

Tebentafusp-tebn per melanoma uveale non resecabile o metastatico

Uno strumento HCP tratto dall'iniziativa Immuno-Oncology Essentials

Tebentafusp-TEBN (Kimmtrak®) è un nuovo tipo di immunoterapia cellulare da utilizzare nella cura del melanoma uveale non resecabile o metastatico (avanzato) in pazienti che sono positivi al gene *HLA-A* 02:01*. Si tratta del primo trattamento approvato dalla FDA per il melanoma uveale avanzato e l'unico che abbia dimostrato di migliorare la sopravvivenza.

Tebentafusp-TEBN è un attivatore bispecifico delle cellule T, che agisce sul complesso *HLA-A* 02:01 /gp100*, un marcatore (antigene) che si trova frequentemente sulle cellule tumorali del melanoma uveale e sui melanociti. I bispecifici sono anticorpi progettati per legarsi simultaneamente alle cellule T e agli antigeni delle cellule tumorali. Tebentafusp-TEBN è costituito da un recettore per le cellule T, progettato con precisione per legarsi alle cellule con il marcatore *HLA-A* 02:01 /gp100* e alle cellule T citotossiche, attivando le cellule T per riconoscere e uccidere le cellule tumorali. Può anche colpire i melanociti normali.

In uno studio in fase 3, tebentafusp-tebn ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza globale rispetto ai trattamenti standard (gruppo di controllo) in pazienti con melanoma uveale avanzato positivi al *HLA-A* 02:01* che non erano stati precedentemente trattati.

- È stato riscontrato un miglioramento di 6 mesi in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con tebentafusp-tebn rispetto a quelli che hanno ricevuto terapie standard (21,7 mesi con tebentafusp-tebn vs 16,0 mesi con terapie standard)
- È stato riscontrato un beneficio clinicamente significativo in alcuni pazienti che hanno continuato a ricevere il trattamento con tebentafusp-tebn dopo la progressione della malattia. Questi pazienti hanno avuto una sopravvivenza più lunga rispetto a quelli che hanno ricevuto terapie standard.

Idoneità dei pazienti per tebentafusp-tebn

Solo pazienti che sono positivi al *HLA-A* 02:01* e idonei per tebentafusp-tebn. Lo stato di positività al *HLA-A* 02:01* è determinato da un semplice esame del sangue (test HLA ad alta risoluzione). I campioni di tessuto biotico non devono essere utilizzati. Rendimenti dei test sui tessuti risultati imprecisi a causa dell'eterogeneità intratumorale e perché l'HLA può essere sottoregolato nel tessuto tumorale.

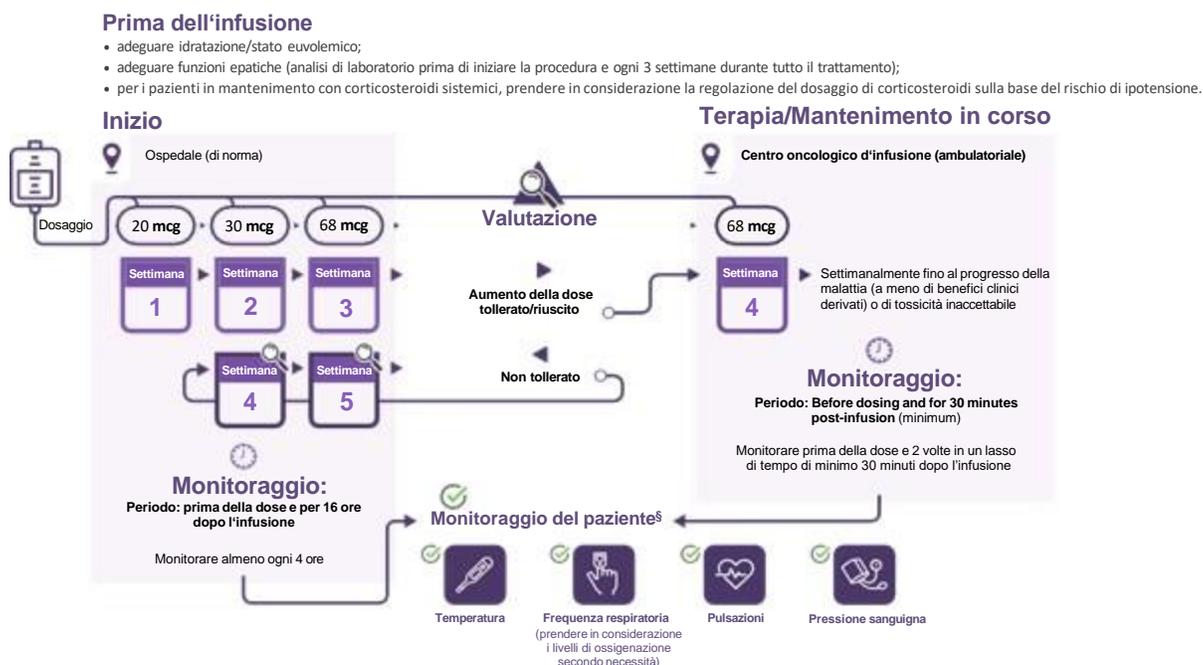
I pazienti devono essere testati il prima possibile dopo la diagnosi, poiché possono essere necessarie fino a 1 o 2 settimane per ricevere i risultati.

