

Tebentafusp bei inoperablem oder metastasiertem Uveamelanom

Ein Tool für Fachleute im Gesundheitswesen der Immuno-Oncology Essentials Initiative

Tebentafusp (Kimmtrak®) ist eine neue Art der zellulären Immuntherapie zur Anwendung bei inoperablem oder metastasiertem (fortgeschrittenem) Aderhautmelanom bei Patienten, die *HLA-A*02:01*-positiv sind. Es ist die erste von der EMA zugelassene Behandlung für das fortgeschrittene Aderhautmelanom und die einzige Behandlung, die nachweislich das Überleben verbessert.

Tebentafusp ist ein bispezifischer T-Zell-Engager, der auf den *HLA-A*02:01* /gp100-Komplex abzielt, einen Marker (Antigen), der häufig auf Aderhautmelanom-Tumorzellen und Melanozyten vorkommt. Bispezifische Antikörper sind so konzipiert, dass sie gleichzeitig an T-Zellen und Tumorzellantigene binden. Tebentafusp besteht aus einem T-Zell-Rezeptor, der so präzise konstruiert ist, dass er an Zellen mit dem *HLA-A*02:01* /gp100-Marker und zytotoxische T-Zellen bindet und T-Zellen aktiviert, um Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Es kann auch auf normale Melanozyten abzielen.

In einer Phase-3-Studie wurde gezeigt, dass Tebentafusp das Gesamtüberleben im Vergleich zu Standardbehandlungen (Kontrollgruppe) bei Patienten mit *HLA-A*02:01*-positivem fortgeschrittenem Aderhautmelanom, die zuvor unbehandelt waren, signifikant verbesserte.

- Bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten kam es zu einer Verbesserung der Überlebensrate um 6 Monate im Vergleich zu den Patienten, die Standardtherapien erhielten (21,7 Monate mit Tebentafusp gegenüber 16,0 Monate mit Standardtherapien)
- Bei einigen Patienten, die die Behandlung mit Tebentafusp auch nach Fortschreiten der Erkrankung fortführten, zeigte sich ein klinisch signifikanter Nutzen. Diese Patienten hatten eine längere Überlebenszeit als diejenigen, die Standardtherapien erhielten

Eignung von Patienten für Tebentafusp

Nur Patienten, die *HLA-A*02:01*-positiv sind, kommen für Tebentafusp in Frage. Der *HLA-A*02:01*-Status wird durch einen einfachen Bluttest (hochauflösende HLA-Typisierung) bestimmt. Tumorgewebeproben (z.B. durch eine Biopsie) sollten nicht für die HLA-Typisierung verwendet werden. Gewebetests führen zu unpräzisen Ergebnissen aufgrund der intratumoralen Heterogenität und aufgrund einer möglichen Herabregulation von HLA im Tumorgewebe.

Die Patienten sollten so bald wie möglich nach der Diagnose getestet werden, da es bis zu ein oder zwei Wochen dauern kann, bis die Ergebnisse vorliegen.

Dieses Dokument soll Behandlern dabei helfen, die Therapie des Aderhautmelanoms zu optimieren.

