INFORME DE EVALUACIÓN CLÍNICA COMPARADA
IEC-1/V1/10112026

# Informe nacional de evaluación clínica comparada de lurbinectedina (Zepzelca®), en combinación con atezolizumab, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) cuya enfermedad no ha progresado después del tratamiento de inducción de primera línea con atezolizumab, carboplatino y etopósido

Fecha de publicación: 10 de noviembre 2026
Fecha de corrección de erratas: 11 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento es el más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse otras evaluaciones clínicas que actualicen la conclusión.

## Índice

1.- Información general ..... 1
2. Alcance nacional de la evaluación y aplicabilidad ..... 2
3. Valor clínico añadido ..... 3
4. Grupo de expertos ..... 5
5. Referencias ..... 6

## 1.- Información general

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 29/05/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de lurbinectedina en combinación con atezolizumab indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) cuya enfermedad no ha progresado después del tratamiento de inducción de primera línea con atezolizumab, carboplatino y etopósido, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA.

Este medicamento se ha autorizado en base al Artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE y se ha considerado medicamento huérfano en base a los criterios del Reglamento (CE) 141/2000 (1).

La presente evaluación clínica comparada complementa la evaluación clínica conjunta (ECC) realizada conforme al Reglamento (UE) 2021/2282. El informe de ECC europeo, que constituye la base de la evaluación clínica nacional, se encuentra publicado en la web de la Comisión Europea, junto con el correspondiente resumen (2,3) y dossier del desarrollador de la tecnología sanitaria (4). La Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR), pueden consultarse en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (5,6).

## 2. Alcance nacional de la evaluación y aplicabilidad

La evidencia clínica que sustenta la indicación de lurbinectedina en combinación con atezolizumab procede fundamentalmente del estudio fase III IMforte (7), que incluyó pacientes con carcinoma microcítico de pulmón en estadio extendido (CPM-EE) que no habían progresado tras un tratamiento de inducción con carboplatino, etopósido y atezolizumab.

El tratamiento estándar del CPM-EE consiste en una combinación de platino (cisplatino o carboplatino) y etopósido asociada a un inhibidor de PD-L1 (atezolizumab o durvalumab), administrados como tratamiento de inducción, seguida de terapia de mantenimiento con el inmunoterápico utilizado en la inducción hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable (8,9). Recientemente, se han aprobado otros dos inhibidores dirigidos al eje PD-1/PD-L1 para el tratamiento de primera línea del CPM-EE. En febrero de 2025, la EMA aprobó serplulimab en combinación con carboplatino y etopósido para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPM-EE, basándose en los resultados del ensayo fase III ASTRUM-005 (10). Posteriormente, en marzo de 2025, la EMA aprobó tislelizumab en combinación con etopósido y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE, apoyándose en los resultados del ensayo fase III RATIONALE-312 (11). La evidencia directa de IMforte se limita al mantenimiento tras inducción con carboplatino, etopósido y atezolizumab en pacientes que no hayan progresado tras primera línea (inducción). No se dispone de ensayos comparativos directos que permitan extrapolar el beneficio a secuencias de inducción y mantenimiento con durvalumab, serplulimab o tislelizumab.

En la Tabla 2 del *JCA Summary Report* se indican los PICO para los que se solicitó evidencia a nivel europeo y para cuáles de ellos el desarrollador ha aportado evidencia. En concreto, se dispone de evidencia para la comparación de lurbinectedina+atezolizumab vs. atezolizumab en monoterapia en pacientes con CPM-EE que habían completado cuatro ciclos de inducción con carboplatino, etopósido y atezolizumab sin evidencia de progresión de la enfermedad antes de la aleatorización basada en el ensayo clínico aleatorizado IMforte (7).

Los resultados de eficacia, seguridad y calidad de vida de lurbinectedina en combinación con atezolizumab para el último corte de datos preespecificado del estudio IMforte (12 de febrero de 2025) se presentan en las Tablas 7, 8, 9 y 10 del *JCA Summary Report*.

