant.

Beurteilung ausländischer Institute

Aktuell wurden keine Beurteilungen durch den G-BA (IQWiG), SMC, NCPE, HAS oder TLV publiziert.

NICE (Feb. 2023)

Eine Beurteilung von Lurbinectedin durch NICE ist laufend.

CADTH (Jan. 2023)

CADTH recommends that Zepzelca not be reimbursed by public drug plans for the treatment of stage III or metastatic small cell lung cancer (SCLC).

Why Did CADTH Make This Recommendation?

- While evidence from a clinical trial demonstrated that some patients had disease that responded during treatment with Zepzelca, without a control group there is uncertainty in how much the observed responses were due to Zepzelca treatment rather than chance.*
- There was too much uncertainty in the reviewed evidence to determine how Zepzelca compares to other treatments used in Canada in terms of delaying disease progression, improving survival, and minimizing side effects.*
- It is unclear whether Zepzelca meets any of the needs identified by patients: improving survival, delaying disease progression, relieving cancer symptoms, minimizing side effects, and maintaining or improving quality of life.*

TGA (März 2022)

It is unclear whether the demonstrated responses in this single arm study will translate into improved time to event endpoints (such as PFS or OS) compared to the only existing registered therapy, topotecan. It is noted that amrubicin showed promising early data, including in platinum resistant and refractory patients, which did not translate into a survival benefit when compared to standard of care (topotecan or CAV) in a subsequent Phase III trial.

Whilst Study B-005 was conducted prior to the emergence of first line immunochemotherapy and contained very few patients who had received it, data from the available small cohort does not indicate an absence of responses, and comprehensive representation is expected amongst the confirmatory trial population. There is a similar lack of data to support the use of topotecan (or other chemotherapy) after first line immunochemotherapy.

The benefit-risk balance of provisional registration of lurbinectedin for the proposed usage is positive, and the remaining uncertainties are expected to be addressed by the pending confirmatory dataset.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat ein Expertengutachten eingereicht, in welchem der Medizinische Bedarf an neuen effektiven, besser tolerierbaren Therapien betont wird:

[...] Retreatment with platinum etoposide is the therapy generally considered for CTFI > 3 months. Topotecan is another option for relapsed patients but is very poorly tolerated and its inconvenient schedule (5 consecutive days of iv infusion every 3 Weeks) negatively impacts on the quality of life of the patient. The combination cyclophosphamide, adriamycin and vincristine (CAV) is also rarely used because of high hematological toxicity. Radiotherapy is also often used for local palliation.

The lack of options places high importance on identifying new effective and tolerable strategies for this setting for all SCLC patients.

Medizinischer Bedarf

Ca. 70% der SCLC-Patienten weisen bereits bei der Erstdiagnose eine ED-SCLC auf. Weniger als 20% davon überleben länger als 3 Jahre. Trotz der Fortschritte in der 1L-Therapie (Chemo-IO-Therapie) erleiden die meisten Patienten ein Rezidiv nach 4-7 Monaten.

Die aktuell in der zweiten Linie beim SCLC eingesetzten Therapien sind Nebenwirkungsreich und aufwändig in der Anwendung bei einer mässigen Wirksamkeit. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an verträglicheren, einfach anzuwendenden und wirksamen Therapien, insbesondere für Patienten mit einer CTFI < 90 Tagen (resistente Rezidive).

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Für Patienten mit einer CTFI ≥ 30 Tagen scheint Lurbinectedin eine vergleichbare Wirkung mit SOC zu haben. Direkte Vergleiche zeigen eine bessere Verträglichkeit der Lurbinectedin-Therapie. Die Datenlage ist jedoch sehr dünn und es bestehen viele Unsicherheiten. Es ist unklar, ob die in der pivotalen, einarmigen Studie nachgewiesenen Reaktionen zu einer Verbesserung der PFS oder OS - Werte im Vergleich zu SOC führt.

Bei Platinsensitiven Rezidiven (CTFI \geq 90 Tage) zeigte Lurbinectedin die beste Wirkung. Ein indirekter Vergleich mit einer platin-Reexposition weist hingegen auf keine klaren Vorteile von Lurbinectedin gegenüber Carboplatin / Etoposid hin.

Das BAG erachtet den Verwurf von 30% bei einer Standardkörperoberfläche als sehr hoch.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit nur mit der Auflage einer zusätzlichen Dosisstärke als befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub, 4mg, 1 Durchstf	Fr. 5'512.50	Fr. 5'896.30

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. September 2026

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

ZEPZELCA wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) vergütet, bei denen nach vorheriger platinhaltiger Therapie und einem anschliessenden Chemotherapie-freien Intervall (CTFI) von \geq 30 Tagen eine Progression eingetreten ist und bei denen keine Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) vorliegen.

Die Verschreibung von ZEPZELCA darf nur durch einen Facharzt der medizinischen Onkologie erfolgen.

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung ZEPZELCA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21595.01.

Die Zulassungsinhaberin erstattet die ersten zwei Therapiezyklen für sämtliche Patienten auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen Fabrikabgabepreis vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. “

- mit folgenden Auflagen:

- Einreichung des Interim- und des finalen Studienberichts zur Phase III Studie PM1183-C-008-21 (LAGOON). Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (Weitere Studien oder Real-World-Daten) sollen diese ebenfalls eingereicht werden sobald verfügbar.

Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV so-

fort neu evaluieren und ZEPZELCA gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

- Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, eine weitere Dosisstärke für ZEPZELCA auf den Schweizer Markt zu bringen und für diese rechtzeitig ein APD-Gesuch um Aufnahme auf die SL einzureichen
- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 3-4. EAK-Termin 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ZEPZELCA ab dem 01. Oktober 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- (21595) ZEPZELCA muss per 01. Oktober 2023 (mit Rechtsmittelfrist per 01. September 2023) auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30.09.2026