



Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije

Lubrinektedin

u kombinaciji s atezolizumabom za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom

Verzija 1.0

Zagreb, 2026.

Ovaj dokument predstavlja prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) provedene u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. Prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU): “Joint Clinical Assessment Summary Report Lubrinectidin”.

Izvješće je odobrila Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija 22. lipnja 2026. godine.

Preporučeni način citiranja:

Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) Lubrinektidina, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2026.

Izvorni dokument na engleskom jeziku dostupan je putem poveznice: https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-lurbinectedin-zepzelca_en

Popis kratica	
AE	Štetni događaj (engl. adverse event)
ATC	Anatomske terapijske kemijske klasifikacija (engl. anatomical therapeutic chemical)
CSR	Izvešće o kliničkom ispitivanju (engl. Clinical Study Report)
CTCAE	Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DOR	Trajanje odgovora (engl. Duration of response)
EU	Eurpska Unija (engl. European union)
HTA	Procjena zdravstvenih tehnologija (engl. Health technology assessment)
HTACG	Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment)
HTAR	Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU) (OJ L 458, 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj)
HTD	Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. Health Technology Developer)
IR	Provedbena Uredba Komisije (EU) 2024/1381 od 23. svibnja 2024. o utvrđivanju, u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija, postupovnih pravila za interakciju tijekom, razmjenu informacija o i sudjelovanje u pripremi i ažuriranju zajedničkih kliničkih procjena lijekova za humanu uporabu na razini Unije, kao i predložaka za navedene zajedničke kliničke procjene
IRF	Neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. Independent Review Facility)

JCA	Zajednička klinička procjena (engl. Joint clinical assessment)
ORR	Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate)
PFS	Preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression-free Survival)
PICO	Skup parametara za zajedničku kliničku procjenu (JCA) koji obuhvaća: populaciju bolesnika – intervenciju(-e) – tehnologiju(-e) usporedbe – zdravstvene ishode (engl. A set of parameters for the JCA comprising: Patient Population – Intervention(s) – Comparator(s) – Health Outcomes)
PT	Preferirani termin (engl. Preferred Term)
RCT	Randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. Randomised Controlled Trial)
RoB	Rizik od pristranosti (engl. Risk of Bias)
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. Summary of Product Characteristics)
SOC	Klasa organskih sustava (engl. System Organ Class)

Sadržaj

Popis kratica.....	3
Sadržaj.....	5
Popis tablica	6
1. Sažetak Izvješća zajedničke kliničke procjene	7
1.1. Uvod	7
1.2. Opseg procjene	8
1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka.....	10
1.4. Rezultati.....	12
2. Literatura	35

Popis tablica

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka	7
Tablica 2: Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima.....	8
Tablica 3: Opseg procjene – tablica ishoda	8
Tablica 4: Opseg procjene – analiza podskupina.....	9
Tablica 5: Informacije o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima	11
Tablica 6: Matrica ishoda u uključenom kliničkom ispitivanju za populaciju 1 (odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom - PICO 1- randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. randomized controlled trial, RCT): lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom	12
Tablica 7: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom	15
Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom	21
Tablica 9: Rezultati relativne učinkovitosti (promjena u odnosu na početnu vrijednost) -izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom.....	22
Tablica 10: Ishodi povezani sa sigurnošću (ishodi vremena do događaja) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom	26
Tablica 11: Analize podskupina (dihotomni ishodi) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom	32

1.1. Uvod

Rak pluća najčešća je dijagnosticirana onkološka bolest (isključujući nemelanomske karcinome kože) i vodeći uzrok smrti povezane s rakom u svijetu. Rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) čini približno 15 % svih slučajeva raka pluća [1] te predstavlja najagresivniji histološki podtip raka pluća, karakteriziran brzim rastom tumora, ranim metastaziranjem i lošom prognozom.

Rak pluća malih stanica se često dijagnosticira u uznapredovalom stadiju [2], što odražava brzu proliferaciju tumora i rano širenje bolesti u udaljene organe. Većina bolesnika ima bolest proširenog stadija (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), koja se definira kao širenje bolesti izvan istostrane polovice prsnog koša (ipsilateralnog hemitoraksa).

Pri postavljanju dijagnoze često su prisutne udaljene metastaze, najčešće u mozgu, jetri, nadbubrežnim žlijezdama, kostima i koštanoj srži [3,4].

Ciljanu populaciju bolesnika za ovu Zajedničku kliničku procjenu (engl. Joint clinical assessment, JCA) čine odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom.

Lijek koji je predmet procjene u navedenoj indikaciji jest lurbinectedin, selektivni inhibitor nekoliko onkogenih procesa transkripcije s izravnim djelovanjem na tumorsko mikrookruženje.

U tablici 1. prikazana su osnovna svojstva lijeka koji je predmet procjene.

Tablica 1: Osnovna svojstva lijeka

Zaštićeni naziv lijeka	Zepzelca
Djelatna tvar	Lurbinectedin
Farmaceutski oblik	Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Konačna terapijska indikacija	Lurbinectedin, u kombinaciji s atezolizumabom, indiciran je za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom
Anatomska terapijsko kemijska klasifikacija (ATK oznaka)	L01XX69

1.2. Opseg procjene

U Tablici 2. prikazan je opseg procjene i dostavljeni podaci za svaki PICO u okviru zajedničke kliničke procjene lubrinektedina. Tablica 3. i Tablica 4. prikazuju ishode i analize podskupina koje su zatražene u skladu s definiranim opsegom procjene.

Tablica 2. Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima

Populacija Intervencija PICO broj	Tehnologija usporedbe	Podaci dostavljeni (da/ne)	Razlog zbog kojeg je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju izostavio podatke	Podaci uključeni u izvješće Zajedničke kliničke procjene (da/ne)
Populacija 1 (cjelokupna navedena indikacija)				
Odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom				
Intervencija: Lurbinektedin u kombinaciji s atezolizumabom^a				
PICO 1	atezolizumab (monoterapija) ^a	Da	Nije primjenjivo	Da
a: Prethodno liječenje: indukcijska terapija prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom				

Tablica 3. Opseg procjene – tablica ishoda

Ishod	Napomena
Zatražena je procjena relativnog učinka za sljedeće ishode:	
Ishodi povezani sa sigurnošću u skladu sa Smjernicama o ishodima za Zajedničke kliničke procjene	-
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)	-
Simptomi bolesti	Poželjno mjereni validiranim instrumentom.
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, opća (engl. Health-related quality of life (HrQoL), generic)	Mjerena validiranim općim upitnikom, poželjno primjenom upitnika SF-36.
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest (engl. Health-related quality of life (HrQoL), disease-specific)	Mjerena validiranim upitnikom specifičnim za bolest, poželjno primjenom upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Zdravstveni status	Poželjno mjereno primjenom upitnika EQ-5D.
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS)	-
Preživljenje bez progresije bolesti 2 (engl. progression-free survival, PFS)	Definirano kao vrijeme od randomizacije do druge objektivne progresije bolesti ili smrti od bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prije.
Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, OR)	-
Stopa potpunog odgovora na liječenje (engl. complete response rate)	-
Trajanje odgovora (engl. duration of response)	-
Štetni događaji povezani s imunološkim odgovorom	-

Tablica 4. Opseg procjene - analiza podskupina

Napomena Subjektu koji razvija zdravstvenu tehnologiju	Rezultati sljedećih specifičnih analiza podskupina trebaju biti prikazani za sve usporedbe za koje su relevantni podaci dostupni, ukoliko već nisu uključeni u analize podskupina prikazane u dokumentaciji podnesenoj od strane Subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju (vidjeti „Smjernice koordinacijske skupine za procjenu zdravstvenih tehnologija za ispunjavanje predloška za proizvođače za zajedničke kliničke procjene lijekova (engl. HTA CG Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products) za dodatne pojedinosti o zahtjevima)
Varijabla	Napomena
Profilaktičko kranijalno zračenje (engl. prophylactic cranial irradiation, PCI)	Primijenjeno profilaktičko kranijalno zračenje u odnosu na izostanak profilaktičkog kranijalnog zračenja
Metastaze u mozgu	Da u odnosu na ne
Prisutnost mjerljive bolesti (djelomični odgovor, stabilna bolest) u odnosu na odsutnost mjerljive bolesti (potpuni odgovor)	-

Opsegom procjene definirana je jedna populacija i jedno istraživačko pitanje (Tablica 2), koji obuhvaćaju cijelokupnu navedenu indikaciju: terapiju održavanja u odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom.