**Tabla 1.** Comparadores clínicamente relevantes.

| Nombre | Lurbinectedina (+ atezolizumab) (ref FT) | Atezolizumab (ref FT) |
|---|---|---|
| **Presentación** | Polvo para concentrado para solución para perfusión. | Concentrado para solución para perfusión (vial). |
| **Posología y vía de administración** | 3,2 mg/m$^2$ cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable cuando se administra en combinación con atezolizumab (administración perfusión intravenosa). | 840 mg administrados por vía intravenosa cada dos semanas, o 1200 mg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, o 1 680 mg administrados por vía intravenosa cada cuatro semanas. |
| **Indicación aprobada en FT** | En combinación con atezolizumab, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) cuya enfermedad no ha progresado después del tratamiento de inducción de primera línea con atezolizumab, carboplatino y etopósido. | En combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos. |

## 3. Valor clínico añadido

La evidencia que sustenta la indicación objeto de este informe procede del estudio IMforte, ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto y de superioridad, que comparó lurbinectedina en combinación con atezolizumab frente a atezolizumab en monoterapia en pacientes con CPM-EE que no habían progresado tras un tratamiento de inducción con carboplatino, etopósido y atezolizumab. El estudio incluyó la fase de inducción no aleatorizada y la fase de mantenimiento aleatorizada (1:1).

Respecto al comparador del ensayo, se considera adecuado y relevante para la Evaluación Clínica Conjunta, ya que reproduce la práctica clínica habitual y permite aislar el efecto atribuible a la incorporación de lurbinectedina en la fase de mantenimiento y cumplieron los criterios para la aleatorización. Dado que ambos brazos recibieron el mismo régimen de inducción y el mismo inmunoterápico de mantenimiento (atezolizumab), la comparación se centra exclusivamente en la estrategia de mantenimiento. No se presenta evidencia comparativa que permita extrapolar estos resultados a pacientes tratados previamente con otros esquemas de inducción basados en inmunoterapia.

El ensayo clínico presenta algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, se trata de un estudio abierto (*open-label*), lo que puede incrementar el riesgo de sesgo de algunos resultados, especialmente aquellos evaluados por el investigador o los resultados basados en el paciente. Además, la población incluida no representa completamente la población objetivo de la indicación, ya que se excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 y pacientes con metástasis del sistema nervioso central al inicio del estudio, lo que puede limitar la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual. Por otro lado, se identifican dos cortes de datos. En el primero, realizado el 29 de julio de 2024, en el que se llevaron a cabo contrastes de hipótesis con control de la multiplicidad. Sin embargo, en el segundo, correspondiente al último corte de datos preespecificado del estudio (12 de febrero de 2025), no se realizaron contrastes formales de hipótesis conforme a la estrategia secuencial preespecificada y en consecuencia, todos los valores de p son nominales y no están ajustados por multiplicidad, por lo que los resultados de este segundo análisis deben interpretarse con carácter exploratorio.

Las variables principales de eficacia son la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) medidas desde la aleatorización y evaluadas mediante revisión radiológica independiente (*IRF por sus siglas en inglés; Independent Review Facility*). La SLP mostró un beneficio consistente a favor del brazo lurbinectedina+atezolizumab. En el primer corte de datos (29 de julio de 2024), la SLP evaluada por IRF alcanzó un HR de 0,54 (IC 95 %: 0,43 a 0,67; p < 0,0001) con medianas de 5,36 meses frente a 2,14 meses. En el último corte de datos preespecificado (12 de febrero de 2025), la SLP evaluada por los investigadores mostró un HR de 0,56 (IC 95 %: 0,46 a 0,69; p nominal < 0,0001) con medianas de 5,55 frente a 2,73 meses. Los resultados SG fueron estadísticamente significativos en el primer corte de datos (29 de julio de 2024), con un HR de 0,73 (IC 95 %: 0,57 a 0,95; p = 0,0174) y medianas de 13,24 frente a 10,64 meses. En el último corte de datos preespecificado (12 de febrero de 2025), el beneficio se mantuvo numéricamente a favor del brazo experimental, con medianas de 13,90 frente a 11,14 meses y un HR de 0,81 (IC 95 %: 0,65-1,01; p nominal = 0,0605). De acuerdo con la estrategia secuencial preespecificada, no se realizó contraste formal de hipótesis, por lo que los resultados de este análisis deben considerarse exploratorios.

