



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Zepzelca

Parere positivo per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio avanzato

Autore: Andrea Abate

Revisore: Nunzia Balzano

Aprile 2026

**Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Zepzelca (lurbinectedina) in associazione con atezolizumab, come trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio avanzato (*Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, ES-SCLC*), la cui malattia non è progredita dopo una terapia di induzione standard con atezolizumab, carboplatino ed etoposide.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Zepzelca è un medicinale antineoplastico il cui principio attivo è lurbinectedina, un derivato sintetico della trabectedina. La lurbinectedina si lega al solco minore del DNA, in corrispondenza dei residui di guanina. Questo determina danno al DNA, interferenza con i meccanismi di trascrizione e riparazione, alterazione del ciclo cellulare e morte della cellula tumorale per apoptosi. Inoltre, la lurbinectedina promuove la degradazione della RNA polimerasi II, contribuendo all'inibizione della trascrizione oncogenica [1-2].

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (*Small-Cell Lung Cancer, SCLC*) è una forma particolarmente aggressiva di carcinoma neuroendocrino, caratterizzata da una crescita estremamente rapida e una metastatizzazione precoce, con conseguente prognosi sfavorevole. Circa il 70-80% dei pazienti presenta già alla diagnosi iniziale un SCLC in stadio avanzato (*Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, ES-SCLC*) [3]. La terapia di prima linea per l'ES-SCLC si basa su un regime di chemioimmunoterapia comprendente un derivato del platino, generalmente cisplatino o carboplatino, associato a etoposide e a un inibitore di PD-L1, quale atezolizumab, durvalumab, tislelizumab o serplulimab. In alcuni contesti, è stato anche impiegato lo schema con cisplatino e irinotecan. Nonostante l'iniziale sensibilità ai trattamenti sistemici, le recidive sono frequenti e la prognosi rimane sfavorevole, rendendo necessario lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche [3-4].

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

La raccomandazione dell'EMA si basa sui risultati dello studio IMforte (NCT05091567), uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico, di fase 3 condotto in 96 centri clinici distribuiti in 13 Paesi [5]. Nello studio sono stati inclusi pazienti adulti con ES-SCLC non precedentemente trattato. Tutti i pazienti hanno ricevuto una fase di induzione costituita da quattro cicli di 21 giorni con atezolizumab, carboplatino ed etoposide. Al termine della fase di induzione, i pazienti eleggibili che non presentavano progressione di malattia sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere, come trattamento di mantenimento lurbinectedina ogni 3 settimane in associazione ad atezolizumab oppure atezolizumab in monoterapia. *Endpoint* primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival, PFS*) e la sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*). Rispetto ai pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia, la combinazione di lurbinectedina e atezolizumab ha determinato un miglioramento statisticamente significativo sia della PFS che della OS. In particolare, il trattamento di combinazione ha ridotto del 46% il rischio di progressione o morte (*Hazard Ratio, HR: 0,54; 95% Confidence Interval, 95% CI: 0,43-0,67; p<0,0001*) e del 27% il rischio di morte (*HR: 0,73; 95% CI: 0,57-0,95; p=0,017*) rispetto ad atezolizumab da solo [5].

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati più frequenti nel gruppo di pazienti trattati con lurbinectedina e atezolizumab rispetto al gruppo trattato con atezolizumab in monoterapia (38% vs 22%). Nel braccio di combinazione, gli eventi avversi di grado 3-4 più comuni sono stati anemia, neutropenia e trombocitopenia, mentre nel braccio con atezolizumab in

monoterapia i più frequenti sono stati iponatriemia, dispnea e polmonite. Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato appare coerente con i meccanismi d'azione e con i profili tossicologici già noti dei singoli farmaci [5].

Sulla base di questi risultati, EMA ha ritenuto che i benefici clinici superino i rischi associati al trattamento, raccomandando l'associazione di lurbinectedina e atezolizumab come terapia di mantenimento di prima linea in pazienti adulti con ES-SCLC, la cui malattia non è progredita dopo una terapia di induzione standard con atezolizumab, carboplatino ed etoposide [2].

## Bibliografia

1. [LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury \[Internet\]. Bethesda \(MD\): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Lurbinectedin. \[Updated 2022 Nov 22\].](#)
2. [EMA – Summary of opinion](#)
3. Saida, Y., Watanabe, S., & Kikuchi, T. (2023). Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *OncoTargets and therapy*, 16, 657–671. <https://doi.org/10.2147/OTT.S272552>
4. Yang C et al. Advancements in extensive-stage small cell lung cancer therapy: from molecular profiling to the advent of precision oncology. *Front Immunol.* 2025 Nov 5;16:1674449. doi: 10.3389/fimmu.2025.1674449. PMID: 41268540; PMCID: PMC12626867.
5. Paz-Ares 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 Jun 14;405(10495):2129-2143. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01011-6. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40473449.