

Tebentafusp-tebn pour le mélanome uvéal non résecable ou métastatique

Un outil pour les professionnels de la santé, issu de Immuno-Oncology Essentials Initiative

Tebentafusp-tebn (Kimmtrak®) est un nouveau type d'immunothérapie cellulaire destiné au traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique (avancé) chez les patients *HLA-A*02:01*-positifs. Il s'agit du premier traitement approuvé par la FDA pour le mélanome uvéal avancé et du seul traitement capable d'améliorer la survie chez ces patients.

Tebentafusp-tebn est un « engageur » bispécifique de lymphocytes T qui cible le complexe *HLA-A*02:01/gp100*, (antigène gp100 présenté par la molécule lymphocytaire *HLA-A*02:01*) fréquemment exprimé par les mélanocytes cancéreux du mélanome uvéal. Les bispécifiques sont des molécules conçues pour se lier simultanément aux lymphocytes T et aux antigènes des cellules cancéreuses. Tebentafusp-tebn consiste en un récepteur de lymphocytes T spécialement conçu afin de se lier à la fois aux cellules portant le marqueur *HLA-A*02:01/gp100* et aux lymphocytes T cytotoxiques, activant par conséquent les lymphocytes T pour qu'elles reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses. Il peut également cibler les mélanocytes normaux.

Selon une étude de phase 3, il a été démontré que le tebentafusp-tebn améliorait significativement la survie globale par rapport aux traitements classiques (groupe témoin) chez les patients atteints de mélanome uvéal avancé *HLA-A*02:01*- positif n'ayant pas été traités auparavant.

- On a observé une amélioration du taux de survie de 6 mois chez les patients traités par le tebentafusp-tebn par rapport à ceux ayant reçu les traitements classiques (21,7 mois avec tebentafusp-tebn contre 16 mois avec les traitements classiques)
- Un avantage cliniquement significatif a même été observé chez les patients chez qui la maladie continuait de progresser. Effectivement, même en l'absence de diminution de la taille des métastases, les patients qui ont reçu le tebentafusp-tebn ont eu une durée de vie prolongée par rapport à celle des patients dans le groupe contrôle

Éligibilité des patients au tebentafusp-tebn

Seuls les patients qui sont *HLA-A*02:01*-positifs sont éligibles au tebentafusp-tebn. Le statut *HLA-A*02:01* est déterminé par une simple analyse sanguine (Typage HLA haute résolution). Les échantillons de tissus prélevés par biopsie des tumeurs ne doivent pas être utilisés pour le typage HLA. Effectivement, l'expression des récepteurs HLA peut être modifiée dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales.

Les patients peuvent avoir ce groupage HLA rapidement après le diagnostic de mélanome uvéal métastatique, car il faut parfois patienter une à deux semaines avant de recevoir les résultats.

Le présent document a pour but d'aider les personnels de santé à optimiser la prise en charge du mélanome uvéal avec ce traitement.

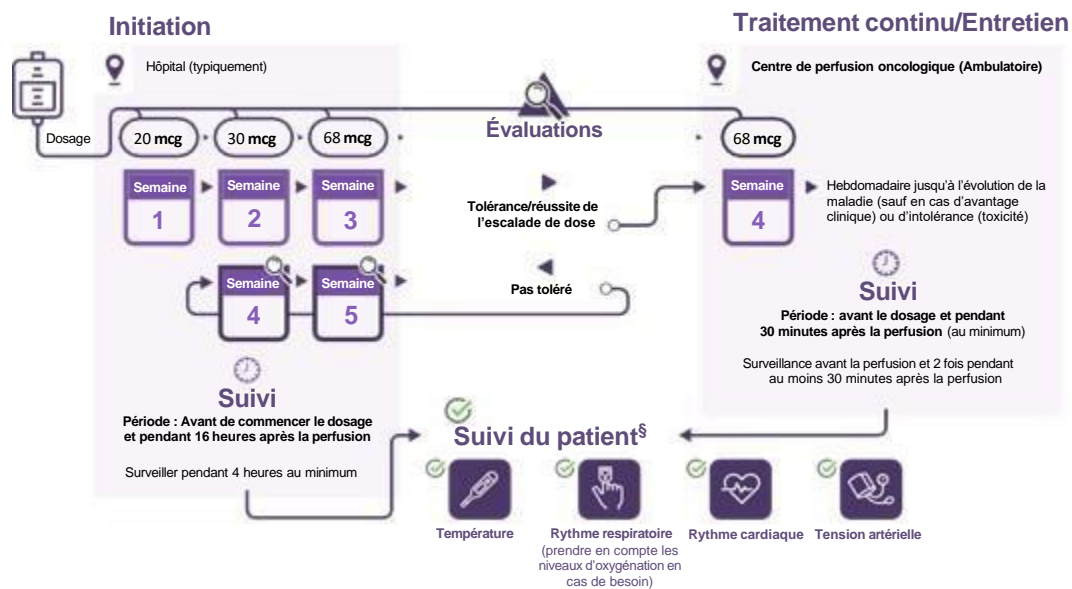
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