La evidencia sobre respuesta tumoral, calidad de vida y los resultados de seguridad presenta una mayor incertidumbre metodológica que la observada para SG y SLP. Esta incertidumbre se debe principalmente al diseño abierto del estudio, a la ausencia de evaluación radiológica independiente en el último corte de datos, a la pérdida de información en los cuestionarios de calidad de vida y a determinadas limitaciones analíticas aplicadas a desenlaces como la duración de la respuesta o los PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events)*, que reducen la robustez e interpretabilidad de los resultados. Lurbinectedina más atezolizumab mostró una mayor tasa de respuesta objetiva que atezolizumab en monoterapia (20 % vs. 13,7 %) aunque no fue estadísticamente significativa. No se observaron beneficios consistentes en calidad de vida relacionada con la salud, pero tampoco un

deterioro global sostenido claramente demostrado, cuyos resultados estuvieron condicionados por un elevado riesgo de sesgo.

Con respecto a la seguridad del estudio, la combinación de lurbinectedina y atezolizumab se asoció a una mayor incidencia de eventos adversos totales (EA) (97,1 % vs. 81,7 %), EA graves (34,3 % vs. 17,9 %) y EA de grado ≥ 3 (46,3 % vs. 27,1 %) en comparación con atezolizumab en monoterapia. El aumento de toxicidad estuvo principalmente relacionado con EA hematológicos como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia, así como con un incremento de infecciones graves. Asimismo, el 83,9 % los pacientes tratados con lurbinectedina más atezolizumab recibieron profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el 77,7 % recibieron premedicación antiemética. No obstante, el perfil de seguridad fue consistente con el previamente conocido para ambos medicamentos y no se identificaron nuevas señales de seguridad relevantes. La combinación de lurbinectedina y atezolizumab se asoció a un incremento relevante de la toxicidad respecto a atezolizumab en monoterapia, que debe valorarse conjuntamente con la magnitud del beneficio observado en eficacia y los resultados de calidad de vida para establecer el valor clínico añadido de la combinación. El manejo de esta estrategia requiere hemograma antes de cada ciclo y especial atención a citopenias e infecciones; debe individualizarse la profilaxis y el soporte hematológico, los retrasos o ajustes de dosis, y la profilaxis antiemética según ficha técnica y factores de riesgo.

El CPM-EE es una enfermedad de muy mal pronóstico, con elevada tasa de recaída y una supervivencia limitada a pesar de los avances introducidos por la inmunoterapia. La indicación objeto de este informe se ha evaluado mediante un EC aleatorizado de fase III abierto, multicéntrico y de superioridad. Lurbinectedina+atezolizumab muestra resultados favorables en las variables principales. La SLP evaluada por IRF mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en el brazo de atezolizumab más lurbinectedina en comparación con el brazo de atezolizumab en monoterapia. La separación de las curvas de Kaplan-Meier fue evidente aproximadamente a partir de los 1,5 meses desde el inicio del tratamiento. La SG también mostró una mejora estadísticamente significativa en el brazo de atezolizumab más lurbinectedina respecto al de atezolizumab en monoterapia. En el análisis actualizado de SG (fecha de corte de datos: 12 de febrero de 2025), el efecto se atenuó, no se realizó contraste formal de significación estadística y los resultados presentan carácter exploratorio, no obstante, se siguió observando una mejora en el brazo de atezolizumab más lurbinectedina frente al brazo de atezolizumab en monoterapia. Además, la separación de las curvas de Kaplan-Meier se mantuvo a lo largo del tiempo hasta aproximadamente los 19 meses. Con respecto a la seguridad, aunque el perfil es consistente con el conocimiento previo de ambos medicamentos, la adición de lurbinectedina a atezolizumab durante la fase de mantenimiento se asocia a un incremento relevante de la toxicidad, principalmente hematológica y de infecciones, tanto en la incidencia global de reacciones adversas como en su gravedad.