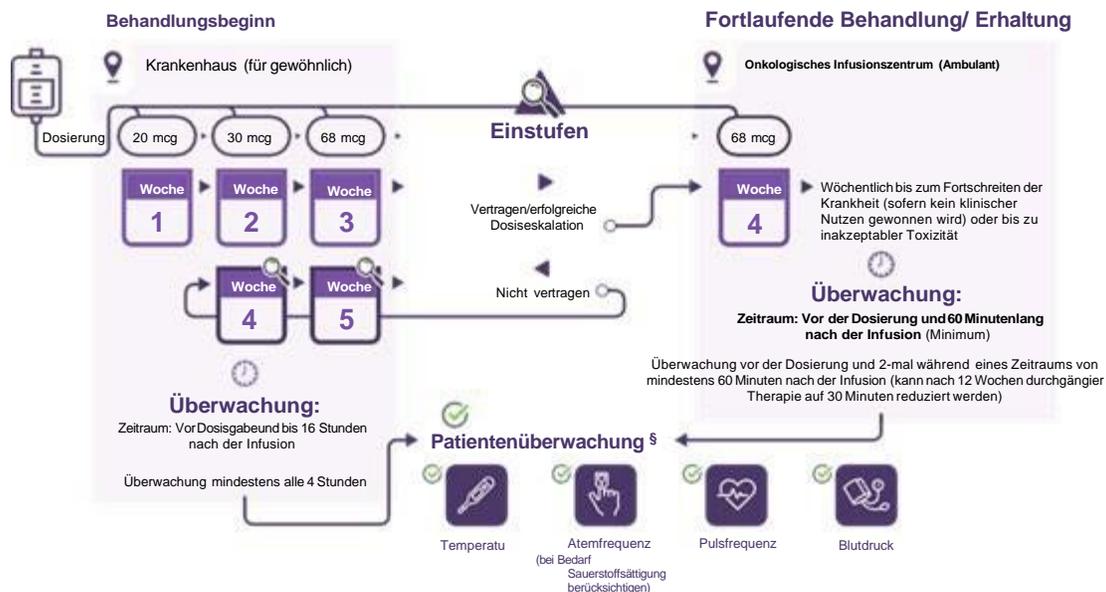
DOSIERUNG UND VERABREICHUNG DES MEDIKAMENTS

Als Vorsichtsmaßnahme werden die ersten Infusionen (Induktion) von Tebentafusp in der Regel im Krankenhaus verabreicht, um die Überwachung und Behandlung der Toxizitäten zu erleichtern. Die häufigsten Nebenwirkungen von Tebentafusp sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Hautreaktionen. Neben anderen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen sind auch erhöhte Leberenzyme ein wichtiges Thema. Die Toxizitäten sind im Allgemeinen milder als bei anderen Zelltherapien und treten innerhalb der ersten drei bis vier Dosen häufiger auf.

Tebentafusp bei fortgeschrittenem Aderhautmelanom: Dosierung, Verabreichung und Patientenüberwachung

Vor der Infusion

- Ausreichender Hydratationsstatus / euvolämischer Zustand
- Ausreichende Leberfunktion (Laborwerte vor Beginn und alle 3 Wochen während der gesamten Behandlung)
- Bei Patienten, die weiterhin systemische Kortikosteroide erhalten, ist eine Anpassung der Kortikosteroiddosis zu erwägen, um das Risiko einer Hypotonie zu vermeiden



* Wenn beim Patienten mit der vorherigen Dosis keine Nebenwirkung in Form des Zytokinfreisetzungssyndroms \geq Grad 2 aufgetreten ist. Siehe CRS-Behandlungsstufenprogramm für CRS-Einstufung und -Management).

† Übergang zur ambulanten Behandlung, wenn während oder nach der dritten Dosis keine Hypotonie vorliegt, die eine medizinische Intervention erfordert

‡ Die Bestimmung des klinischen Nutzens bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung basiert auf einer klinischen Beurteilung

§ Anpassungen, was überwacht werden soll und mit welcher Häufigkeit, sollten nach klinischem Ermessen oder nach institutionellen Standards vorgenommen werden. Die obigen Empfehlungen basieren auf dem Protokoll der klinischen Studie.

Anmerkung: Die Anpassung der Kortikosteroiddosis bei Patienten, die als Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden (Nebenniereninsuffizienz) behandelt werden, basiert auf Unterlagen des Unternehmens, die nicht in der Verschreibungsinformation enthalten sind

- Tebentafusp wird als 15-20-minütige intravenöse Infusion verabreicht
- Eine Prämedikation der ersten Dosis ist nicht erforderlich, die institutionellen Praktiken variieren jedoch. Beispiele für mögliche Medikamente sind Paracetamol 500 mg p.o. (am häufigsten), einzeln werden auch Ondansetron 8 mg p.o., Diphenhydramin 25 mg p.o. und Famotidin 20 mg verwendet
- Tebentafusp wird wöchentlich bis zum Fortschreiten der Erkrankung (sofern für den Patienten kein anderer klinischer Nutzen besteht) oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität verabreicht
- Die Mehrheit der Patienten kann nach den ersten drei Dosen zur kontinuierlichen Erhaltungstherapie auf eine ambulante Verabreichung umsteigen
- Die Patienten können zur ambulanten Verabreichung übergehen, sofern während oder nach der dritten Dosis keine Hypotonie auftritt und die Dosis ansonsten gut vertragen wird. Obwohl es ungewöhnlich ist, ist bei einigen Patienten für ihre vierte oder fünfte Dosis möglicherweise ein Krankenhausaufenthalt erforderlich