Par mesure de précaution, les premières perfusions (induction) de tebentafusp-tebn sont généralement administrées à l'hôpital sous une surveillance étroite afin de faciliter la gestion des toxicités. Les effets secondaires les plus fréquents du tebentafusp-tebn sont le syndrome de libération de cytokine (SLC) et les réactions cutanées. On peut aussi observer des atteintes hépatiques caractérisées par une élévation des enzymes transaminases. Les toxicités sont généralement plus modérées que celles pouvant être observées avec d'autres thérapies cellulaires et sont plus fréquentes pendant les 3 ou 4 premières doses.

Tebentafusp-tebn pour le mélanome uvéal avancé : Dosage, administration et surveillance des patients

Avant la perfusion

- Hydratation appropriée/état euvoémique
- Fonction hépatique adéquate (analyses avant de commencer le traitement et toutes les 3 semaines pendant le traitement)
- Pour les patients sous corticothérapie substitutive, envisager d'augmenter la dose de corticoïdes vu le risque d'hypotension.



* Si le patient n'a pas présenté d'effet indésirable de type syndrome de libération de cytokines de grade supérieur ou égal à 2 avec la dose précédente. Consultez le [CRS Care Step Pathway](#) pour le classement et la prise en charge du SLC).

† Passage vers les soins ambulatoires en l'absence d'hypotension nécessitant une intervention médicale pendant ou après la troisième dose

‡ La détermination de l'avantage clinique chez les patients touchés par une pathologie progressive repose sur un avis médical

§ Ajustement des éléments à surveiller et de leur fréquence en fonction de l'avis médical ou des normes institutionnelles

Les recommandations ci-dessus sont basées sur le protocole de l'essai clinique.

Remarque : L'ajustement de la dose de corticoïdes, pour les patients sous corticothérapie substitutive (insuffisance surrénalienne), est fondé sur les recommandations médicales, mais n'est pas mentionné dans les renseignements posologiques

- Tebentafusp-tebn est administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 15 à 20 minutes
- La prémédication de la première dose n'est pas obligatoire, et les pratiques institutionnelles diffèrent. Parmi les exemples de prémédications potentielles figurent l'acétaminophène 650 mg par voie orale, l'ondansétron 8 mg par voie orale, la diphenhydramine 25 mg par voie orale et la famotidine 20 mg
- Le tebentafusp-tebn est administré toutes les semaines jusqu'à progression de la maladie (sauf si le patient en retire un avantage clinique) ou jusqu'à un degré de toxicité inacceptable
- La plupart des patients peuvent basculer vers une administration ambulatoire (en centre de perfusion) pour un traitement d'entretien continu après les 3 premières doses
- Les patients peuvent choisir une administration ambulatoire, à condition qu'ils ne souffrent pas d'hypotension pendant ou après la troisième dose et que la dose soit par ailleurs bien tolérée. Bien que peu fréquent, certains patients peuvent nécessiter une hospitalisation pour leur 4e ou 5e dose