Questo documento ha lo scopo di aiutare gli operatori a ottimizzare la gestione del melanoma uveale con questo trattamento.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

Per precauzione, le infusioni iniziali (induzione) di tebentafusp-tebn vengono generalmente somministrate in ospedale, per facilitare il monitoraggio e la gestione delle tossicità. Gli effetti collaterali più comuni di tebentafusp-tebn sono il sintomo da rilascio di citochine (CRS) e le reazioni cutanee. Tra gli altri effetti negativi correlati al farmaco, è importante trattare anche gli elevati enzimi epatici. Le tossicità sono generalmente più lievi di quelle osservate con altre terapie cellulari e sono più comuni entro le prime 3-4 dosi.

Tebentafusp-TEBN per il melanoma uveale avanzato Dosaggio, somministrazione e monitoraggio del paziente



*Se il paziente non ha presentato un evento avverso di sindrome da rilascio di citochine di grado ≥ 2 con la dose precedente. Consultare [CRS Care Step Pathway](#) per la classificazione e la gestione del CRS.

† Passaggio al trattamento ambulatoriale, in assenza di ipotensione che richieda un intervento medico durante o dopo la dose 3

‡ La determinazione del beneficio clinico nei pazienti con malattia progressiva si basa sul giudizio clinico

§ L'aggiustamento di cosa monitorare e con quale frequenza deve essere effettuato utilizzando il giudizio clinico o seguendo gli standard istituzionali. Raccomandazioni sopra riportate basate sul protocollo di sperimentazione clinica.

Nota bene: la correzione del dosaggio di corticosteroidi, per i pazienti in trattamento con corticosteroidi di mantenimento (insufficienza surrenalica), si basa su materiali aziendali non inclusi nelle informazioni sulla prescrizione.

- Tebentafusp-TEBN viene somministrato sotto forma di infusione endovenosa di 15-20 minuti
- La premedicazione della prima dose non è richiesta, ma le prassi istituzionali variano. Esempi di potenziali farmaci da premedicazione includono paracetamolo 650 mg PO, ondansetron 8 mg PO, difenidramina 25 mg PO e famotidina 20 mg.
- Tebentafusp-TEBN viene somministrato settimanalmente fino alla progressione della malattia (a meno che il paziente non ne tragga altrimenti beneficio clinico) o fino a tossicità inaccettabile
- La maggior parte dei pazienti può passare alla somministrazione ambulatoriale (centro di infusione) per una terapia di mantenimento continua dopo le prime 3 dosi
- I pazienti possono passare alla somministrazione ambulatoriale, a condizione che non vi sia ipotensione durante o dopo la terza dose e che la dose sia altrimenti ben tollerata. Sebbene non sia prassi comune, alcuni pazienti possono richiedere il ricovero ospedaliero per la quarta o la quinta dose