NEBENWIRKUNGEN UND BEHANDLUNG

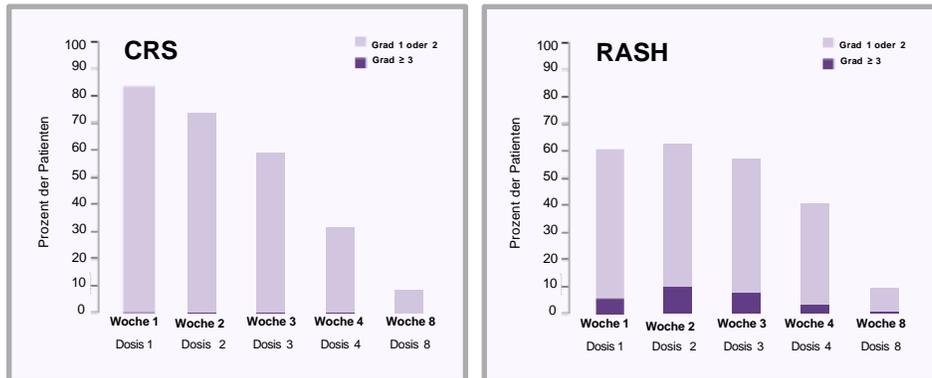
Die häufigsten Nebenwirkungen von Tebentafusp sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und Hautreaktionen, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp zusammenhängen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind die meisten Nebenwirkungen leicht bis mäßig ausgeprägt und treten innerhalb der ersten 3-4 Dosen auf (Induktion).

Zytokinfreisetzungssyndrom

Das CRS tritt bei den meisten Patienten während der ersten Induktion auf, da Tebentafusp eine Immuntherapie ist, die die T-Zellen aktiviert und das körpereigene Immunsystem stärkt. Die CRS-Toxizitäten sind im Allgemeinen milder als bei einigen anderen zellbasierten Therapien (z. B. CAR-T), sie sind in der Regel vom Grad 1–2 und reversibel.

Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, nahm die Häufigkeit von CRS in der klinischen Studie nach der dritten Dosis drastisch ab.

Abbildung 1. Inzidenz und Schweregrad des CRS im Laufe der Zeit in der klinischen Studie.



 **8 Stunden** Typische Zeit bis zum Eintreten* der Hauttoxizität nach der Infusion

*Basierend auf dem Auftreten von Fieber im Zusammenhang mit CRS

Eine ausführliche Erläuterung der Benotung und des Managements von CRS finden Sie im Behandlungseiffaden

Tebentafusp Behandlungseiffaden — Zytokinfreisetzungssyndrom

Hauttoxizitäten

Hautreaktionen wie Hautausschlag (sog. Rash) treten während der Induktionsphase häufig auf. Da Tebentafusp gp100 auf allen Melanozyten in der Haut erkennen kann, können gesunde Zellen betroffen sein.

Während Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen typischerweise nach jeder weiteren Tebentafusp Infusion abnehmen und in der Regel nach den ersten drei bis vier Dosen deutlich seltener auftreten, ist dies nicht immer der Fall. In einigen Fällen können Hauttoxizitäten die Möglichkeit zur Dosissteigerung einschränken, sodass weitere Krankenhausaufenthalte für Infusionen erforderlich sind, einschließlich der vierten oder fünften Dosis.

 **24 Stunden** Typische Zeit bis zum Einsetzen der Hauttoxizität nach der Infusion

Eine ausführliche Erläuterung des Managements von Hauttoxizitäten finden Sie im Behandlungseiffaden

Tebentafusp Behandlungseiffaden — Hauttoxizitäten

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Andere Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt Behandlungsstrategien für andere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tebentafusp.