EFFETS SECONDAIRES ET PRISE EN CHARGE

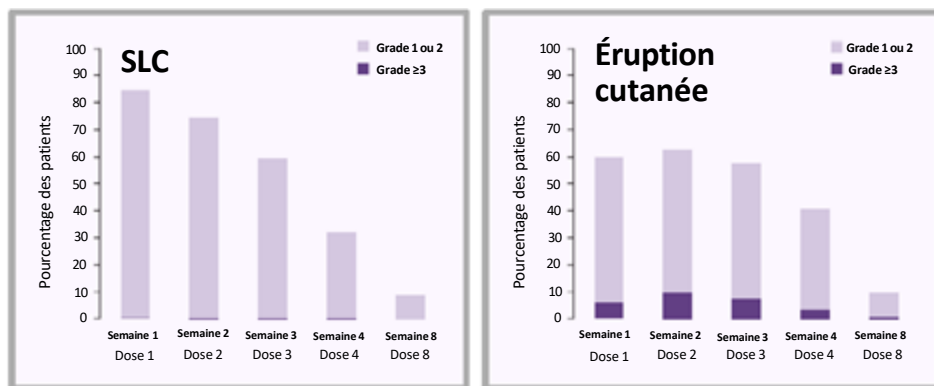
Les effets secondaires les plus fréquents du tebentafusp-tebn sont le syndrome de libération de cytokines (SLC) et les réactions cutanées, qui sont associés au mécanisme d'action du tebentafusp-tebn. Comme expliqué sur la Figure 1, la plupart des effets indésirables sont faibles à modérés et surviennent au cours des 3 à 4 premières doses (induction).

Syndrome de libération de cytokines

Le SLC survient chez la plupart des patients pendant la première induction, car le tebentafusp-tebn est une immunothérapie qui active les lymphocytes T et renforce le système immunitaire de l'organisme. Les toxicités du SLC sont en règle générale moins importantes que celles observées avec d'autres thérapies cellulaires (par exemple, CAR-T), leur gravité est habituellement de grade 1 ou 2 et sont réversibles.

Comme le montre le tableau ci-dessous, la fréquence du SLC pendant l'essai clinique a chuté considérablement après la troisième dose.

Figure 1. Incidence et gravité du SLC pendant l'essai clinique.



8 heures Délai typique d'apparition* de la toxicité cutanée après la perfusion

*Sur la base de l'apparition d'une fièvre associée au SLC

Consultez le Care Step Pathway pour une discussion détaillée sur le classement consensuel et la prise en charge du SLC

Tebentafusp-tebn Care Step Pathway — Syndrome de libération des cytokines

Toxicités cutanées

Les réactions cutanées, comme les éruptions, sont courantes pendant la phase d'induction. Puisque tebentafusp-tebn peut reconnaître la glycoprotéine gp100 sur les mélanocytes de la peau, les cellules normales peuvent être affectées.

Même si la fréquence et la gravité des réactions cutanées diminuent généralement après chaque perfusion de tebentafusp-tebn, et qu'elles chutent considérablement après les 3 ou 4 premières doses, ce n'est pas toujours le cas. Parfois, les toxicités cutanées peuvent limiter la possibilité d'augmenter la posologie, ce qui nécessite des hospitalisations continues pour les perfusions, y compris pour les 4e ou 5e doses.



24 heures Délai typique d'apparition de la toxicité cutanée après la perfusion

Consultez le Care Step Pathway pour une discussion détaillée sur la prise en charge des toxicités cutanées

Tebentafusp-tebn Care Step Pathway – Toxicités cutanées

Poursuivre sur la page suivante

Autres effets indésirables

Le tableau ci-dessous indique les stratégies de prise en charge des autres effets secondaires associés au tebentafusp-tebn.