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je rezultate za PICO 1 koji se temelje na randomiziranom kontroliranom ispitivanju (engl. randomized controlled trial, RCT), odnosno studiji IMforte [5-11].

Kliničko ispitivanje IMforte je otvoreno randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem se uspoređuju kombinacija lurbinektedina i atezolizumaba s atezolizumabom kao monoterapijom u terapiji održavanja kod odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). Ispitivanje se sastojalo od nerandomizirane faze indukcijskog liječenja atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom te randomizirane faze terapije održavanja. Bolesnici s trajnim odgovorom na liječenje ili stabilnom bolešću nakon završetka četiri ciklusa indukcijskog liječenja bili su pogodni za sudjelovanje u randomiziranoj fazi terapije održavanja. Primarni ishodi kliničkog ispitivanja bili su preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS), procijenjeno od strane neovisne ustanove za procjenu (engl. Independent Review Facility, IRF) i ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS). Liječenje atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom u indukcijskoj fazi kao i liječenje atezolizumabom u fazi terapije održavanja provedeno je prema režimu navedenom u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC) za atezolizumab [12].

Demografska obilježja i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su uglavnom podjednake među skupinama liječenja. Međutim, postojale su određene razlike u raspodjeli bolesnika mlađih od 65 godina i onih u dobi od 65 godina i više u trenutku randomizacije, kao i u pogledu stadija primarnog tumora te prisutnosti udaljenih metastaza pri uključivanju u ispitivanje. U intervencijsku skupinu randomizirano je više bolesnika mlađih od 65 godina nego u kontrolnu skupinu, dok je u intervencijskoj skupini bilo manje bolesnika s primarnim tumorom stadija T4 ili udaljenim metastazama stadija M1C.

1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka

Bolesnicima/neformalnim pružateljima skrbi i kliničkim stručnjacima pružena je prilika dostavljanja mišljenja o opsegu procjene te o revidiranoj inačici izvješća Zajedničke kliničke procjene i sažetka izvješća u skladu s člankom 8. (6), drugi stavak, i člankom 11. (4) Uredbe (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija (HTAR).

Njihov doprinos uzet je u obzir od strane Podskupine za Zajedničke kliničke procjene pri izradi završne verzije opsega procjene te revidiranog nacrtu izvješća i sažetka izvješća Zajedničke kliničke procjene. Podskupina za Zajedničke kliničke procjene razmotrila je zaprimljena mišljenja na svojim sastancima održanima 5. rujna 2025. i 3. lipnja 2026.

Doprinos bolesnika / neformalnih pružatelja skrbi i kliničkih stručnjaka dostupni su u Prilogu A originalnog izvješća Zajedničke kliničke procjene.

Tijekom svojeg sudjelovanja stručnjaci su iznijeli mišljenje o populaciji bolesnika i mogućnostima liječenja. Osim toga, zaprimljena mišljenja stručnjaka omogućila su procjeniteljima bolje razumijevanje konteksta bolesti.

U tablici 5. navedene su informacije o stručnjacima koji su sudjelovali u procjeni.

Tablica 5: Informacije o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima

	Ime stručnjaka (osim za bolesnike) / naziv stručnog društva ili afilijacija	Način i vrijeme sudjelovanja
Bolesnik / neformalni pružatelj skrbi	Jedan neformalni pružatelj skrbi Član i volonter sljedećih organizacija: • Nizozemska udruga za rak pluća (engl. Longkanker Nederland) • Europska udruga za rak pluća (engl. Lung Cancer Europe) • Europska udruga oboljelih od raka (engl. Cancer Patients Europe)	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene
Klinički stručnjak	Amina Taleb Bahmed • Američko društvo za kliničku onkologiju (engl. American Society of Clinical Oncology, ASCO) • Europsko društvo za internističku onkologiju (engl. European Society for Medical Oncology, ESMO) • Francuska skupina za gastrointestinalnu onkologiju (engl. French Group GI Oncology, FFCD)	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene

1.4. Rezultati

Za kliničko ispitivanje IMforte dostupna su dva presjeka podataka, od 29. srpnja 2024. i 12. veljače 2025., koji se odnose na cjelokupnu navedenu terapijsku indikaciju. Drugi presjek podataka, koji je ujedno i posljednji unaprijed definirani presjek, predstavlja glavni izvor podataka za izvješće Zajedničke kliničke procjene. Budući da obuhvaća dulje razdoblje praćenja, a time i zrelije podatke, ovaj je presjek najrelevantniji za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. health technology assessment, HTA). Procjena ishoda povezanih s tumorom koju je provodilo Neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. Independent Review Facility, IRF) prekinuta je nakon prvog presjeka podataka; stoga su za drugi presjek podataka dostupni samo podaci o preživljenju bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), stopi objektivnog odgovora na liječenje (eng. objective response rate, ORR), stopi potpunog odgovora na liječenje (engl. complete response rate, CR) te trajanju odgovora na liječenje (engl. duration of response, DOR) koje je procijenio ispitivač.

Rizik od pristranosti (RoB, engl. risk of bias) procijenjen je kao nizak za ukupno preživljenje (OS, engl. overall survival) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS, engl. progression-free survival). Za ishode stopa ukupnog odgovora na liječenje (ORR, engl. overall response rate), stopa potpunog odgovora na liječenje (engl. complete response rate), trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response, DOR), za sve ishode koje su prijavili bolesnici (engl. patient-reported outcomes, PRO), te za sve ishode povezane sa sigurnošću (engl. safety outcomes), rizik od pristranosti (RoB, engl. risk of bias) procijenjen je kao visok.

Pregled ishoda

Pregled ishoda obuhvaćenih opsegom procjene, za koje su bili dostupni podaci u uključenom kliničkom ispitivanju, prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6: Matrica ishoda u uključenom kliničkom ispitivanju za populaciju 1 (odrasli bolesnici s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) čija bolest nije napredovala nakon indukcijske terapije prve linije atezolizumabom, karboplatinom i etopozidom - PICO 1- randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. randomized controlled trial, RCT): lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na atezolizumab

Ishodi definirani u PICO-u (zatraženi)	Ishod prikazan u kliničkom ispitivanju IMforte (da/ne)	Rezultati uključeni u izvješće Zajedničke kliničke procjene (da/ne)
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)	da	da
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS)	da	da
Preživljenje bez progresije bolesti 2	ne ^a	ne ^a

(engl. progression-free survival 2, PFS2):		
Stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR)	da	da
Stopa potpunog odgovora na liječenje (engl. complete response rate, CR)	da	da
Trajanje odgovora na liječenje (engl. duration of response, DOR)	da	da
Simptomi bolesti	da ^b	da ^b
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, opća (engl. Health-related quality of life, generic)	ne ^a	ne ^a
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest (engl. Health-related quality of life, disease- specific) (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	da	da
Zdravstveni status (EQ-5D-5L)	da	da
Ishodi povezani sa sigurnošću		
Bilo koji štetni događaj (engl. any adverse event, AE)	da	da
Ozbiljni štetni događaj (engl. serious AE)	da	da
Teški štetni događaji (engl. severe adverse events) (stupanj ≥ 3 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE))	da	da
Smrt povezana sa štetnim događajem (engl. death related to adverse event) (stupanj 5 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE))	da	da
Prekid liječenja zbog štetnog događaja	da	da
Privremeni prekid liječenja zbog štetnog događaja	da	da
Štetni događaji povezani s imunološkim odgovorom	da	ne ^c
Verzija Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje za ishode prijavljene od strane bolesnika (engl. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE)	da	da
a: Ishod nije zabilježen u ispitivanju IMforte b: U kliničkom ispitivanju nije korišten poseban upitnik za procjenu simptoma bolesti. Međutim, podaci o pojedinim simptomima bolesti mogli su se dobiti iz odgovarajućih ljestvica upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13, koji su korišteni za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem specifične za bolest		

c: Rezultati nisu uključeni u izvješće Zajedničke kliničke procjene zbog metodoloških nedostataka i neodgovarajućih metoda analize vidjeti originalni dokument izvješća)

AE: štetni događaj (engl. adverse event); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); EORTC QLQ-C30: Osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka za procjenu kvalitete života (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30); EORTC QLQ-LC13: Modul 13 Upitnika za procjenu kvalitete života za rak pluća Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); Europski upitnik o kvaliteti života u pet dimenzija s pet razina odgovora (engl. EQ-5D-5L); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); ES-SCLC: rak pluća malih stanica proširenog stadija; OS: ukupno preživljenje (engl. overall survival); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); PRO-CTCAE: Verzija Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje za ishode prijavljene od strane bolesnika (engl. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Rezultati relativne učinkovitosti i sigurnosti

Rezultati relativne učinkovitosti za posljednji unaprijed definirani datum presjeka podataka (datum presjeka kliničkih podataka: 12. veljače 2025.) iz kliničkog ispitivanja IMforte prikazani su u tablicama 7–9.