EFFETTI COLLATERALI E RELATIVA GESTIONE

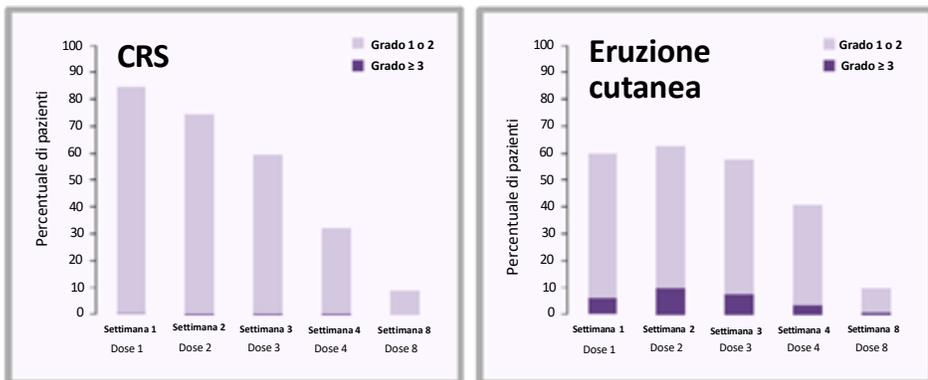
Gli effetti collaterali più comuni di tebentafusp-tebn sono la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e le reazioni cutanee, che sono correlate al meccanismo d'azione di tebentafusp-tebn. Come mostrato nella Figura 1, la maggior parte degli eventi avversi si presentano da lievi a moderati e si verificano entro le prime 3-4 dosi (induzione).

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

La CRS si verifica nella maggior parte dei pazienti durante l'induzione iniziale, perché tebentafusp-tebn è un'immunoterapia che attiva le cellule T e migliora il sistema immunitario del corpo. Le tossicità da CRS sono generalmente più lievi di quelle osservate con altre terapie a base cellulare (ad esempio, CAR-T), sono generalmente di grado 1-2 e sono reversibili.

Come mostrato nella tabella seguente, la frequenza della CRS nello studio clinico è diminuita drasticamente dopo la terza dose.

Figura 1. Incidenza e gravità della CRS nel tempo durante la sperimentazione clinica.



8 ore Tempo tipico di insorgenza* della tossicità cutanea dopo l'infusione

*In base all'insorgenza della febbre associata alla CRS

Consulta il Care Step Pathway per un approfondimento dettagliato sulla classificazione e sulla gestione della CRS

Tebentafusp-TEBN Care Step Pathway - Sindrome da rilascio di citochine

Tossicità cutanee

Le reazioni cutanee, come l'eruzione cutanea, sono comuni durante la fase di induzione. Poiché tebentafusp-tebn è in grado di riconoscere le gp100 sui melanociti della pelle, le cellule normali possono risentirne.

Sebbene la frequenza e la gravità delle reazioni cutanee diminuiscano, in genere, dopo ogni successiva infusione di tebentafusp-tebn, e di solito diminuiscano drasticamente dopo le prime 3-4 dosi, non è sempre così. In alcuni casi, le tossicità cutanee possono limitare la capacità di aumentare il dosaggio, richiedendo continui ricoveri per infusioni, comprese la quarta o la quinta dose.

24 ore Tempo tipico di insorgenza della tossicità cutanea dopo l'infusione

Consulta il Care Step Pathway per un approfondimento dettagliato sulla gestione delle tossicità cutanee.

Tebentafusp-TEBN Care Step Pathway — Tossicità cutanee

Continua nella pagina successiva

Altri effetti collaterali

La tabella seguente mostra le strategie di gestione per altri effetti collaterali associati al tebentafusp-tebn.

Gestione di altri importanti effetti collaterali del tebentafusp-tebn

Evento avverso	Gestione comune/guida alla prevenzione
Enzimi epatici elevati	<p>Il test deve essere ripetuto durante il trattamento</p> <p>Per aumenti degli enzimi epatici di grado 3 o 4, sospendere il tebentafusp-tebn fino al grado 1 o inferiore (o al basale)</p> <p>Poi</p> <p><u>Nell'impostazione della CRS di grado 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Riprendere tebentafusp-tebn allo stesso livello di dosaggio; riprendere l'aumento se la successiva somministrazione viene tollerata <p><u>Al di fuori dell'impostazione della CRS di grado 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Riprendere l'aumento se la dose attuale è inferiore a 68 mcg Oppure riprendere allo stesso livello se l'aumento della dose è completato Per tutti i pazienti: prendere in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa in assenza di miglioramento degli enzimi epatici entro 24 ore
Tossicità embrio-fetale	<p>Può causare danni al feto. Consigliare alle donne in età riproduttiva di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con tebentafusp-tebn e per 1 settimana dopo l'ultima dose</p>
Altri effetti indesiderati (ad esempio diarrea, affaticamento, dolori articolari e gonfiore dello stomaco o della pelle)	<p>La raccomandazione generale per gli effetti collaterali rimanenti:</p> <p><u>Grado 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sospendere tebentafusp-tebn fino al grado 1 o inferiore (o al basale) Riprendere tebentafusp-tebn allo stesso livello di dosaggio (cioè, non aumentare se si sono verificate altre reazioni avverse di grado 3 durante l'aumento della dose iniziale; riprendere l'aumento una volta tollerato il dosaggio) <p><u>Grado 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sospendere definitivamente tebentafusp-tebn