Prise en charge des autres effets secondaires remarquables du tebentafusp-tebn

Effet indésirable	Directives communes en matière de gestion et d'anticipation
Enzymes hépatiques élevées	<p>Les tests doivent être répétés pendant toute la durée du traitement</p> <p>En cas d'augmentation des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4, suspendre le traitement par tebentafusp-tebn jusqu'à ce que le grade soit inférieur ou égal à 1</p> <p>Puis</p> <p><u>Dans le cadre du SLC de grade 3 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Reprendre le tebentafusp-tebn à la même dose ; reprendre l'augmentation si l'administration suivante est tolérée <p><u>En dehors du cadre du SLC de grade 3 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Reprendre l'escalade si la dose actuelle est inférieure à 68 mcg Ou reprendre au même niveau si l'augmentation de la dose est terminée Pour tous les patients : Tenir compte de l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse si les enzymes hépatiques ne s'améliorent pas dans les 24 heures
Toxicité embryo-fœtale	<p>Risque d'entraîner des effets nocifs pour le fœtus. Il est strictement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tebentafusp-tebn et pendant une semaine après l'administration de la dernière dose</p>
Autres effets indésirables (par exemple, diarrhée, douleurs abdominales, fatigue, douleurs et gonflement articulaires, etc.)	<p>Recommandation générale pour les autres effets indésirables :</p> <p><u>Grade 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par le tebentafusp-tebn jusqu'au grade 1 ou inférieur <p>Reprendre le tebentafusp-tebn à la même dose (ne pas augmenter la dose si un autre effet indésirable de grade 3 apparaît pendant la première augmentation de la dose ; reprendre l'augmentation de la dose une fois tolérée)</p> <p><u>Grade 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement par tebentafusp-tebn

PRINCIPALES CONCLUSIONS CONCERNANT L'ADMINISTRATION DU TEBENTAFUSP-TEBN

- Le HLA doit être testé dans le sang
- Le tebentafusp-tebn est administré sous surveillance assez longtemps, généralement pendant les 3 premières doses
- Une prémédication peut être envisagée pendant les premières doses, mais elle n'est souvent pas nécessaire par la suite
- La plupart des effets indésirables apparaissent pendant l'administration des premières doses et n'entraînent le plus souvent pas d'interruption du traitement
- La majorité des patients sont atteints de SLC ; la fièvre étant généralement le premier signe
- Les toxicités cutanées sont également plus fréquentes pendant les premières doses et s'améliorent généralement au fil du temps
- Compte tenu du risque d'hypotension, il convient d'envisager d'augmenter la dose de corticoïdes administrée aux patients sous corticothérapie substitutive (insuffisance surrénale ou hypophysaire)
- Informez les patients et les soignants des effets indésirables et de l'importance de signaler les symptômes aussitôt que possible. Rappelez aux patients l'importance de respecter les rendez-vous de leurs perfusions hebdomadaires de tebentafusp-tebn
- Conseillez aux patients de prendre des photos de toute transformation cutanée à des fins de documentation

QUESTIONS ET RÉPONSES

Q. Combien de temps les patients resteront-ils sous tebentafusp-tebn ?

R. Les informations de prescription indiquent que le médicament doit être administré jusqu'à l'évolution de la maladie (sauf si le patient en retire un avantage clinique) ou jusqu'à un niveau de toxicité inacceptable. Pendant l'essai clinique, certains patients ont continué de bénéficier du traitement malgré une progression de la maladie. Il n'existe à ce jour aucun consensus à propos des stratégies de traitement après l'évolution de la maladie ou à quel moment le patient doit passer à un autre traitement

Q. Existe-t-il des réductions de dose courantes en cas d'effets indésirables ?

R. Il n'existe aucune réduction de dose pour les effets indésirables associés au tebentafusp-tebn. Le traitement est suspendu jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse ou diminue d'intensité (grade 0 ou au grade 1). Si cet effet indésirable est grave, le tebentafusp-tebn est arrêté définitivement.

Q. Comment procéder à l'augmentation de la dose lorsqu'un patient présente un effet indésirable grave ?

R. Les patients atteints d'un SLC sévère (grade 3) peuvent reprendre le traitement à la même dose après la disparition des symptômes, mais la dose suivante ne doit pas être augmentée. L'augmentation de la dose peut reprendre une fois le tebentafusp-tebn est toléré.

Pour toutes les autres toxicités, le tebentafusp-tebn peut être recommencé à la même dose après résolution à un grade inférieur à 1 ou à l'état initial. Si des réactions de grade 3 apparaissent pendant la première dose, l'augmentation de cette dose ne doit être reprise qu'une fois cette dernière tolérée.