Rezultati relativne sigurnosti za posljednji unaprijed definirani datum presjeka podataka (datum presjeka kliničkih podataka: 12. veljače 2025.) iz kliničkog ispitivanja IMforte prikazani su u Tablici 10.

Pri tumačenju rezultata za posljednji unaprijed definirani presjek podataka potrebno je uzeti u obzir sljedeće opće nesigurnosti:

- Populacija bolesnika u kliničkom ispitivanju IMforte ne obuhvaća cjelokupnu populaciju obuhvaćenu navedenom indikacijom. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s vrijednošću ≥ 2 na ljestvici općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) – ECOG PS ≥ 2 , kao i bolesnici s metastazama u središnjem živčanom sustavu (engl. central nervous system, CNS) na početku ispitivanja.
- U skladu s unaprijed definiranom strategijom sekvencijalnog testiranja za kliničko ispitivanje IMforte, za posljednji unaprijed definirani presjek podataka nije provedeno formalno testiranje hipoteza ni za jedan od ishoda. Stoga su sve navedene p vrijednosti nominalne, ne predstavljaju rezultate unaprijed definiranog testiranja hipoteza i nisu prilagođene za višestruko testiranje, što ograničava njihovu interpretaciju. Međutim, statistička značajnost rezultata za posljednji unaprijed definirani presjek podataka (datum presjeka kliničkih podataka: 12. veljače 2025.), na temelju nominalne razine alfa od 5 %, navedena je u izvješću Zajedničke kliničke procjene.

Tablica 7: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) – izravna usporedba: lurbinektedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab			
Ishod	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/N ^{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika ^e [95% CI] ^f p-vrijednost ^f	Testiranje hipoteze
Datum presjeka podataka: 12. veljače 2025.								
Ukupno preživljenje	242/83	13.90 [12.26; 16.13] 159 (65.7)	241/72	11.14 [10.12; 13.01] 169 (70.1)	0.81 [0.65; 1.01] 0.0605	1: NO - 2: NP- 3: NC	2.76 [0.48; 5.32] 0.0269	1: NO - 2: NP - 3: NC
Preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni istraživača	242/38	5.55 [4.50; 6.77] 204 (84.3)	241/24	2.73 [2.53; 2.83] 217 (90.0)	0.56 [0.46; 0.69] <0.0001	1: NO- 2: NP- 3: NC	2.83 [1.76; 4.12] <0.0001	1: NO - 2: NP - 3: NC
Preživljenje bez progresije bolesti 2			Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni ^g					
Trajanje odgovora prema procjeni istraživača	41 ^h /14	6.41 [4.37; 13.18] 27 (65.9)	28 ^h /13	11.93 [8.38; NE] 15 (53.6)	1.34 [0.67; 2.69] 0.4135	1: NO - 2: NP- 3: NC	-5.52 [-12.55; 1.35] NE	1: NO - 2:NP - 3: NC
Simptomi bolesti			Simptomi uključeni u upitnike EORTC QLQ-C30 i -LC13 ⁱ					
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, opća			Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni ^g					
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest: EORTC QLQ-C30 (vrijeme do potvrđenog klinički značajnog pogoršanja ^j)								
Opće zdravstveno stanje	242/143 ^k	9.101 [6.965; NE] 99(40.9)	241/167 ^k	17.413 [11.565; NE] 74 (30.7)	1.263 [0.922; 1.731] 0.1455	1: NO - 2: P- 3: NC	-8.312 [-9.626; 3.614]; NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Tjelesno Funkcioniranje	242/160 ^k	15.934 [9.101; NE] 82 (33.9)	241/190 ^k	NE [NE; NE] 51 (21.2)	1.583 [1.106; 2.264] 0.0113	1: NO - 2: P- 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab			
Ishod	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n(%)	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n(%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika ^e [95% CI] ^f p-vrijednost ^f	Testiranje hipoteze
Funkcioniranje u svakodnevnim ulogama	242/139 ^k	8.575 [5.684; 13.010] 103 (42.6)	241/170 ^k	NE [9.002; NE] 71 (29.5)	1.406 [1.032; 1.915] 0.0300	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Emocionalno funkcioniranje	242/172 ^k	NE [13.207; NE] 70 (28.9)	241/190 ^k	NE [NE; NE] 51 (21.2)	1.251 [0.867; 1.807] 0.2303	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Kognitivno funkcioniranje	242/172 ^k	NE [13.207; NE] 70 (28.9)	241/173 ^k	NE [12.320; NE] 68 (28.2)	0.847 [0.601; 1.194] 0.3419	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Socijalno funkcioniranje	242/164 ^k	NE [13.240; NE] 78 (32.2)	241/171 ^k	NE [12.320; NE] 70 (29.0)	0.989 [0.711; 1.375] 0.9482	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Umor	242/128 ^k	6.275 [3.975; 11.006] 114 (47.1)	241/148 ^k	8.444 [5.421; NE] 93 (38.6)	1.156 [0.870; 1.535] 0.3178	1: NO - 2: NP - 3: NC	-2.168 [-6.604; 3.943] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Mučnina i povraćanje	242/174 ^k	NE [17.084; NE] 68 (28.1)	241/199 ^k	NE [NE; NE] 42 (17.4)	1.641 [1.109; 2.427] 0.0124	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol	242/145 ^k	10.480 [6.275; 15.869] 97 (40.1)	241/164 ^k	14.423 [8.772; NE] 77 (32.0)	1.190 [0.876; 1.615] 0.2649	1: NO - 2: NP - 3: NC	-3.943 [-7.524; 3.975] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Otežano disanje	242/167 ^k	18.136 [15.934; NE] 75 (31.0)	241/189 ^k	NE [NE; NE] 52 (21.6)	1.359 [0.945; 1.957] 0.0971	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Nesanica	242/190 ^k	NE [NE; NE] 52 (21.5)	241/185 ^k	NE [16.131; NE] 56 (23.2)	0.75 [0.515; 1.112] 0.1552	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab				
Ishod	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/N ^{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika ^e [95% CI] ^f p-vrijednost ^f	Testiranje hipoteze	
Gubitak apetita	242/160 ^k	18.464 [10.480; NE] 82 (33.9)	241/181 ^k	NE [NE; NE] 60 (24.9)	1.275 [0.905; 1.797] 0.1632	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Zatvor	242/204 ^k	NE [NE; NE] 38 (15.7)	241/208 ^k	NE [NE; NE] 33 (13.7)	0.955 [0.593; 1.536] 0.8483	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Proljev	242/224 ^k	NE [NE; NE] 18 (7.4)	241/223 ^k	NE [NE; NE] 18 (7.5)	0.829 [0.427; 1.609] 0.5792	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Financijske poteškoće	242/194 ^k	NE [NE; NE] 48 (19.8)	241/192 ^k	NE [NE; NE] 49 (20.3)	0.807 [0.538; 1.211] 0.2989	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Kvalieta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest: EORTC QLQ-LC13 (vijeme do potvrđenog klinički značajnog pogoršanja¹)									
Otežano disanje	242/136 ^k	7.655 [4.830; 14.390] 106 (43.8)	241/162 ^k	NE [5.651; NE] 79 (32.8)	1.224 [0.904; 1.657] 0.1914	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1:NO- 2:NP- 3:NC	
Kašalj	242/186 ^k	NE [19.614; NE] 56 (23.1)	241/191 ^k	NE [NE; NE] 50 (20.7)	0.959 [0.650; 1.413] 0.8310	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1:NO- 2:NP- 3:NC	
Iskašljavanje krvi (hemoptiza)	242/236 ^k	NE [NE; NE] 6 (2.5)	241/238 ^k	NE [NE; NE] 3 (1.2)	1.901 [0.465; 7.780] 0.3641	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1:NO- 2:NP- 3:NC	
Bol u ustima	242/225 ^k	NE [NE; NE] 17 (7.0)	241/225 ^k	NE [NE; NE] 16 (6.6)	0.891 [0.447; 1.774] 0.7417	1: NO - 2: NP - 3:NC	NE [NE; NE] NE	1:NO- 2:NP- 3:NC	