PUNTI CHIAVE SULLA SOMMINISTRAZIONE DI TEBENTAFUSP-TEN

- L'HLA deve essere testato sul sangue
- Tebentafusp-TEBN viene somministrato sotto osservazione prolungata, in genere per le prime 3 dosi
- La premedicazione può essere presa in considerazione durante le dosi iniziali, ma spesso non è necessaria successivamente
- La maggior parte degli effetti collaterali si verifica durante le dosi iniziali e non è probabile che porti alla sospensione
- La CRS si manifesta nella maggior parte dei pazienti; la febbre è di solito il primo segnale
- Le tossicità cutanee, come l'eruzione cutanea, sono anche più comuni con i dosaggi iniziali e in genere migliorano nel tempo
- A causa del rischio di ipotensione, prendere in considerazione la possibilità di correggere il dosaggio di corticosteroidi somministrato nei pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici di mantenimento, compresi i pazienti con insufficienza surrenalica
- Informare i pazienti e le persone che li assistono degli effetti collaterali e dell'importanza di segnalare i sintomi il prima possibile. Ricordare ai pazienti l'importanza di rispettare i tempi previsti con le infusioni settimanali di tebentafusp-tebn
- Consigliare ai pazienti di scattare foto di eventuali cambiamenti della pelle per la documentazione

DOMANDE E RISPOSTE

D. Per quanto tempo i pazienti resteranno sottoposti al trattamento con tebentafusp-tebn?

R. Le informazioni sulla prescrizione indicano fino alla progressione della malattia (a meno che il paziente non ne tragga un beneficio clinico) o a una tossicità inaccettabile. Nello studio clinico, alcuni pazienti con malattia progressiva hanno continuato a trarne beneficio. Attualmente, non vi è concordanza sulle strategie per la progressione passata del trattamento o sul momento in cui il paziente debba passare a un trattamento alternativo.

D. Sono previste riduzioni della dose standard per gli eventi avversi?

R. Non sono previste riduzioni del dosaggio per gli eventi avversi associati a tebentafusp-tebn. La dose viene sospesa fino a quando l'evento avverso non si risolve sufficientemente (in genere a Grado 0 o Grado 1) oppure, se lo stesso è sufficientemente grave da interrompere definitivamente la somministrazione di tebentafusp-tebn.

D. Come si aumenta la dose se un paziente manifesta un evento avverso grave?

R. I pazienti con CRS grave (grado 3) possono riprendere il trattamento dalla stessa dose dopo la risoluzione dei sintomi, ma la dose successiva non deve essere aumentata. L'aumento della dose può riprendere una volta che tebentafusp-tebn è tollerato.

Per tutte le altre tossicità, tebentafusp-tebn può essere ripreso alla stessa dose dopo la risoluzione a un livello < Grado 1 o basale. Se si sono verificate reazioni di grado 3 con la prima dose, l'aumento della dose deve essere ripreso solo dopo che la dose è stata tollerata.

D. con che frequenza i pazienti sospendono il trattamento con tebentafusp-tebn a causa di eventi avversi?

R. Il tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è basso. Nello studio clinico, il 3,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento con tebentafusp-tebn a causa di eventi avversi correlati al trattamento. I motivi per l'interruzione del trattamento con tebentafusp-tebn erano reazione anafilattica, edema cerebrale, CRS, affaticamento, epatotossicità, ipotensione e nausea.