Q. À quelle fréquence les patients doivent-ils arrêter de prendre tebentafusp-tebn à cause des effets indésirables ?

R. Le taux d'arrêt du traitement à cause des effets indésirables est faible. Dans le cadre de l'essai clinique, 3,3 % des patients ont arrêté le tebentafusp-tebn à cause de ses effets indésirables. Les causes de l'arrêt du tebentafusp-tebn étaient la réaction anaphylactique, l'œdème cérébral, le SLC, la fatigue, l'hépatotoxicité, l'hypotension et les nausées.

La majorité des effets indésirables associés au tebentafusp-tebn sont de grade 1 à 2 et apparaissent le plus souvent lors des 3 premières doses pendant que les patients sont hospitalisés. Ils sont gérables, réversibles et diminuent en gravité et en fréquence au fil du temps. Moins de 10 % des patients présentent un SLC ou une réaction cutanée après 8 semaines de traitement.

Q. Quand les patients doivent-ils être hospitalisés pour la 4e ou 5e dose de tebentafusp-tebn ?

R. Les patients qui présentent une hypotension de grade 2 ou plus nécessitant une intervention médicale pendant ou après la dose 3 doivent recevoir tebentafusp-tebn à l'hôpital. La plupart des patients peuvent recevoir tebentafusp-tebn en ambulatoire (centre de perfusion) après les 3 premières doses. Dans certains cas, la dose ne peut être augmentée au cours des trois premières doses, ces patients peuvent être amenés à recevoir des doses supplémentaires à l'hôpital.

RESSOURCES DESTINÉES AUX PATIENTS

RESSOURCES D'INFORMATION SUPPLÉMENTAIRES

AIM at Melanoma Foundation (programme Ask an Expert, symposiums destinés aux patients, ressources sur les médicaments, etc.) <https://www.aimatmelanoma.org/>

American Cancer Society : Immunotherapy and Targeted Drugs for Eye Cancer
<https://www.cancer.org/cancer/types/eye-cancer/treating/targeted-therapy.html>

MelanomeFrance
<https://melanomefrance.com/>

Institut National du Cancer
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la->

AIDE FINANCIÈRE

KIMMTRAK CONNECT®

Aide financière et coordination personnalisée des soins pour les patients sous Kimmtrak. www.kimmtrakconnect.com/
844-755-2273

Cancer Financial Aid Coalition (Coalition pour l'aide financière au cancer)

Facilite la communication, éduque et défend les intérêts des patients.

www.cancerfac.org

RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES

Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2364-2373. doi: 10.1038/s41591-022-02015-7

Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, Orloff M, et al. Phase I study of safety, tolerability, and efficacy of tebentafusp using a step-up dosing regimen and expansion in patients with metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;10;40(17):1939-1948. doi: 10.1200/JCO.21.01805

Carvajal, D.R., Sacco, J.J., Jager, M.J. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(2):99-115. doi:10.1038/s41571-022-00714-1

Chen, L.N., Carvajal, R.D. Tebentafusp for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 {3} ; 22 (10) :1017-1027. doi:10.1080/14737140.2022.2124971

Fonseca C, Pinto-Proença R, Bergeron S, et al. Intratumoral heterogeneity in uveal melanoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2021;7(1):17-25. doi:10.1159/000508517

Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMoa2304753. doi:10.1056/NEJMoa2304753

KIMMTRAK [notice d'information]. Abingdon, Oxfordshire, UK: Immunocore, Ltd.; 2022. Disponible à l'adresse : https://www.immunocore.com/application/files/7616/6982/7973/Approved_USPI_11_20_22_for_commercial_printing_and_website.pdf. Consulté le 13 septembre 2023.

Marincola FM, Venzon D, White D, et al. HLA association with response and toxicity in melanoma patients treated with interleukin 2-based immunotherapy. *Cancer Res*. 1992;52(23):6561-6566.

Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJMoa2103485

Oates J., Hassan N.J., Jakobsen B.K. ImmTACs for targeted cancer therapy: why, what, how, and which. *Mol Immunol*. 2015;67(2, pt A):67-74. doi:10.1016/j.molimm.2015.01.024

Cliquez ici pour télécharger des plans
d'action à personnaliser selon les besoins
de vos patients.