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab				
Ishod	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/N ^{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika ^e [95% CI] ^f p-vrijednost ^f	Testiranje hipoteze	
Otežano gutanje	242/223 ^k	NE [NE; NE] 19 (7.9)	241/221 ^k	NE [NE; NE] 20 (8.3)	0.788 [0.417; 1.489] 0.4621	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Periferna neuropatija	242/193 ^k	NE [NE; NE] 49 (20.2)	241/208 ^k	NE [NE; NE] 33 (13.7)	1.161 [0.741; 1.820] 0.5140	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Gubitak kose	242/225 ^k	NE [NE; NE] 17 (7.0)	241/215 ^k	NE [NE; NE] 26 (10.8)	0.547 [0.294; 1.020] 0.0544	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Bol u prsima	242/198 ^k	NE [18.136; NE] 44 (18.2)	241/206 ^k	NE [NE; NE] 35 (14.5)	0.980 [0.621; 1.544] 0.9293	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Bol u ruci ili ramenu	242/179 ^k	NE [17.708; NE] 63 (26.0)	241/200 ^k	NE [NE; NE] 41 (17.0)	1.245 [0.831; 1.865] 0.2882	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	
Bol u drugim dijelovima tijela	242/187 ^k	NE [NE; NE] 55 (22.7)	241/193 ^k	NE [NE; NE] 48 (19.9)	1.045 [0.702; 1.554] 0.8287	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC	

Vremenska točka	Lurbinectedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinectedin + atezolizumab vs. atezolizumab			
Ishod	N/N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N/N ^{cen}	Medijan vremena do događaja (u mjesecima) ^a [95% CI] ^b Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^c p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	Apsolutna razlika ^e [95% CI] ^f p-vrijednost ^f	Testiranje hipoteze
Bol/nelagoda ^l	242/213 ^k	NE [NE; NE] 29 (12.0)	237/213 ^k	NE [NE; NE] 24 (10.1)	0.948 [0.539; 1.667] 0.8526	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Samostalna briga o sebi ^l	242/226 ^k	NE [15.737; NE] 16 (6.6)	237/214 ^k	NE [12.517; NE] 23 (9.7)	0.524 [0.265; 1.033] 0.0580	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
Uobičajene Aktivnosti ^l	242/214 ^k	NE [15.737; NE] 28 (11.6)	237/209 ^k	NE [11.565; NE] 28 (11.8)	0.877 [0.509; 1.512] 0.6377	1: NO - 2: NP - 3: NC	NE [NE; NE] NE	1: NO - 2: NP - 3: NC
VAS rezultat ^m	242/138 ^k	6.899 [4.107; 13.832] 104 (43.0)	237/138 ^k	5.947 [4.928; 9.331] 99 (41.8)	0.981 [0.738; 1.305] 0.8975	1: NO - 2: NP - 3: NC	0.953 [-3.253; 8.016] 0.8080	1: NO - 2: NP - 3: NC
Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteze”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NS = nije statistički značajno, NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NP = nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju, NC = bez kontrole								
a: Sažeti podaci o trajanju (medijan) procjene su prema Kaplan-Meierovoj metodi. b: 95 %-tni intervali pouzdanosti (eng. Confidence interval, CI) za medijan izračunati su primjenom metode Brookmeyera i Crowleyja. c: Omjeri hazarda procijenjeni su primjenom stratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda. Stratifikacijski čimbenici bili su ECOG PS pri randomizaciji (0 u odnosu na 1), LDH pri randomizaciji (≤ GGN u odnosu na > GGN) prema lokalnom laboratorijskom testu, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodna primjena PCI-ja (da u odnosu na ne) d: p-vrijednost na temelju na log-rank testa e: Apsolutna razlika medijana vremena do događaja. f: Analiza kvantilnom regresijom. g: Ishod nije zabilježen u kliničkom ispitivanju IMforte. h: Analiza je provedena u maloj, nerandomiziranoj podskupini bolesnika s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja koji su postigli potvrđeni objektivni odgovor i: U kliničkom ispitivanju nije korišten poseban upitnik za procjenu simptoma bolesti. Međutim, podaci o pojedinim simptomima bolesti mogli su se dobiti iz odgovarajućih ljestvica upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13, koji su korišteni za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem specifične za bolest								

j: Promjena rezultata ≥ 10 bodova.

k: Cenzurirani bolesnici uključuju bolesnike bez procjene na početku ispitivanja ili nakon početka ispitivanja; ti su bolesnici cenzurirani na datum randomizacije (za detalje o broju bolesnika s procjenom na početku ispitivanja vidjeti originalni dokument izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni)

l: Promjena rezultata $\geq 0,6$ bodova

m: Promjena rezultata ≥ 15 bodova

CI: interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*); DOR: trajanje odgovora na liječenje (*engl. duration of response*); ECOG PS: ljestvica općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (*engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*); EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (*engl. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*); HR: omjer hazarda (*engl. hazard ratio*); LDH: laktat dehidrogenaza (*engl. lactate dehydrogenase*); N: broj bolesnika uključenih u analizu (*engl. number of patients in the analysis*); N^{Cen}: broj cenzuriranih bolesnika (*engl. number of censored patients*); NE: nije moguće procijeniti (*engl. not estimable*); PCI: profilaktičko kranijalno zračenje (*engl. prophylactic cranial irradiation*); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (*engl. progression-free survival*); PRO: ishodi koje su prijavili bolesnici (*engl. patient-reported outcomes*); QLQ-C30: Upitnik o kvaliteti života – osnovni modul (*engl. Quality-of-Life Questionnaire Core 30*); QLQ-LC13: Upitnik o kvaliteti života – modul za rak pluća, verzija 13 (*engl. Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13*); ULN: gornja granica normale (*engl. upper limit of normal*); VAS: vizualno-analogna ljestvica (*engl. visual analogue scale*)

Tablica 8: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom

Vremenska točka	Lurbinectedin + Atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinectedin + atezolizumab vs. atezolizumab			
Ishod	N ^a	Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N ^a	Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	RR [95% CI] ^{b,c} p vrijednost ^d	Testiranje hipoteze	RD [95% CI] ^{b,c} p-vrijednost ^d	Testiranje hipoteze
Datum presjeka podataka: 12. veljače 2025.								
Objektivna stopa odgovora na liječenje prema procjeni istraživača	205	41 (20.0)	205	28 (13.7)	1.42 [0.91; 2.20] 0.1197	1: NO - 2: NP - 3: NC	5.93 [-1.54; 13.40] 0.1124	1: NO - 2: NP - 3: NC
Stopa potpunog odgovora na liječenje prema procjeni istraživača	205	2 (1.0)	205	2 (1.0)	1.03 [0.15; 7.01] 0.9764	1: NO - 2: NP -3: NC	0.03 [-1.92; 1.98] 0.9761	1: NO - 2: NP -3: NC
Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteze”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NS = nije statistički značajno, NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NP = nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju, NC = bez kontrole								
a: Uključujući samo bolesnike koji su imali mjerljivu bolest pri randomizaciji u fazu održavanja. b: Procjene su dobivene primjenom Mantel-Haenszelove metode na temelju kontingencijske tablice 2 × 2, uz stratifikacijske čimbenike: ECOG PS pri randomizaciji (0 u odnosu na 1), LDH pri randomizaciji (≤ GGN u odnosu na > GGN) prema nalazu lokalnog laboratorija, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodna primjena profilaktičkog kranijalnog zračenja (da u odnosu na ne). c: 95 %-tni intervali pouzdanosti izračunati su primjenom Waldove metode (normalna aproksimacija binomne distribucije) uz korekciju kontinuiteta d: p-vrijednosti izračunate su primjenom stratificiranog Mantel-Haenszelova testa. Stratifikacijski čimbenici bili su ECOG PS pri randomizaciji (0 u odnosu na 1), LDH pri randomizaciji (≤ GGN u odnosu na > GGN) prema nalazu lokalnog laboratorija, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodna primjena PCI-ja (da u odnosu na ne)								
CI: interval pouzdanosti (<i>engl. confidence interval</i>); ECOG PS: ljestvica općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (<i>engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>); LDH: laktat dehidrogenaza (<i>engl. lactate dehydrogenase</i>); N: broj bolesnika uključenih u analizu (<i>engl. number of patients in the analysis</i>); ORR: objektivna stopa odgovora na liječenje (<i>engl. objective response rate</i>); PCI: profilaktičko kranijalno zračenje (<i>engl. prophylactic cranial irradiation</i>); RD: razlika rizika (<i>engl. risk difference</i>); RR: relativni rizik (<i>engl. relative risk</i>); ULN: gornja granica normale (<i>engl. upper limit of normal</i>)								