La maggior parte degli eventi avversi con tebentafusp-tebn sono di grado 1-2 e si verificano più spesso con le prime 3 dosi mentre i pazienti sono in ospedale. Sono gestibili, reversibili e diminuiscono di gravità e frequenza nel tempo. Meno del 10% dei pazienti presenta CRS o una reazione cutanea dopo 8 settimane di trattamento.

D. Quando è necessario ricoverare i pazienti per la quarta o la quinta dose di tebentafusp-tebn?

R. I pazienti che manifestano ipotensione di grado 2 o superiore e che richiedono un intervento medico durante o dopo la dose 3 devono ricevere tebentafusp-tebn in ospedale. La maggior parte dei pazienti può ricevere tebentafusp-ten in regime ambulatoriale (centro di infusione) dopo le 3 dosi iniziali. Sono contemplati anche casi in cui il dosaggio non può essere aumentato durante le prime 3 dosi: a quei pazienti può essere richiesto di ricevere dosi aggiuntive in ospedale.

RISORSE PER I PAZIENTI

RISORSE INFORMATIVE AGGIUNTIVE

Melanoma Italia (capire il melanoma, news, educazione & webinar, ecc.)

<https://www.melanomaitalia.org/>

AIM presso la Melanoma Foundation (programma Ask an Expert, simposi per i pazienti, risorse sui farmaci, ecc.)

<https://www.aimatmelanoma.org/>

American Cancer Society: immunoterapia e farmaci mirati per il cancro agli occhi

<https://www.cancer.org/cancer/types/eye-cancer/treating/targeted-therapy.html>

ASSISTENZA FINANZIARIA

KIMMTRAK CONNECT®

Assistenza finanziaria e coordinamento personalizzato delle cure per i pazienti che assumono Kimmtrak.

www.kimmtrakconnect.com/

844-755-2273

Cancer Financial Aid Coalition

Facilita la comunicazione, educa e sostiene i pazienti. www.cancerfac.org

Continua nella pagina successiva

RISORSE AGGIUNTIVE

Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Risposta clinica e molecolare al tebentafusp in pazienti con melanoma uveale metastatico precedentemente trattati: uno studio in fase 2. *Nat Med.* 2022; 28 (11) :2364-2373. doi: 10.1038/s41591-022-02015-7

Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, Orloff M, et al. Studio in fase 1 sulla sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di tebentafusp utilizzando un regime posologico incrementale ed espansivo in pazienti con melanoma uveale metastatico. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (17) :1939-1948. doi: 10.1200/JCO.21.01805

Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ. Progressi nella gestione clinica del melanoma uveale. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20 (2) :99-115. doi:10.1038/s41571-022-00714-1

Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp per il trattamento di pazienti adulti positivi al HLA-A* 02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022; 22 (10) :1017-1027. doi:10.1080/14737140.2022.2124971

Fonseca C, Pinto-Proença R, Bergeron S, et al. Eterogeneità intratumorale nel melanoma uveale. *Oncol Patol oculare.* 2021; 7 (1) :17-25. doi:10.1159/000508517

Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Sopravvivenza globale a tre anni con tebentafusp nel melanoma uveale metastatico. *N Engl J Med.* 2023; 10.1056/NEJMOA2304753. doi:10.1056/NEJMOA2304753

KIMMTRAK [foglietto illustrativo]. Abingdon, Oxfordshire, Regno Unito: Immunocore, Ltd.; 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.immunocore.com/application/files/7616/6982/7973/approved_USPI_11_20_22_for_commercial_printing_and_website.pdf. Accesso: 13 settembre 2023.

Marincola FM, Venzon D, White D, et al. Associazione HLA con risposta e tossicità nei pazienti affetti da melanoma trattati con immunoterapia a base di interleuchina 2. *Risoluzione sul cancro.* 1992; 52 (23) :6561-6566.

Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Beneficio globale in termini di sopravvivenza con tebentafusp nel melanoma uveale metastatico. *N Engl J Med.* 2021; 385 (13) :1196-1206. doi:10.1056/NEJMOA2103485

Oates J, Hassan NJ, Jakobsen BK. ImmTAC per la terapia mirata del cancro: perché, cosa, come e quale. *Mol Immunol.* 2015; 67 (2, punto A) :67-74. doi:10.1016/j.molimm.2015.01.024

Clicca qui per visualizzare i piani
d'azione scaricabili da
personalizzare per i tuoi pazienti