En conclusión, en pacientes adultos con CPM-EE que no han progresado tras cuatro ciclos de tratamiento de inducción con carboplatino, etopósido y atezolizumab, la combinación de lurbinectedina más atezolizumab como tratamiento de mantenimiento ha demostrado un beneficio en SLP y SG frente a atezolizumab en monoterapia en el análisis primario del estudio IMforte. Este beneficio debe interpretarse teniendo en cuenta la menor magnitud del efecto sobre la SG en el análisis actualizado, el incremento de la toxicidad y la ausencia de un beneficio consistente en calidad de vida. Por tanto, la combinación de lurbinectedina más atezolizumab se considera una opción de mantenimiento preferente frente a atezolizumab en monoterapia tras una valoración individualizada y con la necesidad de monitorización hematológica estrecha.

## 4. Grupo de expertos

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## 5. Referencias


1. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Zepzelca® [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zepzelca-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

2. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Joint Clinical Assessment Report of Lurbinectedin, Version 1.0. Brussels: European Union; 2026. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/document/download/3e0c8eac-10fd-4573-84e8-19cdf9efb384_en?filename=hta_jca_mp_202416_lurbinectedin_report_en.pdf

3. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Joint Clinical Assessment Summary Report of Lurbinectedin, Version 1.0. Brussels: European Union; 2026. https://health.ec.europa.eu/document/download/8ebad6ee-a657-46cf-9fb1-2897c9abba88_en?filename=hta_jca_mp_202416_lurbinectedin_summary_report_en.pdf

4. PharmaMar. Dossier of the health technology developer for lurbinectedin [Internet]. Europa; 2026. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/document/3e9c10e7-d128-49a9-8662-2c00cadc35e2_en

5. EMA. Ficha técnica Zepzelca® [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zepzelca-epar-product-information_es.pdf

6. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Zepzelca® [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepzelca-epar-public-assessment-report_en.pdf

7. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. 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. 14 de junio de 2025;405(10495):2129-43. doi:10.1016/S0140-6736(25)01011-6 PubMed PMID: 40473449.

8. Dingemans AC; Früh M; Ardizzoni A; Besse B; Faivre-Finn C; Hendriks LE; et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-53. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.207

9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer.Version 1.2027 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2026. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf

10. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. JAMA. 27 de septiembre de 2022;328(12):1223-32. doi:10.1001/jama.2022.16464 PubMed PMID: 36166026; PubMed Central PMCID: PMC9516323.

11. Fan Y, Zhao Y, Huang D, Zhao J, Qin T, He W, et al. First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Extensive-Stage SCLC: A Long-Term Survival and Programmed Death-Ligand 1 Subgroup Analysis From the Randomized, Phase 3 RATIONALE-312 Trial. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. junio de 2026;21(6):103655. doi:10.1016/j.jtho.2026.103655 PubMed PMID: 41796863.


### Fe de erratas

Con fecha 11 de noviembre de 2026, se han corregido las siguientes erratas:

- En la página 1, se sustituye “INFORME DE EVALUACIÓN CLÍNICA” por “INFORME DE EVALUACIÓN CLÍNICA COMPARADA”.
- En la página 1, se modifica “Informe nacional de evaluación clínica de lurbinectedina” por “Informe nacional de evaluación clínica comparada de lurbinectedina”.
- En la página 1, se sustituye “La presente evaluación clínica” por “La presente evaluación clínica comparada”.