Tablica 9: Rezultati relativne učinkovitosti (promjena u odnosu na početnu vrijednost) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom

Vremenska točka	Lurbinectedin + atezolizumab			Atezolizumab			Lurbinectedin + atezolizumab vs. atezolizumab	
Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, Srednja vrijednost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	Razlika srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata [95 % CI] ^b p-vrijednost ^b	Testiranje hipoteze
[95 % CI] ^a								
Datum presjeka podataka: 12. veljače 2025.								
6. ciklus, 1. dan								
EORTC QLQ-C30								
Opće zdravstveno stanje/QoL ^c	227	68.75 (17.41)	-2.05 [-4.54; 0.44]	221	67.79 (18.70)	-2.19 [-5.58; 1.18]	0.14 [-4.05; 4.35] 0.9446	1: NO - 2: NP - 3: NC
Tjelesno funkcioniranje ^c	227	78.84 (17.27)	-2.56 [-5.08; -0.04]	222	75.55 (20.02)	1.61 [-1.73; 4.97]	-4.18 [-8.38; 0.01] 0.0510	1: NO - 2: NP - 3: NC
Funkcioniranje u svakodnevnim ulogama ^c	227	81.27 (23.68)	-2.68 [-5.75; -0.38]	222	79.05 (26.34)	0.38 [-3.82; 4.59]	-3.07 [-8.28; 2.14] 0.2469	1: NO - 2: NP - 3: NC
Emocionalno funkcioniranje ^c	227	82.86 (18.38)	0.21 [-2.18; 2.62]	221	80.24 (20.36)	0.52 [-2.73; 3.78]	-0.30 [-4.35; 3.74] 0.8822	1: NO - 2: NP - 3: NC
Kognitivno funkcioniranje ^c	227	88.54 (16.32)	-1.45 [-3.92; 1.01]	221	87.70 (17.21)	-2.53 [-5.89; 0.81]	1.08 [-3.08; 5.24] 0.6088	1: NO - 2: NP - 3: NC
Socijalno funkcioniranje ^c	227	82.74 (22.65)	-1.00 [-3.92; 1.92]	221	81.44 (22.30)	-3.43 [-7.36; 0.50]	2.43 [-2.46; 7.33] 0.3296	1: NO - 2: NP - 3: NC
Umor ^d	227	29.71 (20.82)	-0.20 [-3.12; 2.71]	222	28.20 (20.44)	-0.25 [-4.20; 3.68]	0.05 [-4.85; 4.96] 0.9813	1: NO - 2: NP - 3: NC
Mučnina i povraćanje ^d	227	6.31 (14.34)	2.76 [0.38; 5.14]	221	4.60 (10.78)	-0.30 [-3.64; 3.03]	3.07 [-1.03; 7.17] 0.1418	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol ^d	227	14.68 (19.82)	2.52 [-0.43; 5.48]	222	16.81 (21.91)	4.01 [-0.10; 8.12]	-1.48 [-6.55; 3.58] 0.5641	1: NO - 2: NP - 3: NC
Otežano disanje ^d	227	21.87 (25.59)	2.72 [-0.66; 6.11]	221	24.73 (28.09)	-2.68 [-7.31; 1.94]	5.40 [-0.32; 11.14] 0.0646	1: NO - 2: NP - 3: NC

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab			Atezolizumab			Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab	
Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, Srednja vrijednost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijednost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	Razlika srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata [95 % CI] ^b p-vrijednost ^b	Testiranje hipoteze
Nesanica ^d	227	20.26 (26.98)	-3.62 [-6.73; -0.52]	222	19.06 (25.00)	-1.37 [-5.61; 2.87]	-2.25 [-7.51; 3.00] 0.3989	1: NO - 2: NP - 3: NC
Gubitak apetita ^d	227	15.41 (25.12)	0.85 [-2.97; 4.69]	222	13.21 (23.20)	-1.94 [-7.30; 3.41]	2.80 [-3.78; 9.39] 0.4032	1: NO - 2: NP - 3: NC
Zatvor ^d	227	17.18 (26.11)	-5.25 [-8.02; -2.48]	221	14.02 (22.90)	-4.13 [-7.87; -0.38]	-1.12 [-5.78; 3.53] 0.6356	1: NO - 2: NP - 3: NC
Proljev ^d	227	6.60 (14.38)	-1.05 [-3.62; 0.99]	221	4.37 (14.06)	-0.80 [-3.62; 2.00]	-0.24 [-3.72; 3.23] 0.8903	1: NO - 2: NP - 3: NC
Financijske poteškoće ^d	227	15.85 (23.10)	3.61 [0.38; 6.85]	221	16.74 (24.12)	1.83 [-2.47; 6.14]	1.78 [-3.60; 7.17] 0.5153	1: NO - 2: NP - 3: NC
EORTC QLQ-LC13								
Otežano disanje ^d	228	20.46 (19.20)	2.89 [0.52; 5.27]	215	21.83 (18.66)	1.68 [-1.56; 4.94]	1.21 [-2.81; 5.23] 0.5545	1: NO - 2: NP - 3: NC
Kašalj ^d	228	23.97 (22.56)	-2.81 [-6.27; 0.63]	214	28.03 (24.87)	-2.69 [-7.43; 2.04]	-0.12 [-5.98; 5.73] 0.9664	1: NO - 2: NP - 3: NC
Iskašljavanje krvi ^d (hemoptiza)	228	0.29 (3.11)	0.98 [-0.11; 2.07]	215	0.77 (5.97)	0.44 [-1.13; 2.03]	0.53 [-1.39; 2.45] 0.5863	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol u ustima ^d	228	4.82 (14.03)	0.05 [-2.21; 2.32]	215	4.80 (13.77)	2.07 [-1.12; 5.27]	-2.02 [-5.94; 1.90] 0.3110	1: NO - 2: NP - 3: NC
Otežano gutanje ^d	228	3.80 (12.32)	-0.79 [-2.52; 0.94]	215	4.65 (12.01)	-0.46 [-2.94; 2.00]	-0.32 [-3.34; 2.69] 0.8312	1: NO - 2: NP - 3: NC
Periferna neuropatija ^d	228	11.25 (19.41)	1.04 [-2.20; 4.29]	215	10.07 (18.97)	1.06 [-3.31; 5.44]	-0.01 [-5.47; 5.43] 0.9947	1: NO - 2: NP - 3: NC
Gubitak kose ^d	228	41.22 (40.38)	-34.18 [-37.22; -31.15]	215	41.08 (38.69)	-33.38 [-37.64; -29.12]	-0.80 [-6.03; 4.42] 0.7628	1: NO - 2: NP - 3: NC

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab				Atezolizumab		Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab	
Ishod	N ^a	Početne vrijednosti, Srednja vrijednost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	N ^a	Početne vrijednosti, srednja vrijenost (SD)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [95 % CI] ^a	Razlika srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata [95 % CI] ^b p-vrijednost ^b	Testiranje hipoteze
Bol u prsima ^d	228	10.08 (18.25)	0.62 [-2.20; 3.45]	215	10.54 (17.42)	1.06 [-2.89; 5.03]	-0.44 [-5.31; 4.42] 0.8578	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol u ruci ili ramenu ^d	228	11.54 (21.40)	2.90 [-0.86; 6.67]	215	12.24 (22.78)	4.16 [-0.92; 9.26]	- 1.26 [-7.60; 5.06] 0.6941	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol u drugim dijelovima tijela ^d	228	15.93 (23.91)	-1.42 [-4.90; 2.05]	215	16.43 (23.43)	1.88 [-2.96; 6.73]	-3.31 [-9.28; 2.65] 0.2756	1: NO - 2: NP - 3: NC
EQ-5D-5L								
Anksioznost/ Depresija ^d	228	1.50 (0.70)	0.01 [-0.09; 0.12]	214	1.57 (0.73)	-0.04 [-0.18; 0.11]	0.05 [-0.13; 0.23] 0.6082	1: NO - 2: NP - 3: NC
Pokretljivost ^d	228	1.53 (0.75)	0.08 [-0.04; 0.20]	214	1.57 (0.85)	0.12 [-0.04; 0.29]	-0.04 [-0.25; 0.16] 0.6913	1: NO - 2: NP - 3: NC
Bol/nelagoda ^d	228	1.58 (0.74)	0.10 [-0.02; 0.21]	214	1.65 (0.80)	0.11 [-0.04; 0.27]	-0.02 [-0.21; 0.18] 0.8704	1: NO - 2: NP - 3: NC
Samostalna Briga o sebi ^d	228	1.17 (0.45)	0.05 [-0.02; 0.12]	214	1.19 (0.63)	0.03 [-0.07; 0.13]	0.02 [-0.10; 0.14] 0.7705	1: NO - 2: NP - 3: NC
Uobičajene Aktivnosti ^d	228	1.48 (0.79)	0.14 [0.02; 0.25]	214	1.54 (0.85)	0.14 [-0.01; 0.30]	0.00 [-0.20; 0.19] 0.9603	1: NO - 2: NP - 3: NC
VAS skala ^c	228	73.79 (16.66)	-5.22 [-7.63; -2.81]	214	74.46 (15.53)	-4.39 [-7.57; -1.21]	-0.83 [-4.82; 3.16] 0.6825	1: NO - 2: NP - 3: NC

Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteze”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NS = nije statistički značajno, NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NP = nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju, NC = bez kontrole
a: Promjena u odnosu na početnu vrijednost procijenjena je primjenom mješovitog modela za ponovljena mjerenja (engl. mixed model for repeated measures, MMRM). Model je uključivao terapijsku skupinu i broj ciklusa kao kategorijske prediktore, njihovu međusobnu interakciju te početnu vrijednost kao kovarijatu. Za modeliranje korelacije između ponovljenih mjerenja unutar istog bolesnika korištena je nestrukturirana kovarijancijska matrica, a stupnjevi slobode procijenjeni su primjenom Kenward-Rogerove metode. b: Razlike srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata (engl. least-squares mean differences, LSMD) između terapijskih skupina dobivene su iz rezultata modela za 6. ciklus i korištene su kao procjene učinka. c: Više vrijednosti na ljestvici označavaju bolje zdravstveno stanje / bolje funkcioniranje; stoga negativna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje d: Više vrijednosti na ljestvici označavaju veće opterećenje simptomima; stoga pozitivna promjena u odnosu na početnu vrijednost označava pogoršanje.
EORTC: Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka (engl. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i>); CI: interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>); LS: metoda najmanjih kvadrata (engl. <i>least squares</i>); N: broj bolesnika uključenih u analizu (engl. <i>number of patients in the analysis</i>); SD: standardna devijacija (engl. <i>standard deviation</i>); QLQ-C30: Upitnik o kvaliteti života – osnovni modul (engl. <i>Quality-of-Life Questionnaire Core 30</i>); QLQ-LC13: Upitnik o kvaliteti života – modul za rak pluća, verzija 13 (engl. <i>Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13</i>); QoL: kvaliteta života (engl. <i>quality of life</i>); VAS: vizualno-analogni ljestvica (engl. <i>visual analogue scale</i>)

Tablica 10: Ishodi povezani sa sigurnošću (ishodi vremena do događaja) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom

Vremenska točka	Lurbinectedin + atezolizumab		Atezolizumab		Lurbinectedin + atezolizumab vs. atezolizumab	
Ishod	N ^a /N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (dani) ^b [95% CI] ^c Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	N ^a /N ^{Cen}	Medijan vremena do događaja (dani) ^b [95% CI] ^c Bolesnici kod kojih je nastupio događaj n (%)	HR [95% CI] ^d p-vrijednost ^e	Apsolutna razlika ^f [95% CI] p-vrijednost ^g
Datum presjeka podataka: 12. veljače 2025.						
Bilo koji štetni događaj	242/7	10 [9; 11] 235 (97.1)	240/44	35 [24; 43] 196 (81.7)	2.15 [1.76; 2.62] <0.001	-25 [-32.5; -13] <0.001
Ozbiljni štetni događaj (CTCAE stupanj ≥3)	242/130	336 [254; 403] 112 (46.3)	240/175	NE [326; NE] 65 (27.1)	1.69 [1.24; 2.30] 0.0007	NE [NE; NE] NE
Stupanj 3	242/139	349 [282; 490] 103 (42.6) ^h	240/189	NE [NE; NE] 51 (21.3) ^h	1.99 [1.42; 2.78] <0.0001	NE [NE; NE] NE
Stupanj 4	242/213	NE [NE; NE] 29 (12.0) ^h	240/228	NE [NE; NE] 12 (5.0) ^h	2.19 [1.11; 4.30] 0.0201	NE [NE; NE] NE
Smrt povezana sa štetnim događajem (CTCAE stupanj 5)	242/230	NE [NE; NE] 12 (5.0)	240/234	NE [NE; NE] 6 (2.5)	1.67 [0.62; 4.49] 0.3019	NE [NE; NE] NE
Ozbiljni štetni događaj	242/159	512 [378; NE] 83 (34.3)	240/197	NE [NE; NE] 43 (17.9)	1.77 [1.22; 2.56] 0.0023	NE [NE; NE] NE
Trajni prekid liječenja zbog štetnog događaja	242/225	NE [NE; NE] 17 (7.0)	240/230	NE [NE; NE] 10 (4.2)	1.43 [0.65; 3.14] 0.3703	NE [NE; NE] NE
Privremeni prekid liječenja zbog štetnog događaja	242/142	336 [265; 450] 100 (41.3)	240/202	NE [NE; NE] 38 (15.8)	2.78 [1.91; 4.04] <0.0001	NE [NE; NE] NE
Štetni događaj povezan s imunološkim odgovorom	Nisu dostupni odgovarajući podaci. ⁱ					
PRO – CTCAE	Nisu dostupni odgovarajući podaci. ⁱ					

a: Skup bolesnika uključenih u analizu ishoda povezanih sa sigurnošću b: Sažeti prikazi trajanja (medijan) temelje se na Kaplan-Meierovim procjenama c: 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) za medijan izračunati su metodom Brookmeyera i Crowleyja d: Omjeri hazarda (engl. hazard ratio, HR) procijenjeni su primjenom stratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda. Stratifikacijski čimbenici bili su ECOG PS pri randomizaciji (0 u odnosu na 1), vrijednost LDH pri randomizaciji ($\leq$ULN u odnosu na $>$ ULN) prema nalazu lokalnog laboratorija, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodno provedeno profilaktičko kranijalno zračenje (da u odnosu na ne) e: p-vrijednost temeljena na log-rank testu f: Apsolutna razlika medijana vremena do nastupa događaja. g: Analiza kvantilnom regresijom. h: Vrijednosti prikazane u dosjeu koji je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju ne podudaraju se s vrijednostima navedenima u ažuriranom izvješću o sigurnosti, u kojem su za štetne događaje (engl. adverse events, AE) stupnja 3 navedene vrijednosti 76 (31,4 %) u odnosu na 48 (20,0 %), a za štetne događaje stupnja 4 vrijednosti 24 (9,9 %) u odnosu na 11 (4,6 %). Prema podacima o pojedinačnim bolesnicima koje je Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) dostavio za kliničko ispitivanje IMforte, obje su vrijednosti točne. U ažuriranom izvješću o sigurnosti za svakog se bolesnika uzima u obzir samo štetni događaj najvišeg stupnja prema CTCAE-u. U dosjeu Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju prikazuje sve bolesnike s štetnim događajima odgovarajućeg stupnja prema CTCAE-u, neovisno o tome jesu li u istih bolesnika zabilježeni i štetni događaji višeg stupnja. i: Rezultati nisu uključeni u izvješće o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint clinical assessment, JCA) zbog metodoloških nedostataka i primjene neprikladnih metoda analize (vidjeti document originalnog izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni)	
AE: štetni događaj (engl. adverse event); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); ECOG PS: ljestvica općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status); HR: omjer hazarda (engl. <i>hazard ratio</i>); LDH: laktat dehidrogenaza (engl. lactate dehydrogenase); N: broj bolesnika uključenih u analizu; N^{cen}: broj cenzuriranih bolesnika; n: broj bolesnika kod kojih je nastupio događaj; NE: nije moguće procijeniti (engl. <i>not estimable</i>); PCI: profilaktičko kranijalno zračenje (engl. prophylactic cranial irradiation); ULN: gornja granica normale (engl. upper limit of norma	

Statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine zabilježene su za sljedeće ishode:

- produljenje preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS), prema procjeni istraživača, u korist skupine koja je primala lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom;
- nepovoljniji rezultati za skupinu koja je primala lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na skupinu koja je primala atezolizumab za domene upitnika ljestvice EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13 koje se odnose na tjelesno funkcioniranje, funkcioniranje u ulogama te mučninu i povraćanje;
- nepovoljniji rezultati za skupinu koja je primala lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na skupinu koja je primala atezolizumab za ishode: bilo koji štetni događaj (engl. any adverse event, AE), teški štetni događaj (engl. severe adverse events) stupnja ≥ 3 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)) (CTCAE stupanj ≥ 3), ozbiljan štetni događaj i prekid liječenja zbog štetnog događaja.