Behandlung anderer nennenswerter Nebenwirkungen von Tebentafusp

Unerwünschtes Ereignis	Typisches Management/vorausschauendes Vorgehen
Erhöhte Leberenzyme	<p>Laboruntersuchungen sollten während der gesamten Behandlung wiederholt werden</p> <p>Bei Leberenzym erhöhungen Grad 3 oder Grad 4 ist Tebentafusp bis Grad 1 oder niedriger (oder Ausgangswert) zu unterbrechen</p> <p>Dann</p> <p><u>bei Auftreten von CRS Grad 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nehmen Sie Verabreichung von Tebentafusp auf derselben Dosisstufe wieder auf; nehmen Sie die Eskalation wieder auf, falls die nächste Gabe vertragen wird <p><u>bei Nichtauftreten von CRS Grad 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie die Eskalation fort, wenn die aktuelle Dosis weniger als 68 mcg beträgt • Oder setzen Sie die Verabreichung auf derselben Stufe fort, wenn die Dosis eskalation bereits abgeschlossen ist • Für alle Patienten unabhängig der Dosisstufe: Ziehen Sie die intravenöse Gabe von Kortikosteroiden in Betracht, wenn innerhalb von 24 Stunden keine Verbesserung der Leberenzyme eintritt
Embryofetale Toxizität	<p>Kann den Fötus schädigen. Empfehlen Sie Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung mit Tebentafusp und für 1 Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden</p>
Andere Nebenwirkungen (z. B. Durchfall, Fatigue, Gelenkschmerzen, Abdominalschmerz, Erythem)	<p>Die allgemeinen Empfehlungen für die verbleibenden Nebenwirkungen sind wie folgt:</p> <p><u>Grad 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie Tebentafusp ab, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder niedriger (oder Ausgangswert) abgeklungen ist • Setzen Sie die Verabreichung von Tebentafusp auf derselben Dosisstufe fort (d. h. nicht eskalieren, wenn während der anfänglichen Dosis eskalation andere Nebenwirkung des Schweregrads 3 aufgetreten sind; setzen Sie die Eskalation fort, sobald die jeweilige Dosierung vertragen wird) <p><u>Grad 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie Tebentafusp dauerhaft ab

DIE WICHTIGSTEN FAKTEN ZUR VERABREICHUNG VON TEBENTAFUSP

- Der HLA-A*02:01-Status sollte am Blut getestet werden
- Tebentafusp wird unter längerer Beobachtung verabreicht, typischerweise für die Dauer der ersten 3 Dosen
- Eine Prämedikation kann während der Anfangsdosen in Betracht gezogen werden, ist danach jedoch häufig nicht erforderlich
- Die meisten Nebenwirkungen treten während der Anfangsdosen auf und führen eher selten zu einem Behandlungsabbruch
- Ein CRS tritt bei der Mehrheit der Patienten auf; Fieber ist in der Regel das erste Anzeichen
- Hauttoxizitäten wie Hautausschläge treten bei den Anfangsdosen ebenfalls häufiger auf und bessern sich in der Regel mit der Zeit
- Aufgrund des Risikos einer Hypotonie sollte bei Patienten, die systemische Kortikosteroide als Dauertherapie erhalten einschließlich Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, eine Anpassung der Kortikosteroiddosis in Betracht gezogen werden
- Informieren Sie Patienten und pflegende Angehörige über Nebenwirkungen und darüber, wie wichtig es ist, Symptome so schnell wie möglich dem Behandler zu melden. Erinnern Sie die Patienten daran, wie wichtig es ist, den Zeitplan mit ihren wöchentlichen Infusionen von Tebentafusp einzuhalten
- Raten Sie den Patienten, zur Dokumentation Fotos von Hautveränderungen zu machen

FRAGEN & ANTWORTEN

F. Wie lange werden die Patienten mit Tebentafusp behandelt?

A. Die Fachinformation gibt eine Therapiedauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung (sofern für den Patienten kein anderer klinischer Nutzen vorliegt) oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität an. In der klinischen Studie profitierten einige Patienten mit fortschreitender Erkrankung dennoch weiterhin von der Therapiefortführung. Derzeit besteht kein Konsens über Strategien für die Behandlung nach dem Fortschreiten der Krankheit oder darüber, zu welchem Zeitpunkt der Patient auf eine alternative Behandlung umgestellt werden sollte.

F. Gibt es empfohlene Dosisreduktionen im Falle von Nebenwirkungen?

A. Bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tebentafusp wurden keine Dosisreduktionen vorgenommen. Die Dosis wird entweder so lange gehalten, bis die Nebenwirkungen ausreichend abgeklungen sind (typischerweise bis Grad 0 oder Grad 1), oder, wenn die Nebenwirkungen zu schwerwiegend sind, wird Tebentafusp dauerhaft abgesetzt.

F. Wie wird die Dosis bei einem Patienten erhöht, bei dem ein schweres unerwünschtes Ereignis auftritt?

A. Bei Patienten mit schwerem CRS (Grad 3) kann nach Abklingen der Symptome die Behandlung mit derselben Dosis wiederaufgenommen werden, eine Dosissteigerung sollte für die Folgedosis nicht durchgeführt werden. Die Dosiseskalation kann wiederaufgenommen werden, sobald Tebentafusp vertragen wird.

Bei allen anderen Toxizitäten kann die Behandlung mit Tebentafusp mit derselben Dosis wiederaufgenommen werden, sobald die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist oder die Ausgangswerte erreicht werden. Treten bei der ersten Dosis Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 auf, sollte die Dosiseskalation erst wiederaufgenommen werden, wenn die Dosis vertragen wird.