Dodatne neizvjesnosti za pojedine ishode

Sljedeće neizvjesnosti odnosile su se na pojedine ishode procijenjene u kliničkom ispitivanju IMforte:

- Analize objektivne stope odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) i stope potpunog odgovora na liječenje (engl. complete response, CR) temelje se isključivo na bolesnicima s mjerljivom bolešću pri randomizaciji. Stoga rezultati možda nisu primjenjivi na bolesnike bez mjerljive bolesti na početku ispitivanja.

Osim toga, rezultati za objektivnu stopu odgovora na liječenje, stopu potpunog odgovora na liječenje i trajanje odgovora prikazani u podnesenoj dokumentaciji ograničeni su na odgovore postignute nakon randomizacije tijekom faze liječenja održavanja.

- Analiza ishoda trajanja odgovora (engl. duration of response, DOR) nije randomizirana, budući da se temelji na bolesnicima koji su postigli odgovor tijekom randomizirane faze ispitivanja. To je ograničenje svojstveno ovom specifičnom ishodu i ne može se otkloniti prilagodbama dizajna kliničkog ispitivanja. Stoga procijenjene učinke liječenja nije primjereno tumačiti kao uzročne učinke liječenja.
- Za ishode kvalitete života povezane sa zdravljem, specifične za bolest i zdravstvenog statusa, prikupljanje podataka bilo je vezano uz završetak razdoblja liječenja. U usporedbi s razdobljem praćenja za ishod ukupno preživljenje, razdoblje praćenja za navedene ishode stoga je bilo sustavno kraće. Zaključci o usporedbi između intervencijske i kontrolne skupine mogu se donijeti isključivo za to kraće razdoblje praćenja.

Za oba ishoda, bolesnici u intervencijskoj skupini bili su praćeni dulje i češće u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini. To ograničava mogućnost tumačenja rezultata, osobito za ishod vrijeme do potvrđenog pogoršanja, kako je definiran za ljestvice Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), jer dulje trajanje praćenja povećava vjerojatnost uočavanja pogoršanja u uzastopnim mjerenjima.

Ostali potencijalni izvori pristranosti uključuju nizak i neuravnotežen udio vraćenih upitnika za mjere ishoda koje prijavljuju bolesnici (engl. patient-reported outcomes, PRO) te otvoreni dizajn kliničkog ispitivanja.

- Za ishode povezane sa sigurnošću, prikupljanje podataka također je bilo vezano uz završetak razdoblja liječenja. Zaključci o usporedbi intervencijske i kontrolne skupine mogu se stoga donijeti isključivo za to kraće razdoblje praćenja.

Rezultati za ishode povezane sa sigurnošću potencijalno su pristrani iz sljedećih razloga:

- Profilaktička primjena lijekova protiv povraćanja (antiemetika), kortikosteroida za sistemsku primjenu i čimbenika koji stimuliraju granulocitne kolonije (engl. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) nije provedena kod svih bolesnika u intervencijskoj skupini, kako je navedeno u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. Summary of Product Characteristics, SmPC) za lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom i kako je izvorno bilo planirano protokolom kliničkog ispitivanja IMforte. Posljedica nedostatne profilakse može biti veći udio štetnih događaja (engl. adverse event, AE) koje je profilaksom trebalo spriječiti (npr. mučnina i povraćanje).
- Za ishod prekid liječenja zbog štetnih događaja, prijevremeni prekid ispitivanog liječenja iz razloga koji nisu povezani s štetnim događajima smatra se konkurentnim događajem. Nije moguće procijeniti na koliko je štetnih događaja to utjecalo.
- Odsustvo zaslijepljivanja (eng. lack of blinding) može osobito utjecati na ishode sigurnosti koji se procjenjuju neovisno o težini ili ozbiljnosti događaja, odnosno na ishode bilo koji štetni događaj i prekida ili privremeni prekida liječenja zbog štetnog događaja.

Rezultati ishoda za koje je provedena kontrola višestrukog testiranja pri prvom presjeku podataka (datum presjeka podataka: 29. srpnja 2024.)

Pojedinosti o rezultatima za ishode ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) i preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS), za koje je, u skladu s dizajnom kliničkog ispitivanja, pri datumu kliničkog presjeka 29. srpnja 2024. provedena kontrola

višestrukog testiranja, dostupne su u originalnom dokumentu izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni.

U analizi prvog presjeka podataka utvrđeno je statistički značajno dulje ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival, PFS) u skupini koja je primala lurbinektedin u kombinaciji s atezolizumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala samo atezolizumab, pri čemu su ispunjeni uvjeti za odbacivanje nulte hipoteze. Pri posljednjem unaprijed određenom presjeku podataka, uz veću zrelost podataka, procijenjeni učinak liječenja na ukupno preživljenje bio je smanjen, uz viši omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) koji se približio vrijednosti 1, dok je za preživljenje bez progresije bolesti i dalje utvrđena statistička značajnost, na temelju nominalne p-vrijednosti.

Analize podskupina pri posljednjem unaprijed određenom presjeku podataka (datum kliničkog presjeka podataka: 12. veljače 2025.)

U skladu s opsegom procjene, za potrebe ovog izvješća Zajedničke kliničke procjene (engl. Joint clinical assessment, JCA) zatražene su analize sljedećih podskupina: profilaktičko kranijalno zračenje (engl. prophylactic cranial irradiation, PCI) - da / ne, prisutnost metastaza u mozgu (da / ne) te prisutnost odnosno odsutnost mjerljive bolesti (djelomični odgovor na liječenje ili stabilna bolest u odnosu na potpuni odgovor na liječenje).

Sljedeće su karakteristike bile unaprijed određene za analize podskupina ishoda ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS) i preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) procijenjenih od strane neovisnog tijela za pregled (engl. independent review facility, IRF) u kliničkom ispitivanju: dob, spol, rasa, etnička pripadnost, status opće funkcionalne sposobnosti prema ljestvici općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) na početku faze terapije održavanja, pušački status, vrijednost laktat-dehidrogenaze (engl. lactate dehydrogenase, LDH) na početku faze terapije održavanja te prisutnost metastaza u jetri na početku indukcijske faze liječenja. Osim toga, subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) u izvješće o kliničkom ispitivanju (engl. clinical study report, CSR) uključio je post hoc analize prema regiji i prisutnosti metastaza u plućima. Te su analize također uključene u dosje koji je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju.

Rezultati analiza podskupina uključeni su u izvješće Zajedničke kliničke procjene samo ako je test interakcije za relativnu mjeru učinka statistički značajan uz dvostranu p-vrijednost < 0.05 . Za ishode ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni istraživača (engl. investigator-assessed progression-free survival, PFS), EQ-5D-5L i ishode sigurnosti nisu opaženi statistički značajni testovi interakcije ni za jednu analizu podskupina koju je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD).

Rezultati analiza podskupina uključeni su u izvješće JCA samo ako je test interakcije za relativnu mjeru učinka statistički značajan, prema dvostranom $p < 0,05$. Za ishode ukupnog preživljenja (engl. overall survival, OS), preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni istraživača (engl. investigator-assessed progression-free survival, PFS), ishode kvalitete života povezane sa zdravljem procijenjene upitnikom EQ-5D-5L te ishode sigurnosti nije utvrđena statistički značajna interakcija ni u jednoj od analiza podskupina koje je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD).

Podaci o podskupinama za ishode povezane sa ljestvicama Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) u dosjeu koji je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju očito sadrže netočne rezultate.

Za nekoliko ljestvica Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) procjene učinka u analizama podskupina usmjerene su u suprotnom smjeru u odnosu na glavnu analizu u pojedinim podskupinama. Nadalje, procjene učinka za te su podskupine usmjerene u suprotnom smjeru od očekivanog s obzirom na broj događaja i vrijeme do klinički značajnog pogoršanja prijavljeno u svakoj skupini liječenja. Kaplan-Meierovi grafikoni za te podskupine također ne odražavaju procjene učinka. Budući da ne postoji očito objašnjenje za uzrok tih proturječnih rezultata, rezultati analiza podskupina za navedene ishode, kako su prikazani u dosjeu, smatraju se netočnima. Slijedom toga, nisu uključeni u Izvješće o Zajedničkoj kliničkoj procjeni. Međutim, Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) je tijekom provjere činjenične točnosti izvješća Zajedničke kliničke procjene dostavio revidirane analize podskupina za ljestvice Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) kao ispravak dosjea (vidjeti “Prilog Izvješću Zajedničke kliničke procjene za lurbinektedin”. Provjera činjenične točnosti koju je proveo Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju i odgovor procjenitelja”).

Rezultati interpretabilnih analiza podskupina relativne učinkovitosti za posljednji unaprijed određeni presjek podataka (datum kliničkog presjeka: 12. veljače 2025.) u kliničkom ispitivanju IMforte prikazani su u Tablici 11. Za relativnu sigurnost nisu utvrđene statistički značajne interakcije.

Tablica 11: Analize podskupina (dihotomni ishodi) – izravna usporedba: lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom u odnosu na monoterapiju atezolizumabom

Vremenska točka	Lurbinektedin + atezolizumab			Atezolizumab					Lurbinektedin + atezolizumab vs. atezolizumab			
Oznaka studije /ID												
Ishod	N	Bolesnici s događajem n (%)	N	Bolesnici s događajem n (%)	RR [95 % CI] ^{a,b}	Testiranje hipoteze	RD [95 % CI] ^{a,b}	Testiranje hipoteze				
Varijabla					p-vrijednost ^c		p-vrijednost ^c					
Podskupina												
12. veljače 2025.												
IMforte												
Ukupna stopa odgovra (eng. overall response rate, ORR)												
Prema procjeni istraživača ^d												
Prethodno primljeno profilaktičko kranijalno zračenje ^e												
Da	29	3 (10.3)	31	6 (19.4)	0.48 [0.14; 1.61] 0.2472	1: NO - 2: NP -3: NC	-12.37 [-33.32; 8.58] 0.2164	1: NO - 2: NP -3: NC				
Ne	176	38 (21.6)	174	22 (12.6)	1.79 [1.09; 2.93] 0.0174	1: NO - 2: NP -3: NC	9.63 [1.69; 17.56] 0.0171	1: NO - 2: NP -3: NC				
					test interakcije: p = 0.0290		test interakcije: p = 0.0543					
Etnička pripadnost												
Hispanoameričko ili latinoameričko podrijetlo	13	4 (30.8)	10	2 (20.0)	5.67 [0.47; 68.02] 0.0528	1: NO - 2: NP -3: NC	34.15 [-0.41; 68.70] 0.0896	1: NO - 2: NP -3: NC				
Nisu hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla	176	34 (19.3)	182	25 (13.7)	1.32 [0.82; 2.11] 0.2568	1: NO - 2: NP -3: NC	4.64 [-3.38; 12.66] 0.2477	1: NO - 2: NP -3: NC				
Metastaze u jetri ^e												
Da	88	19 (21.6)	85	5 (5.9)	3.67 [1.47; 9.17] 0.0021	1: NO - 2: NP -3: NC	16.42 [5.95; 26.89] 0.0022	1: NO - 2: NP -3: NC				
Ne	117	22 (18.8)	120	23 (19.2)	0.95 [0.55; 1.62] 0.8399	1: NO - 2: NP -3:NC	-1.08 [-11.50; 9.35] 0.8371	1: NO - 2: NP -3:NC				
					test interakcije: p = 0.1691		test interakcije: p = 0.0203					

Tumačenje stupaca „Testiranje hipoteze”: 1. Statistička značajnost: S = statistički značajno u odnosu na razinu alfa definiranu u planu statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NS = nije statistički značajno, NO = nominalna p-vrijednost 2. Unaprijed definirano testiranje: P = statistički test bio je unaprijed definiran u skladu s planom statističke analize odgovarajućeg kliničkog ispitivanja, NP = nije bio unaprijed definiran 3. Višestruko testiranje hipoteza: C = odgovarajuća kontrola višestrukog testiranja u skladu s planom statističke analize i izvješćem o kliničkom ispitivanju, NC = bez kontrole
a: Procjene su dobivene primjenom Mantel-Haenszelove metode na temelju kontingencijske tablice 2×2, uz stratifikacijske čimbenike: ECOG PS pri randomizaciji (0 u odnosu na 1), LDH pri randomizaciji ($\leq$ GGN u odnosu na $>$ GGN) prema nalazu lokalnog laboratorija, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodna primjena profilaktičkog kranijalnog zračenja (da u odnosu na ne). b: 95 %-tni intervali pouzdanosti (engl. confidence interval, CI) izračunati su primjenom Waldove metode (normalna aproksimacija binomen raspodjele) uz korekciju kontinuiteta. c: p-vrijednosti izračunate su primjenom stratificiranog Mantel-Haenszelova testa. Stratifikacijski čimbenici bili su ECOG PS pri randomizaciji (0 naspram 1), LDH pri randomizaciji ($\leq$ GGN naspram $>$ GGN) prema nalazu lokalnog laboratorija, prisutnost metastaza u jetri pri uključivanju u ispitivanje (da u odnosu na ne) te prethodno primjena profilaktičkog kranijalnog zračenja (da u odnosu na ne). d: Zbog vrlo malog broja bolesnika koji su postigli potpuni odgovor na liječenje (stopa potpunog odgovora prema procjeni neovisnog tijela za procjenu (engl. independent review facility, IRF): 4 bolesnika u skupini koja je primala lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom i 1 bolesnik u skupini koja je primala atezolizumab; stopa potpunog odgovora na liječenje prema procjeni ispitivača: 1 bolesnik u skupini koja je primala lurbinectedin u kombinaciji s atezolizumabom i 2 bolesnika u skupini koja je primala atezolizumab), analiza podskupina nije se smatrala smislenom te ih stoga Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije proveo. e: Pri uključivanju u ispitivanje.
CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); ECOG PS: ljestvica općeg funkcionalnog statusa Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance); IRF: neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. independent review facility); LDH: laktat dehidrogenaza; N: broj bolesnika u analizi; NE: nije moguće procijeniti; ORR: objektivna stopa odgovora na liječenje; PCI: profilaktičko kranijalno zračenje; RD: razlika rizika; RR: relativni rizik; ULN: gornja granica normale.

U glavnoj analizi rezultati za ishod objektivne stope odgovora na liječenje prema procjeni istraživača (engl. investigator-assessed objective response rate, ORR) ne pokazuju statistički značajne razlike između intervencijske i kontrolne skupine (vidjeti Tablicu 8). Isto vrijedi za bolesnike različite etničke pripadnosti (pripadnici hispanoameričke ili latinoameričke etničke pripadnosti u odnosu na one koji nisu), unatoč statistički značajnoj interakciji za tu karakteristiku. Nasuprot tomu, statistički značajno veći udio bolesnika s odgovorom na liječenje zabilježen je u skupini koja je primala lurbinektedin u kombinaciji s atezolizumabom nego u skupini koja je primala monoterapiju atezolizabom, i kod bolesnika koji nisu primali profilaktičko zračenje mozga i kod bolesnika s metastazama u jetri.

Literatura

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4539-4544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
3. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C et al. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>.
4. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2020; 12(10): 6253-6263. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88>.
5. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. 2025 [Accessed: 02.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503868-16-00>.
6. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (IMforte) [online]. 2025 [Accessed: 02.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091567>.
7. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab [online]. [Accessed: 02.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20.
8. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV 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* 2025; 405(10495): 2129-2143. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01011-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01011-6).
9. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab; Report No. 1133560; Study GO43104 (IMforte); primary Clinical Study Report [unpublished]. 2025.

10. F. Hoffman-La Roche. Data Memo for Study GO43104 (IMforte) [unpublished]. 2025.
11. F. Hoffman-La Roche. Safety Update Report for Tecentriq (Atezolizumab (RO5541267)), Zepzelca (Lurbinectedin (PM01183/JZP712)); Clinical Cutoff Date: 12 February 2025 [unpublished]. 2025.
12. Pharma Mar. Summary of Product Characteristics for Zepzelca [unpublished]. 2025.