F. Wie oft brechen Patienten die Behandlung mit Tebentafusp aufgrund von Nebenwirkungen ab?

A. Es gibt eine niedrige Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. In der klinischen Studie brachen 3,3 % der Patienten Tebentafusp aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen ab. Gründe für das Absetzen von Tebentafusp waren anaphylaktische Reaktionen, Hirnödeme, CRS, Fatigue, Hepatotoxizität, Hypotonie und Übelkeit.

Die meisten Nebenwirkungen von Tebentafusp sind vom Grad 1–2 und treten am häufigsten bei den ersten drei Dosen während des Krankenhausaufenthalts auf. Sie sind kontrollierbar, reversibel und nehmen im Laufe der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Bei weniger als 10 % der Patienten tritt ein CRS oder eine Hautreaktion nach 8 Wochen Behandlung auf.

F. Wann ist ein Krankenhausaufenthalt der Patienten für die 4. oder 5. Dosis von Tebentafusp erforderlich?

A. Patienten, bei denen während oder nach der dritten Dosis eine Hypotonie Grad 2 oder höheren Grades auftritt, die eine medizinische Intervention erfordert, sollten Tebentafusp stationär erhalten. Die Mehrheit der Patienten kann Tebentafusp nach den ersten drei Dosen ambulant erhalten. Es kann auch Fälle geben, in denen die Dosis während der ersten drei Dosen nicht erhöht werden konnte. Diese Patienten müssen möglicherweise zusätzliche Dosen stationär im Krankenhaus erhalten.

RESSOURCEN FÜR PATIENTEN

ZUSÄTZLICHE INFORMATIONQUELLEN

AIM at Melanoma Foundation

<https://www.aimatmelanoma.org>

Immunocore KIMMTRAK Patientenleitfaden

<https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/63bd2d69f1c1f328bf82e423>

ZUSÄTZLICHE RESSOURCEN

- Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Klinisches und molekulares Ansprechen auf Tebentafusp bei zuvor behandelten Patienten mit metastasierendem Aderhautmelanom: eine Phase-2-Studie. *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-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tebentafusp bei Patienten mit metastasierendem Aderhautmelanom unter Anwendung eines schrittweisen Dosisschemas und einer Erweiterung der Dosierung. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (17):1939-1948. doi: 10.1200/JCO.21.01805
- Carvajal RD, Sacco JJ, Jäger MJ. Fortschritte in der klinischen Behandlung des Aderhautmelanoms. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20 (2):99-115. doi:10.1038/s41571-022-00714-1
- Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp zur Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Aderhautmelanom. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022; 22 (10):1017-1027. doi:10.1080/14737140.2022.2124971
- Fonseca C, Pinto-Proença R, Bergeron S, et al. Intratumorale Heterogenität beim Aderhautmelanom. *Ocul Oncol Pathol.* 2021; 7 (1):17-25. doi:10.1159/000508517
- Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Dreijährige Gesamtüberlebensrate mit Tebentafusp bei metastasierendem Aderhautmelanom. *N Engl J Med.* 2023; 10.1056/nejmoa2304753. doi:10.1056/nejmoa2304753
- KIMMTRAK [Packungsbeilage]. Abingdon, Oxfordshire, Großbritannien: Immunocore, Ltd.; 2022. Verfügbar unter: https://www.immunocore.com/application/files/7616/6982/7973/approved_USPI_11_20_22_for_Commercial_Printing_and_website.pdf. Abgerufen am 13. September 2023.
- Marincola FM, Venzon D, White D, et al. Zusammenhang zwischen HLA-Reaktion und Toxizität bei Melanompatienten, die mit einer Immuntherapie auf Interleukin-2-Basis behandelt wurden. *Cancer Res.* 1992; 52
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Gesamtüberlebensvorteil von Tebentafusp bei metastasierendem Aderhautmelanom. *N Engl J Med.* 2021; 385 (13):1196-1206. doi:10.1056/NEJM0A2103485
- Oates J, Hassan NJ, Jakobsen BK. ImmTACs für die gezielte Krebstherapie: warum, was, wie und welche. *Mol Immunol.* 2015; 67 (2, pt A):67-74. doi:10.1016/j.molimm.2015.01.024

Klicken Sie hier für herunterladbare Aktionspläne,
die Sie an Ihre Patienten anpassen können